

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

2023 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 13

№ 4

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» (Астана, Казахстан)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
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)
Заугольников 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 (Минск, Беларусь)
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)
Сайфутдинов 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

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, ДНР)
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)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство 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 185
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 185
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

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

Научный консультант

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

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 01.08.2023 года
Тираж 3000 экземпляров.

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

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

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

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-4



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

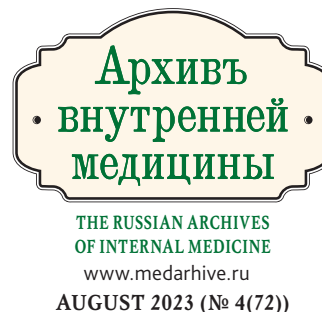
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, DPR)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
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. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
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. Mikhlin — 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

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, DPR)
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)
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.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), 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)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 01.08.2023
Circulation 3000 exemplars

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

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

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

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

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

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

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

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-4

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Т.С. Игнатенко, В.А. Толстой,
И.С. Евтушенко, Е.С. Михайличенко
Возможности и перспективы применения гипокситерапии в кардиологии 245

Л.А. Камышиникова, К.С. Горбачевская, О.А. Ефремова,
Н.И. Оболонкова, О.А. Болховитина
Биомаркеры развития нежелательных сердечно-сосудистых событий при заболеваниях
почек 253

В.Н. Ларина, Е.А. Стоделова, Ж.М. Салмаси, А.Н. Казимирский,
Г.В. Порядин
Роль экстраклеточных нейтрофильных ловушек в развитии постковидного синдрома
и его осложнений 263

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, А.С. Винокуров, Е.Е. Арина, А.
Ю.А. Иванова, А.А. Гаспарян, П.А. Каишкова, А.Г. Макаев,
М.С. Сапко
Септическая эмбологенная пневмония — особенности клиники и диагностики
(обзор литературы и собственные наблюдения) 272

Оригинальные статьи

Г.А. Игнатенко, Г.Г. Тарадин, Т.Е. Куглер
Особенности гипертрофии левого желудочка и характеристика фенотипических вариантов
у больных гипертрофической кардиомиопатией 282

Разбор клинических случаев

Д.А. Вишняк, А.Х. Каримова, Ю.А. Кулай, М.В. Чернобай,
В.Р. Кофеева, Г.М. Хайруллина, Э.Т. Муллаярова, А.Г. Исаева
Успешное вынашивание беременности при терминальной почечной недостаточности:
миф или реальность (на примере клинического наблюдения) 294

М.М. Ребровская, А.А. Климовская, Е.В. Ефремова,
Н.С. Шаповал, О.Н. Сигитова
Феномен ложной тромбоцитопении. Алгоритм решения диагностической проблемы
и описание клинического случая 302

С.Т. Энгиноев, Ю.Б. Мартыанова, Е.В. Ефремова, И.И. Чернов
Клинический случай успешного лечения диссекции коронарной артерии и тромбоза левого
желудочка у молодого мужчины — носителя гена фактора V Лейдена с транзиторной
ишемической атакой 312

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

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

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

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, T.S. Ignatenko, V.A. Tolstoy,
I.S. Evtushenko, E.S. Mykhailichenko*
Possibilities and Prospects of Hypoxytherapy Application in Cardiology 245
- L.A. Kamyschnikova, K.S. Gorbachevskaya, O.A. Efremova, N.I.
Obolonkova, O.A. Bolkhovitina*
Biomarkers of Adverse Cardiovascular Events in Kidney Disease 253
- V.N. Larina, E.A. Stodelova, Zh.M. Salmasi, A.N. Kazimirsij,
G.V. Porjadin*
The Role of the Innate Immune System in the Development of Postcovid Syndrome
and its Complications 263
- N.S. Chipigina, N.Yu. Karpova, A.S. Vinokurov, E.E. Arinina,
Yu.A. Ivanova, A.A. Gasparyan, P.A. Kashkovskaya, A.G. Makaev,
M.S. Sapko*
Septic Embologenic Pneumonia — Clinical and Diagnostical Features (Review and Own
Observations) 272

ORIGINAL ARTICLE

- G.A. Ignatenko, G.G. Taradin, T.E. Kugler*
Specifics of Left Ventricular Hypertrophy and Characteristic of Phenotypic Variants in Patients
with Hypertrophic Cardiomyopathy 282

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- D.A. Vishnyak, A.H. Karimova, Yu.A. Kulai, M.V. Chernobai,
V.R. Kofeeva, G.M. Khairullina, E.T. Mullayarova, A.G. Isaeva*
Successful Pregnancy with Terminal Renal Failure: Fiction or Reality (on the Example of Clinical
Observation) 294
- M.M. Rebrovskaya, A.A. Klimovskaya, E.V. Efremova,
N.S. Shapoval, O.N. Sigitova*
False Thrombocytopenia Phenomenon. Algorithm for Diagnostic Problem Solution
and Description of Clinical Case 302
- S.T. Enginovev, Yu.B. Martyanova, E.V. Efremova, I.I. Chernov*
A clinical case of successful treatment of coronary artery dissection and left ventricular thrombosis
in a young man carrier of factor V Leiden gene and transient ischemic attack 312

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2023):

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

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252

УДК 616.1/9-085.212-06:616.831-009.7

EDN: ANXHPL



Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Т.С. Игнатенко,
В.А. Толстой, И.С. Евтушенко, Е.С. Михайличенко*

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького», Донецк, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОКСИТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИИ

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, T.S. Ignatenko,
V.A. Tolstoy, I.S. Evtushenko, E.S. Mykhailichenko*

SEI HPE State Donetsk State Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Russia

Possibilities and Prospects of Hypoxytherapy Application in Cardiology

Резюме

Несмотря на достижения современной кардиологии, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии в большинстве стран мира остается высокой, что мотивирует более широкое использование дополнительных (альтернативных) профилактических и лечебных подходов, одним из которых является гипокситерапия. За несколько десятилетий использования этого метода накоплен обширный объем информации, позволяющий констатировать благоприятное воздействие различных режимов гипокситерапии на выраженность клинической картины сердечно-сосудистых заболеваний, что потенциально может улучшать их прогноз. Применение гипокситерапии ассоциируется с улучшением циркадного ритма артериального давления, поток-зависимой вазодилатации, со снижением инсулинорезистентности, уменьшением жесткости сосудистой стенки, улучшением реологии крови, функции эндотелия и системы оксида азота, снижением уровней провоспалительных и протромботических цитокинов. Ряд авторитетных экспертов рассматривают гипокситерапию в качестве доступного и перспективного метода профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии, эффективно дополняющего традиционные немедикаментозные и медикаментозные подходы. Накопленные данные свидетельствуют о серьезных перспективах расширенного изучения возможностей применения гипокситерапии у кардиологических больных, в том числе в рамках крупных государственных исследовательских программ. Настоящий обзор посвящен рассмотрению физиологических эффектов гипокситерапии, возможностей ее применения в кардиологической практике, в том числе с анализом собственных данных, а также мер предосторожности при ее проведении.

Ключевые слова: гипокситерапия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическое preconditioning тканей, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

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 20.04.2023 г.

Принята к публикации 08.06.2023 г.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Игнатенко Т.С. и др. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОКСИТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 245-252. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252. EDN: ANXHPL

Abstract

Despite the achievements of modern cardiology, the cardiovascular morbidity and mortality in most countries of the world remains high, which motivates the wider use of additional (alternative) preventive and therapeutic approaches, one of which is hypoxotherapy. Over several decades of

*Контакты: Евгения Сергеевна Михайличенко, e-mail: klassiki@inbox.ru

*Contacts: Eugenia S. Mykhailichenko, e-mail: klassiki@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>

using this method, a large amount of data has been accumulated that allows us to state the beneficial effect of various hypoxotherapy regimens on the clinical course of cardiovascular diseases and can potentially improve prognosis of them. The use of hypoxotherapy is associated with an improvement in blood pressure circadian rhythm, flow-dependent vasodilation, an insulin resistance decrease, a vascular wall stiffness reduction, an improvement in blood rheology, endothelial function and nitric oxide system, a decrease of proinflammatory and prothrombotic cytokines levels. A number of modern experts consider hypoxotherapy as an affordable and perspective method of prevention and treatment of cardiovascular disease, effectively supporting traditional non-drug and drug-based approaches. Contemporary data indicate serious future perspectives for an expanded study of the hypoxotherapy possibilities in cardiac patients, including through the State research programmes. This review is devoted to the discussion of the physiological effects of hypoxotherapy, the possibilities of its application in cardiological practice, including with the analysis of own data, as well as precautions during its implementation.

Key words: hypoxotherapy, cardiovascular diseases, ischemic tissue preconditioning, arterial hypertension, ischemic heart 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 20.04.2023

Accepted for publication on 08.06.2023

For citation: Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Ignatenko T.S. et al. Possibilities and Prospects of Hypoxi Therapy Application in Cardiology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 245-252. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252. EDN: ANXNPL

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГОТ — гипокситерапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NO — оксид азота

Артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), цереброваскулярные и периферические сосудистые поражения являются причинами не менее 1/3 всех случаев смерти в мире, а их доля в структуре смертности в странах с развитой экономикой еще более высока [1, 2]. Ведущее место, которое занимают эти сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в структуре причин смерти в мировом масштабе, заставляет постоянно совершенствовать подходы к их профилактике и лечению [2, 3].

Важнейшим достижением кардиологии и внутренней медицины в целом является повсеместное осознание необходимости соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, включая требования здорового рациона с ограничением поваренной соли, отказ от курения и употребления значительных количеств алкоголя, дозированные физические нагрузки, снижение избыточной массы тела, здоровый сон и предупреждение чрезмерных эмоциональных стрессов, регулярный контроль и коррекция артериального давления, уровней глюкозы и липидов крови [3-6]. К серьезным успехам последних двух десятилетий в кардиологии также могут быть отнесены внедрение современных инвазивных и малоинвазивных подходов (коронарная реваскуляризация, имплантируемые устройства для контроля аритмий и блокад сердца и др.), утверждение и широкое распространение применения статинов при ССЗ, совершенствование подходов к анти тромботической терапии (двойная анти тромботическая, новые пероральные антикоагулянты), расширение применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при АГ, использование двойной нейрогуморальной блокады (валсартан с сакубитрилом) и глифлозинов при ХСН [1, 3].

К сожалению, несмотря на впечатляющие достижения современной кардиологии, получить желаемого

снижения заболеваемости и смертности от ССЗ в большинстве стран мира пока не удается [2]. В этой связи расширяется интерес к использованию дополнительных (альтернативных) профилактических и лечебных подходов, одним из которых является использование экспозиции дозированной и контролируемой гипоксии, что обозначается общим наименованием гипокситерапия (ГОТ). Различные варианты ГОТ (гипобарическая, нормобарическая, в сочетании с физическими нагрузками или без них, разной интенсивности и продолжительности) изучались на протяжении нескольких десятилетий [7-10]. За это время был накоплен достаточно обширный объем информации, позволяющий констатировать наличие у ГОТ ряда благоприятных эффектов, которые могут уменьшать выраженность клинической картины ССЗ и потенциально улучшать прогноз при ССЗ [11-14]. Ряд серьезных экспертов рассматривают ГОТ в качестве удобного и перспективного подхода к профилактике и лечению ССЗ, эффективно дополняющего традиционные немедикаментозные и медикаментозные методы [8, 15-17]. Настоящий обзор литературы посвящен рассмотрению физиологических эффектов ГОТ, возможностей использования ее различных вариантов при ССЗ, а также мер предосторожности при проведении процедур ГОТ.

Физиологические реакции в ответ на воздействие гипоксии

Экспозиция контролируемой гипоксии вызывает формирование комплекса разнообразных физиологических изменений в организме [7, 12, 18-20]. Короткий эпизод гипоксии, в особенности повторяющийся в интермиттирующем варианте, приводит к развитию ряда компенсаторных изменений дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Они направлены на поддержание

достаточной оксигенации периферических тканей в условиях гипоксии и потенциально имеют кардио- и вазопротекторный характер [7, 10]. Респираторные изменения связаны с воздействием гипоксии на каротидные хеморецепторы и включают гипервентиляцию, увеличение диффузионной способности легких (с повышением проницаемости аэрогематического барьера легких для респираторных газов — кислорода и углекислого газа), увеличение минутного объема дыхания и вентиляционной способности легких, повышение респираторного ответа на физическую нагрузку [7, 12, 21]. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипоксии обусловлены активацией симпатической нервной системы и включают увеличение частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке, повышение сердечного выброса, усиление эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) периферической вазодилатации, в том числе артериальной и венозной, улучшение функции эндотелия, уменьшение вязкости крови, снижение артериального давления (АД), увеличение сродства гемоглобина к кислороду, увеличение экспрессии индуцируемого гипоксией фактора 1- α (HIF- α) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а также усиление ангиогенеза [7, 22]. С перечисленными процессами тесно сопряжены индуцируемые кратковременной интермиттирующей гипоксией метаболические изменения, включающие снижение аппетита (обусловленное изменениями баланса гормонов, регулирующих потребление пищи и энергетический баланс, включая лептин, грелин, глюкагоно-подобный пептид-1 (GLP-1), панкреатический полипептид (PP), пептид YY (PYY), серотонин), повышение активности ферментов гликолиза и трансмембранного переносчика глюкозы GLUT4, снижение инсулинорезистентности, уменьшение массы тела [11, 18, 19]. Показано, что по меньшей мере некоторые из перечисленных выше благоприятных эффектов интермиттирующей гипоксии могут персистировать после ее прекращения на протяжении 3 месяцев [10, 21]. Оптимальными с патофизиологической точки зрения ряд авторов считают такие варианты ГОТ, которые предусматривают процедуры длительностью от 20 до 60 минут в день, курсами продолжительностью не менее 5 дней (предпочтительно 10-15 дней), с их повторением 1 раз в 3-6 месяцев, для достижения устойчивого протекторного сердечно-сосудистого эффекта [7, 8, 16, 21].

Интермиттирующая гипоксия рассматривается рядом патофизиологов и клиницистов в качестве варианта феномена гипоксического / ишемического preconditionирования тканей [7, 18]. Это явление включает в себя комплекс биологических реакций (изменения регуляции трансмембранных ионных каналов, АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, проницаемости мембраны митохондрий, образования активных кислородных радикалов), направленных на повышение резистентности ткани к воздействию гипоксии и ишемии путем их гипоксической тренировки [17]. Метаболическая адаптация к повторяющимся ишемическим эпизодам небольшой выраженности в настоящее время наиболее изучена для миокарда (и находит

определенное применение для его защиты от ишемических / реперфузионных повреждений в ходе процедур реваскуляризации); имеются предварительные данные о существовании такого явления и в ткани головного мозга (что может в перспективе оказаться полезным и для его защиты от ишемии) [17, 20, 22]. Трактовка биологических эффектов ГОТ как варианта гипоксического / ишемического preconditionирования тканей кажется весьма привлекательной для оценки перспектив использования метода в клинических условиях, в особенности в кардиологической и неврологической практике [8, 12, 13, 20].

Стабильная и длительная экспозиция гипоксии (например, при проживании в условиях высокогорья) ассоциирована с адаптационным усилением эритропоэза, а также с уменьшением сердечного выброса до уровня, близкого к таковому при нормоксии [23].

Имеющиеся в настоящее время различные варианты применения гипоксии в клинической практике, включая интермиттирующие варианты экспозиции нормобарической и гипобарической дозированной гипоксии, а также физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии, оказывают близкий по спектру комплекс перечисленных выше респираторных, сердечно-сосудистых и метаболических позитивных изменений; при этом полагают, что степень их выраженности может быть более высокой при гипобарической ГОТ в сравнении с нормобарической и при нагрузочных вариантах ГОТ в сравнении с ГОТ без физической нагрузки [19, 23]. Комплекс ассоциированных с ГОТ благоприятных эффектов находит использование при ССЗ как с профилактической, так и с лечебной целью [9, 14, 21, 24].

Клинические эффекты ГОТ

ГОТ позиционируется в качестве одного из подходов альтернативной медицины, преимущества которого удачно дополняют возможности классических методов профилактики и лечения ССЗ [22, 24]. Среди вариантов ГОТ могут быть выделены два основных — это процедуры с экспозицией разных видов дозированной гипоксии, а также физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии. Оба эти варианта демонстрируют ряд позитивных эффектов на сердечно-сосудистую систему и патофизиологические механизмы развития ССЗ. Рассмотрим возможности этих вариантов ГОТ при ССЗ более подробно.

Процедуры с экспозицией дозированной гипоксии.

В основе предположения о возможном благоприятном воздействии вдыхания обедненной кислородом воздушной смеси на ССЗ лежат данные представительных эпидемиологических исследований. В них сравниваются сердечно-сосудистые особенности жителей высокогорий и равнинной местности. Представленные в подобных анализах данные нередко неоднозначны, что связывают со значительной разнородностью изучавшихся популяций по таким характеристикам, как этнический и расовый состав, пол, физическая активность, особенности питания. В то же время, наиболее

крупные и авторитетные эпидемиологические работы свидетельствуют в пользу снижения сердечно-сосудистого риска у жителей горных местностей в сравнении с обитателями равнин. Так, в серии работ Faeh D. et al. (2009, 2016) влияние высоты проживания над уровнем моря на ССЗ оценивали сначала у 1,64 миллионов, а затем — уже у 4,2 миллионов жителей различных регионов Германии и Швейцарии (с использованием регистра Swiss National Cohort Study Group) [25, 26]. Результаты таких масштабных исследований вполне убедительно продемонстрировали (1) значительный благоприятный эффект проживания в гористой местности на риск развития и прогрессирования ИБС; (2) независимый от действия других факторов протекторный эффект рождения в условиях высокогорья в отношении риска развития ИБС; (3) линейную зависимость снижения сердечно-сосудистой смертности от увеличения высоты проживания над уровнем моря. Сходные свидетельства позитивного влияния проживания в гористой местности на сердечно-сосудистый риск были отмечены и в других популяционных исследованиях (Ezzati M. et al., 2012), привлекавших для анализа такие серьезные эпидемиологические источники США, как National Center for Health Statistics, The National Elevation Dataset и the U.S. Census Estimates [27]. В работе Winkelmayr W.C. et al. (2012), анализирующей диализную популяцию США, также была отмечена значимо более низкая частота развития инфарктов миокарда, мозговых инсультов и сердечно-сосудистых осложнений в целом среди лиц, живущих в горах, в сравнении с теми, кто проживает в равнинных местностях [28].

На основе подобных обнадеживающих данных эпидемиологических регистров, был спланирован ряд исследований, в которых дозированная экспозиция гипоксии использовалась уже в качестве профилактического или лечебного метода у различных категорий лиц — от здоровых до больных с ССЗ [29–34]. Так, Vedam H. et al. (2009) оценивали сердечно-сосудистые эффекты гипоксии, создающей контролируемое понижение сатурации кислорода до 80 % на период до 20 минут, в группе практически здоровых мужчин [29]. Эти авторы показали, что вдыхание такой обедненной кислородом воздушной смеси приводит к эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) артериальной вазодилатации с увеличением кровотока в сосудистом русле скелетных мышц. Leuenberger U.A., et al. (2008) также в группе здоровых молодых мужчин создавали условия гипобарической гипоксии, сходной с имеющейся на высотах 2438–4877 м над уровнем моря на протяжении 20 минут [30]. Ими было продемонстрировано, что такой гипоксический режим ассоциирован с увеличением продукции NO уже в венозном эндотелии скелетных мышц, с развитием значимой индуцируемой гипоксией вазодилатации и в этом отделе сосудистого русла. Еще в одном исследовании Tremblay J.C., et al. (2020) подтвердили благоприятные эффекты гипобарической гипоксии на функцию эндотелия у здоровых мужчин, в том числе на фоне индуцируемого в процессе исследования увеличения объема циркулирующей плазмы [31].

Сердечно-сосудистые эффекты ГОТ оценивались в целом ряде исследований у больных с различными вариантами ССЗ. Так, у лиц с АГ I степени были показаны благоприятные клиничко-патофизиологические эффекты 20-дневного применения интермиттирующей нормобарической ГОТ, выражавшиеся в снижении АД и увеличении продукции NO [32]. При этом следует отметить, что достигнутое уменьшение АД сохранялось на протяжении не менее чем 3 месяцев у 28 из 33 входивших в это исследование больных. В работе Burtcher M., et al. (2004) в двойном слепом исследовании изучались эффекты 3-недельного использования интермиттирующей ГОТ (с фракцией кислорода во вдыхаемой газовой смеси — inspired oxygen fraction — $FiO_2 = 0,10 - 0,14$) у 16 мужчин в возрасте 50–70 лет, из которых 8 были постинфарктными больными, а остальные 8 ранее инфаркт миокарда не переносили [33]. Эти авторы показали, что применение ГОТ ассоциировалось с повышением аэробной выносливости (aerobic capacity) и улучшением переносимости физической нагрузки у лиц пожилого возраста, как переносивших, так и ранее не переносивших инфаркт миокарда. По данным еще одного сообщения del Pilar Valle M., et al. (2006), интермиттирующая гипобарическая ГОТ у лиц с тяжелыми хроническими коронарными поражениями сопровождалась отчетливым улучшением миокардиальной перфузии [34]. На основании этих данных авторами сделан вывод о том, что такой метод может быть полезным дополнением к традиционной лечебной тактике у лиц с хроническими формами ИБС.

Довольно много исследований с различными вариантами ГОТ при ССЗ (преимущественно в виде интермиттирующего нормобарического метода) было опубликовано и в отечественной литературе [8, 20, 24, 35]. Эти работы также характеризуются относительно некрупными когортами входивших в них больных с ССЗ и в целом весьма позитивными оценками эффектов ГОТ при ее удовлетворительной переносимости. При этом у больных с артериальной гипертензией и с хроническими формами ИБС, как и в ранее представленных работах, отмечалось благоприятное воздействие ГОТ на уровни АД и NO-зависимую вазодилатацию артериального и венозного сосудистых бассейнов; кроме того были выявлены положительные эффекты ГОТ на параметры инсулинорезистентности, провоспалительные и протромботические цитокины, а также на клинические особенности (улучшение переносимости физической нагрузки, снижение функционального класса стенокардии) [8, 20, 24, 35].

Многочисленные исследования, выполненные под руководством проф. Г.А. Игнатенко, посвящены применению интервальной нормобарической гипокситерапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, микрососудистой стенокардии, метаболического синдрома, ишемического прекондиционирования и др. [24, 36, 37]. Включение гипокситерапии в комплексную лечебную программу больных молодого возраста с генетически индуцированной

гипертонической болезнью, по сравнению с больными, получавшими только медикаментозную терапию, позволило достоверно уменьшить частоту жалоб (головную боль, сердцебиение, перебои в работе сердца), частоту неосложненных и осложненных гипертонических кризов, экстрасистолической аритмии и пароксизмов фибрилляции предсердий, среднесуточного систолического и диастолического артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления. Уменьшение Night-peacker типа циркадной вариабельности с соответствующим увеличением части Dipper-типа позволяет приблизить суточные колебания давления к физиологическим и минимизировать ночные риски, связанные с кардио- и церебральными нарушениями кровообращения [37]. Высокая эффективность гипокситерапии установлена при коморбидной патологии (сочетание кардиальной патологии с бронхолегочными заболеваниями, заболеваниями эндокринной системы, почек, предстательной железы и др.). Полученные авторами результаты применения гипокситерапии при коморбидной кардиопульмональной патологии позволяет рассматривать гипокситерапию с позиции универсального патогенетического метода лечения, который позволяет оптимизировать коронарный кровоток, уменьшать проявления бронхиальной обструкции, сердечной и дыхательной недостаточности и увеличивать толерантность к физической нагрузке [38]. Гипокситерапия как немедикаментозный компонент длительной комплексной лечебной программы позволяет повысить некоторые показатели, характеризующие качество жизни (показатель физического функционирования, показатель жизнеспособности, показатель социального функционирования, показатель ролевого эмоционального функционирования) до уровня здоровых людей [39].

Физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии. Комбинация дозированной физической нагрузки с экспозицией гипоксии приводит к развитию значимой компенсаторной артериальной вазодилатации, направленной на поддержание достаточной доставки кислорода к скелетным мышцам в условиях недостаточного уровня оксигемоглобина в крови [23, 41]. Сама физическая нагрузка является мощным фактором, воздействующим на метаболизм [16, 40, 41]. В условиях гипоксии физическая нагрузка ассоциируется с сочетанием сниженной доставки кислорода к скелетным мышцам и повышенной потребности их в кислороде, что в результате приводит к значительному уменьшению парциального давления кислорода внутри митохондрий работающих мышц [42]. В свою очередь, это ассоциируется с повышением продукции NO в клетках сосудистого эндотелия и развертыванием компенсаторной вазодилатации [9, 40, 42]. Именно этот процесс и лежит в основе потенциальной вазо- и кардиопротекторной роли нагрузочных вариантов ГОТ при профилактике и лечении ССЗ.

Сердечно-сосудистые эффекты сочетания физической нагрузки с гипоксией также изучались и у здоровых лиц, и у больных с ССЗ. В популяции здоровых женщин Jung K., et al. (2020) было отмечено,

что упражнения пилатеса в условиях гипобарической гипоксии ($\text{FiO}_2 = 0,145$) в сравнении с условиями нормоксии ассоциировались с развитием более выраженного метаболического ответа (экскреция углекислоты, окисление углеводов) и более значительной вазодилатации [43]. Подобно этому, в исследовании Katayama K., et al. (2013) физические нагрузки в условиях гипоксии ($\text{FiO}_2 = 0,12$) у здоровых мужчин приводили к развитию значительно более выраженной эндотелий-зависимой вазодилатации в сравнении с аналогичными нагрузками в условиях нормоксии [44].

Представлен целый ряд сообщений, где нагрузочные варианты ГОТ использовались у таких категорий, как женщины в периоде постменопаузы (Nishiwaki M., et al. (2011), гипобарическая гипоксия, аналогичная высотам около 2000 м над уровнем моря [45]), пожилые мужчины (Park H., et al. (2019), нормобарическая гипоксия, $\text{FiO}_2 = 0,145$ [46]), у женщин с ожирением (Jung K., et al. (2020), гипобарическая гипоксия [47]), у спортсменов (Zembron-Lacny A., et al. (2020), интермиттирующая гипоксия в течение 6 дней при $\text{FiO}_2 = 0,135 - 0,12$ в сочетании с интенсивными физическими нагрузками [48]). В этих, а также в ряде других подобных им работ (Wee J., et al, 2015) было показано, что физические нагрузки в комбинации с ГОТ ассоциированы с вазодилатацией, снижением АД, улучшением функции вегетативной нервной системы, реологических свойств крови, функции эндотелия, липидного профиля и толерантности к глюкозе, а также с уменьшением уровней провоспалительных медиаторов; при этом все эти ценные биологические эффекты по выраженности оказывались значительно более выраженными, чем при подобных же нагрузках в отсутствие гипоксии [15].

Воздействие нагрузочных вариантов ГОТ на сердечно-сосудистые параметры изучалось и у лиц с ССЗ. Так, Muangritdech N., et al. (2020), проанализировав результаты применения интермиттирующей нормобарической гипоксии ($\text{FiO}_2 = 0,14$) в сочетании с дозированной физической нагрузкой у лиц с АГ, установили, что воздействие этого метода обеспечивает значимое снижение АД, что связывают с такими благоприятными метаболическими эффектами, как повышение уровней метаболитов NO и увеличение продукции HIF- α [17]. Значительный вклад в изучение эффектов ГОТ при ССЗ внесли видные отечественные специалисты, в частности, исследовательская группа под руководством академика О.В. Коркушко [49]. У пожилых больных с ИБС, по данным этих исследователей, интермиттирующая нормобарическая гипоксия в сочетании с дозированными физическими нагрузками приводила к уменьшению степени выраженности стенокардии; это позитивное действие авторы связали с улучшением функции эндотелия коронарных артерий, нормализацией микроциркуляции в миокарде, а также оптимизацией потребления миокардом кислорода. В серии работ, посвященных ГОТ, а также в анализе, суммирующем данные многих источников, опубликованных за последние 50 лет, Т.В. Серебровская и соавт. (2014, 2016) обоснованно отстаивают точку зрения о том, что

нагрузочные варианты ГОТ могут быть весьма полезным лечебным подходом, дополняющим современные возможности лечения распространенных видов ССЗ, включая АГ, ИБС и ХСН [8, 35].

Предосторожности при проведении ГОТ

Для ГОТ имеются свидетельства наличия определенного благоприятного потенциала в отношении клинической картины и течения ССЗ [29, 31, 33-35, 63]. Последние два десятилетия отличаются активизацией исследований в области лечебных эффектов ГОТ, что позволило констатировать наличие у этого метода целого ряда ценных патофизиологических и клинических характеристик, при удовлетворительной переносимости. Однако развитие ГОТ сдерживается отсутствием стандартизации используемой аппаратуры и применяемых режимов гипокситерапии, это в свою очередь не позволяет проводить серьезные многоцентровые исследования с современным протоколом (предпочтительно рандомизированные контролируемые) и препятствует внесению этого метода в отечественные и международные рекомендации по лечению ССЗ [8, 9, 22].

Проведение процедур ГОТ у лиц с ССЗ требует соблюдения определенных мер предосторожности [9]. Эксперты указывают, что лица, которым проводится ГОТ, должны иметь достаточно стабильное течение ССЗ, без их обострений и декомпенсации, поскольку в противном случае на фоне даже дозированной и контролируемой гипоксии нельзя исключить усиления клинических проявлений ССЗ [8, 9]. Ряд авторов перед началом курса ГОТ считает полезным выполнение тестов с дозированной физической нагрузкой в условиях нормоксии с целью оценки безопасности предстоящих процедур ГОТ [8, 9]. Крайне важным является полное сохранение в ходе курса ГОТ приема всех назначенных ранее лечащим врачом лекарственных препаратов, в особенности статинов и антитромботических средств, без перерывов в их приеме. На фоне лечения с использованием ГОТ желательно устранить такие потенциально неблагоприятные факторы, как значительные физические перегрузки, дегидратация, резкие изменения диеты и температурного режима (включая перегревание — например, баня и переохлаждение — например, закаливающие процедуры), также важно уменьшить воздействие эмоциональных стрессов (в быту, на работе, включая стрессы, связанные с отказом от курения и др.). Для получения оптимального результата целесообразно создание у больного и его родственников положительной мотивации к применению процедур ГОТ, разъяснение их положительных эффектов и предосторожностей при лечении, с формированием приверженности к проведению курса продолжительностью не менее 5 дней [50]. Решение о назначении ГОТ должен принимать врач, кабинет, где выполняются такие процедуры, должен быть оснащен стандартным набором средств оказания первой помощи для лиц с ССЗ.

Заключение

ГОТ, включая процедуры с экспозицией дозированной интервальной гипоксии, а также физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии, характеризуется развитием разноплановых благоприятных патофизиологических и клинических эффектов при хронических вариантах ССЗ и может рассматриваться как ценный компонент их комплексного лечения. Среди позитивных воздействий ГОТ, продемонстрированных у здоровых лиц и у больных с ССЗ — улучшение циркадного ритма АД, и поток-зависимой вазодилатации, снижение инсулинорезистентности, уменьшение жесткости сосудистой стенки, улучшение реологии крови, функции эндотелия и системы оксида азота, снижение уровней провоспалительных и протромботических цитокинов. Эти данные свидетельствуют о серьезных перспективах расширенного изучения возможностей применения ГОТ при ССЗ, в том числе в рамках крупных государственных исследовательских программ.

Вклад авторов:

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

Игнатенко Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта

Багрий А.Э. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): написание актуальности, раздела, посвященного физиологическим эффектам гипокситерапии, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи

Игнатенко Т.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2138-2277>): сбор и анализ литературных данных, написание раздела о клинических эффектах гипокситерапии, редактирование рукописи

Толстой В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4586-3718>): сбор и анализ литературных данных, написание раздела «Физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии»

Евтушенко И.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5989-7891>): сбор и анализ литературных данных, написание заключения, редактирование рукописи

Михайличенко Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>): сбор, анализ и обобщение литературных данных, написание резюме, подготовка рукописи к публикации

Author Contribution:

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

Ignatenko G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): generating the idea and the concept of the manuscript, approval of the final version

Bagriy A.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): writing the relevance, the section devoted to the physiological effects of hypoxotherapy, critical review of the material, final editing of the manuscript.

Ignatenko T.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2138-2277>): collection and analysis of literature data, writing a section devoted to the clinical effects of hypoxotherapy, editing the manuscript.

Tolstoy V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4586-3718>): collection and analysis of literature data, writing the section "Physical activity in conditions of controlled hypoxia".

Evtushenko I.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5989-7891>): collection and analysis of literary data, writing a conclusion, editing a manuscript.

Mykhailichenko E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>): collection, analysis and generalization of literary data, writing a summary, manuscript preparation

Список литературы/ References:

- Mc Namara K., Alzubaidi H., Jackson J.K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integrated pharmacy research and practice*. 2019; 1-11. doi: 10.2147/IPRP.S133088.
- Timmis A., Vardas P., Townsend N. et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*. 2022; 43(8): 716-799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.
- Mendis S. Global progress in prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017; 67: S32-S38. doi: 10.21037/cdt.2017.03.06.
- Rippe J.M. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2019; 13: 204-212. doi: 10.1177/1559827618812395.
- Moore S.C., Patel A.V., Matthews C.E. et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: A large pooled cohort analysis. *PLoS Medicine*. 2012; 9: e1001335. doi:10.1371/journal.pmed.1001335.
- Piercy K.L., Troiano R.P., Ballard R.M. et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320: 2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854.
- Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D. et al. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality. *Frontiers in Pediatrics*. 2015; 3: 58. doi: 10.3389/fped.2015.00058.
- Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia training as nonpharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Experimental Biology and Medicine*. 2016; 241: 1708-1723. doi:10.1177/1535370216657614.
- Millet G.P., Debevec T., Brocherie F. et al. Therapeutic Use of Exercising in Hypoxia: Promises and Limitations. *Frontiers in Physiology*. 2016; 7: 224. doi: 10.3389/fphys.2016.00224.
- Neubauer J.A. Invited Review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2001; 90: 1593-1599. doi: 10.1152/jappl.2001.90.4.1593.
- Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on performance-and health-related outcomes in humans: A systematic review. *Sports Medicine-Open*. 2022; 8(1): 1-28. doi: 10.1186/s40798-022-00450-x.
- Riley C.J., Gavin M. Physiological Changes to the Cardiovascular System at High Altitude and its Effects on Cardiovascular Disease. *High Altitude Medicine & Biology*. 2017; 18: 102-113. doi: 10.1089/ham.2016.0112.
- Rimoldi S.F., Sartori C., Seiler C. et al. High-altitude exposure in patients with cardiovascular disease: risk assessment and practical recommendations. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010; 52: 512-524. doi: 10.1016/j.pcad.2010.03.005.
- Savla J.J., Levine B.D., Sadek H.A. The Effect of Hypoxia on Cardiovascular Disease: Friend or Foe? *High Altitude Medicine & Biology*. 2018; 19: 124-130. doi: 10.1089/ham.2018.0044.
- Wee J., Climstein M. Hypoxic training: Clinical benefits on cardiometabolic risk factors. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2015; 18: 56-61. doi: 10.1016/j.jsams.2013.10.247.
- Bailey D.M., Davies B., Baker J. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32: 1058-1066.
- Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K. et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible 7 factor-1 alpha in hypertensive patients. *European Journal of Applied Physiology*. 2020; 120: 1815-1826. doi: 10.1007/s00421-020-04410-9.
- Park H., Kim J., Park M. et al. Exposure and Exercise Training in Hypoxic Conditions as a New Obesity Therapeutic Modality: A Mini Review. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2018; 27: 93-101. doi: 10.7570/jomes.2018.27.2.93.
- Urdampilleta A., González-Muniesa P., Portillo M.P. et al. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2012; 68: 289-304. doi: 10.1007/s13105-011-0115-1.
- Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y. et al. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front. Neurosci*. 2022; 16: 941740. doi: 10.3389/fnins.2022.941740.
- Prabhakar N.R., Peng Y., Kumar G.K. et al. Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia. *Comprehensive Physiology*. 2015; 5: 561-577. doi: 10.1002/cphy.c140039.
- Park H.Y., Kim S.W., Jung W.S. et al. Hypoxic Therapy as a New Therapeutic Modality for Cardiovascular Benefit: A Mini Review. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022; 23(5): 161. doi: 10.31083/j.rcm.2305161.
- Sinex J.A., Chapman R.F. Hypoxic training methods for improving endurance exercise performance. *Journal of Sport and Health Science*. 2015; 4(4): 325-332. doi: 10.1016/j.jshs.2015.07.005.
- Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипоксии-терапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53.
- Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2022; 67(6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53 [In Russian].
- Faeh D., Gutzwiller F., Bopp M. Lower Mortality from Coronary Heart Disease and Stroke at Higher Altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009; 120: 495-501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819250.
- Faeh D., Moser A., Panczak R. et al. Independent at heart: persistent association of altitude with ischaemic heart disease mortality after consideration of climate, topography and built environment. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2016; 70: 798-806. doi: 10.1136/jech-2015-206210.
- Ezzati M., Horwitz M.E., Thomas D.S. et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke,

- COPD and cancers: national population-based analysis of us counties. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012; 66: e17. doi: 10.1136/jech.2010.112938.
28. Winkelmayer W.C., Hurley M.P., Liu J. et al. Altitude and the risk of cardiovascular events in incident us dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2012; 27: 2411–2417. doi: 10.1093/ndt/gfr681.
29. Vedom H, Phillips CL, Wang D, Barnes DJ, Hedner JA, Unger G, et al. Short-term hypoxia reduces arterial stiffness in healthy men. *European Journal of Applied Physiology*. 2009; 105: 19–8 25.
30. Leuenberger U.A., Johnson D., Loomis J. et al. Venous but not skeletal muscle interstitial nitric oxide is increased during hypobaric hypoxia. *European Journal of Applied Physiology*. 2008; 102: 457–461. doi: 10.1007/s00421-007-0601-x.
31. Tremblay J.C., Ainslie P.N., Turner R. et al. Endothelial function and shear stress in hypobaric hypoxia: time course and impact of plasma volume expansion in men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020; 319: H980–H994. doi: 10.1152/ajpheart.00597.2020.
32. Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N. et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2011; 29: 2265–2272. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b5846.
33. Burtcher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2004; 96: 247–254. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.07.021.
34. Valle M.D.P., García-Godos F., Woolcott O.O. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006; 13: 69–74. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.11.008.
35. Серебровская Т.В., Шатилов В.Б. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Обзор. Кровообіг та гемостаз*. 2014; 1-2: 16-33. Serebrovskaja T.V., Shatilo V.B. Experience in the use of interval hypoxia for the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system. *Review. Kровоobig ta gemostaz*. 2014; 1-2: 16-33. [In Russian].
36. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021; 6(4): 73-80. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Hypoxytherapy as a promising method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. *Bulletin of urgent and recovery surgery*. 2021; 6(4): 73-80. [In Russian].
37. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Джджуа Р.А. Влияние разных режимов терапии на частоту гипертензивных кризов и суточные профили артериального давления у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020; 24(2): 159-163. Ignatenko G.A., Muhin I.V., Dzhodzhuia R.A. The effect of different therapy regimens on the frequency of hypertensive crises and daily blood pressure profiles in young patients with genetically induced hypertension. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020; 24(2): 159-163. [In Russian].
38. Игнатенко Г.А., Контовский Е.А., Дубовик А.В. и др. Применение интервальной нормобарической гипокситерапии у больных с кардиопульмональной патологией. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2018; 22(4): 22-25. Ignatenko G.A., Kontovskij E.A., Dubovik A.V. et al. The use of interval normobaric hypoxytherapy in patients with cardiopulmonary pathology. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2018; 22(4): 22-25. [In Russian].
39. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю. Качество жизни у гипертензивных больных гипотиреозом на фоне разных режимов терапии. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020; 24(2): 185-188. Ignatenko G.A., Muhin I.V., Panieva N.Ju. Quality of life in hypertensive patients with hypothyroidism against the background of different therapy regimens. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020; 24(2): 185-188. [In Russian].
40. Montero D., Lundby C. Effects of Exercise Training in Hypoxia Versus Normoxia on Vascular Health. *Sports Med*. 2016; 46: 1725–1736. doi: 10.1007/s40279-016-0570-5.
41. Casey D.P., Joyner M.J. Local control of skeletal muscle blood flow during exercise: influence of available oxygen. *Journal of Applied Physiology*. 2011; 111: 1527–1538. doi: 10.1152/jappphysiol.00895.2011.
42. Wang J., Wu M., Mao T. et al. Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 109: 219–229. doi: 10.1152/jappphysiol.00138.2010.
43. Jung K., Seo J., Jung W.S. et al. Effects of an Acute Pilates Program under Hypoxic Conditions on Vascular Endothelial Function in Pilates Participants: A Randomized Crossover Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17: 258. doi: 10.3390/ijerph17072584.
44. Katayama K., Fujita O., Iemitsu M. et al. The effect of acute exercise in hypoxia on flowmediated vasodilation. *European Journal of Applied Physiology*. 2013; 113: 349–357. doi: 10.1007/s00421-012-2442-5.
45. Nishiwaki M., Kawakami R., Saito K. et al. Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women. *The Journal of Physiological Sciences*. 2011; 61: 83–91. doi: 10.1007/s12576-010-0126-7.
46. Park H., Jung W., Kim J. et al. Twelve weeks of exercise modality in hypoxia enhances health-related function in obese older Korean men: a randomized controlled trial. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019; 19: 311–316. doi: 10.1111/ggi.13625.
47. Jung K., Kim J., Park H. et al. Hypoxic Pilates Intervention for Obesity: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17: 7186. doi: 10.3390/ijerph17197186.
48. Zembron-Lacny A., Tylutka A., Wacka E. et al. Intermittent Hypoxic Exposure Reduces Endothelial Dysfunction. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 6479630. doi: 10.1155/2020/6479630.
49. Korkushko O.V., Shatilo V.B., Ishchuk V.A. Effectiveness of intermittent normobaric hypoxic trainings in elderly patients with coronary artery disease *Advances in Gerontology*. 2010; 23: 476–482.
50. Levine B.D. Going High with Heart Disease: The Effect of High-Altitude Exposure in Older Individuals and Patients with Coronary Artery Disease. *High Altitude Medicine & Biology*. 2015; 16: 89–96. doi: 10.1089/ham.2015.0043.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-253-262

УДК 616.1:616.6

EDN: FJYEEN



Л.А. Камышникова*, К.С. Горбачевская,
О.А. Ефремова, Н.И. Оболонкова, О.А. Болховитина

Белгородский государственный национальный исследовательский
университет, Белгород, Россия

БИОМАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

L.A. Kamyshnikova*, K.S. Gorbachevskaya,
O.A. Efremova, N.I. Obolonkova, O.A. Bolkhovitina

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Biomarkers of Adverse Cardiovascular Events in Kidney Disease

Резюме

В обзоре представлена информация по анализу научно-исследовательских сведений в отечественных и международных источниках литературы о факторах риска и биомаркерах развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек и острым повреждением почек. Исследования биомаркеров имеют важное значение, особенно на ранних стадиях хронической болезни почек, когда профилактические и лечебные мероприятия работают более эффективно. В обзоре рассматриваются такие предикторы сердечно-сосудистых событий при хронической болезни почек как биомаркеры: окислительного стресса (малоновый диальдегид, ишемически-модифицированный альбумин; супероксид дисмутаза), воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-18), острого повреждения почек (молекула повреждения почек 1; нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин), кардиоспецифические биомаркеры (высокочувствительный тропонин) и циркулирующие микрорибонуклеиновые кислоты: 133a и 21, а также обсуждаются перспективы дальнейшего изучения биомаркеров. Отдельный акцент сделан на необходимости установления пороговых значений для различных биомаркеров при хронической болезни почек в зависимости от степени снижения функции почек, что позволит эффективно использовать эти показатели в клинической практике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку обычные референсные значения, используемые в общей популяции, будут выше при заболеваниях почек. В настоящее время известны референсные значения для тропонина и натрийуретических пептидов, которые в популяции с хронической болезнью почек не достаточно изучены, по сравнению с общей популяцией.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, предикторы, сердечно-сосудистая система, биомаркеры

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 02.02.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Для цитирования: Камышникова Л.А., Горбачевская К.С., Ефремова О.А. и др. БИОМАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 253-262. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-253-262. EDN: FJYEEN

Abstract

Based on domestic and international literature the review refers to the analysis of the research data on risk factors and biomarkers for the development of adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease and acute kidney injury. Biomarker studies are important, especially in the early stages of chronic kidney disease, that is, in patients with creatinine clearance above 60 ml/min/1.73 m², when preventive and therapeutic measures work more effectively. Among the potential predictors of adverse cardiovascular events, the biomarkers related to the following pathological processes

*Контакты: Людмила Александровна Камышникова, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

*Contacts: Lyudmila A. Kamyshnikova, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>

(conditions) should be noted: oxidative stress (malondialdehyde, ischemic-modified albumin; superoxide dismutase), inflammation (interleukin-6, interleukin-18), acute kidney injury (kidney injury molecule 1; neutrophil gelatinase-associated lipocalin), cardiospecific biomarkers (highly sensitive troponin) and circulating microribonucleic acids (specific miRNA-133a, miRNA-21), as well as the prospects for further study of some biomarkers in cardioneurology are discussed. A separate emphasis is placed on the need to establish threshold values for various molecules in chronic kidney disease, depending on the degree of decline in kidney function, which will allow these indicators to be effectively used in clinical practice as diagnostic and prognostic biomarkers for cardiovascular diseases, since their usual reference values are used in the general population, will be higher in kidney disease. Currently, only for troponin and natriuretic peptides, certain reference values are established, which are less clear-cut in the population with chronic kidney disease than in the general population, and for all other biomarkers, cut-off values are not yet known.

Key words: *chronic kidney disease, acute kidney injury, predictors, cardiovascular system, biomarkers*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2023

Accepted for publication on 03.07.2023

For citation: Kamyshnikova L.A., Gorbachevskaya K.S., Efremova O.A. et al. Biomarkers of Adverse Cardiovascular Events in Kidney Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 253-262. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-253-262. EDN: FJYEEN

АВР — аргинин-вазопрессин, вч-ТнТ — высокочувствительный тропонин Т, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КИМ-1 — молекула повреждения почек-1, ММП — матричная металлопротеиназа, МикроРНК — микрорибонуклеиновая кислота, МПО — миелопероксидаза, НУП — натрийуретические пептиды, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОПП — острое повреждение почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СОД — супероксиддисмутаза, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ХБП — хроническая болезнь почек, Gal 3 — галектин 3, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), влияющим на общую и сердечно-сосудистую смертность [1, 2]. ССЗ являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП [3]. У пациентов, находящихся на хроническом диализе, уровень сердечно-сосудистой смертности в десять-двадцать раз выше, чем в общей популяции [4, 5].

Своевременная диагностика и лечение ССЗ улучшат исходы ХБП и качество жизни пациентов, приведут к сокращению числа госпитализаций и расходов медицинских ресурсов и, таким образом, приведут к общему снижению прямых и косвенных затрат на лечение [6]. В последние годы все больше исследователей в области кардионефрологии активно изучают различные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы, как в качестве факторов риска ССЗ у пациентов с ХБП, так и с целью раннего выявления и профилактики жизнеугрожающих состояний [4, 7, 8].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Причины выраженного увеличения числа сердечно-сосудистых событий (ССС) при прогрессировании ХБП продолжают изучаться, но считается, что они обусловлены сложным механизмом действия традиционных и нетрадиционных факторов риска ССЗ.

Традиционные факторы риска хорошо известны и широко представлены как в общей популяции, так и в популяции с ХБП. Они были изучены и идентифицированы в известном Фремингемском исследовании и включают возраст, мужской пол, артериальную

гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, наследственность и курение [7]. В более поздних исследованиях были добавлены факторы и механизмы развития ССЗ, характерные для ХБП: воспаление, окислительный стресс, нарушение метаболизма уремических клеток, недоедание, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия, повышение уровня лептина, дефицит карнитина, сосудистая кальцификация, гипертриглицеридемия, анемия, эндотелиальная дисфункция, быстрые изменения объема циркулирующей крови и электролитов при диализе, нарушение свертывания крови, иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки, симпатическая гиперактивность, сердечные микрососудистые заболевания, высокий уровень конечных продуктов гликолиза, нарушенный баланс оксида азота, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [4, 7-9].

Tawfik A.M. с соавт. (2022) описывают не традиционные факторы риска, связанные с прогрессированием ХБП, и разделяют их на ряд категорий: воспаление, окислительный стресс, анемия, уремия, эндотелиальная дисфункция, нарушение кальциево-фосфорного обмена и вторичный гиперпаратиреоз [7] и проч., внутри которых можно изучить конкретные молекулы, участвующие в патогенезе ССЗ при ХБП, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров.

Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний при хронической болезни почек

Поскольку известно, что около 10 % взрослого населения в общей популяции имеют ту или иную форму ХБП, и что до 50 % из них умирают от ССЗ, не достигая конечной стадии ХБП, вполне понятна необходимость выявления биомаркеров ССЗ при ХБП [3, 4] (табл. 1).

Таблица 1. Некоторые биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний при заболеваниях почек
Table 1. Some biomarkers of cardiovascular disease in kidney disease

Группа маркеров/ Markers group	Биомаркеры/ Biomarkers
Биомаркеры окислительного стресса/ Oxidative stress biomarkers	Супероксиддисмутаза/ Superoxide dismutase Миелопероксидаза/ Myeloperoxidase Ишемически-модифицированный альбумин/ Ischemic modified albumin Малоновый диальдегид/ Malondialdehyde асимметричный диметиларгинин/ Asymmetric dimethylarginine Конечные продукты гликолиза/ Glycolysis end products
Биомаркеры острого повреждения почек/ Biomarkers of acute kidney injury	Молекула повреждения почек-1 (КИМ-1)/ KIM-1 (Kidney injury molecule-1) Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL)/ NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
Кардиоспецифические биомаркеры/ Cardiospecific biomarkers	Высокочувствительный тропонин T/ High-sensitive troponin
Нейрогормоны/ Neurohormones	Натрийуретические пептиды (НУП)/ Natriuretic peptides Эндотелин/ Endothelin Аргинин-вазопрессин / Arginine-Vasopressin
Биомаркеры воспаления/ Inflammation biomarkers	С-реактивный белок/ C-reactive protein Интерлейкин-1 (ИЛ-1)/ Interleukin-1 (IL-1) Интерлейкин-6 (ИЛ-6)/ Interleukin-6 (IL-6) Интерлейкин-18 (ИЛ-18)/ Interleukin-18 (IL-18)
Биомаркеры нарушений минерального обмена/ Biomarkers of mineral metabolism disorders	Остеопротерин/ Osteoprotegerin Фетуин-А/ Fetuin-A Фактор роста фибробластов-23/Fibroblast growth factor-23 Витамин D/Vitamin D Гормон паращитовидной железы/ Parathyroid hormone
Биомаркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса / Biomarkers associated with the matrix	Галектин 3/ Galectin 3
Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК)/ Microribonucleic acids (microRNA)	МикроРНК-133a/ MicroRNA-133a МикроРНК-21/ MicroRNA-21
Биомаркеры эндотелиальной дисфункции / Biomarkers of endothelial dysfunction Биомаркеры гипоксии / Biomarkers of hypoxia	Матричная металлопротеиназа (ММП-2, ММП-9)/ Matrix metalloproteinase (MMP-2, MMP-9) Фактор, индуцируемый гипоксией-1α (HIF-1α)/ Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1α) Эндогенный эритропоэтин (ЭПО)/ Endogenous erythropoietin (EPO)

Сложность при определении биомаркеров заключается в их «референтном значении», учитывая, что концентрация зависят от выделительной и метаболической функции почек. В настоящее время приняты более высокие целевые значения, которые имеют диагностическое и прогностическое значение для популяции с ХБП [7, 8].

Ниже приводятся данные о биомаркерах ССЗ при ХБП, разделенные на группы по патогенезу.

Биомаркеры окислительного стресса

Учитывая, что окислительный стресс играет одну из доминирующих ролей в патогенезе атеросклероза, важно исследовать биомаркеры, которые могли бы быть предикторами ССС у пациентов с ХБП. Среди биомаркеров выделяют следующие: миелопероксидаза, малоновый диальдегид, асимметричный диметиларгинин и другие молекулы перекисного окисления липидов и белков [10].

Основным источником окислительного стресса является миелопероксидаза (МПО). Неконтролируемая сверхэкспрессия МПО связана с негативными сердеч-

но-сосудистыми исходами и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [10, 11].

Защита от повышенного окислительного стресса проходит через несколько барьерных линий, первой из которых является супероксиддисмутаза (СОД). СОД представляет собой наиболее эффективный и доступный для изучения в качестве биомаркера внутриклеточный фермент [12]. Есть данные о потенциальной роли СОД в развитии сосудистой кальцификации, которая оказывает пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему, а также способствует развитию ХБП [13]. Однако, отдельных исследований направленных на изучение уровня СОД, как биомаркера у пациентов с ССЗ и ХБП не проводилось. Ишемически-модифицированный альбумин (ИМА) также является одним из новых биомаркеров ССС, связанных с ишемическими состояниями и повышенным окислительным стрессом. Биомаркер хорошо изучен при ССЗ [14], также есть единичные исследования его уровня при ХБП [15]. Наличие ХБП усиливает окислительный стресс, кроме того процедура гемодиализа дополнительно способствует его повышению. Авторы показывают увеличение ИМА по мере снижения

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и делают вывод, что данный биомаркер подходит для определения окислительного стресса при ХБП [15].

Биомаркеры острого повреждения почек

В настоящее время активно ведутся исследования по биомаркерам острого повреждения почек (ОПП) при ССЗ. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL), и молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) являются наиболее часто исследуемыми из группы биомаркеров ОПП и потенциально могут играть роль в патогенезе ХБП и прогнозировании сердечно-сосудистых событий (ССС).

Известно, что значения NGAL повышены в атеросклеротических бляшках, а его экспрессия увеличивается в условиях ишемии, гипоксии и инфаркта миокарда. Уровень NGAL регулируется реакцией сосудистого воспаления на ишемию [16]. В последние годы в исследованиях изучалась связь между NGAL и заболеваниями коронарных сосудов. В статье Freitas I.A. с соавт. (2020) проанализированы восемь новых биомаркеров прогноза у пациентов с атеросклеротической болезнью коронарных артерий. Основные результаты свидетельствовали о том, что повышенный уровень NGAL связан с лучшим прогнозом после остановки сердца и сопутствующего повреждения почек [17]. Имеются данные, что NGAL может быть новым биомаркером, помогающим в стратификации риска у пациентов с ишемической болезнью сердца [18]. Следует отметить, что мониторинг данного биомаркера может иметь существенное значение для ранней диагностики и течения болезни не только у пациентов с ХБП, но и у пациентов с кардиоренальным синдромом, сердечной недостаточностью, сердечно-легочным шунтированием и кардиоторакальными операциями [19].

Не являются исключением и пациенты с ХБП, у которых повышенный уровень NGAL в плазме может быть независимым предиктором будущих ССС [20]. Было замечено, что увеличение NGAL в моче повышает частоту ишемических атеросклеротических событий у пациентов с ХБП и не зависит от СКФ, альбуминурии и сопутствующих заболеваний [21].

KIM-1 высвобождается при ишемическом и токсическом воздействии возбудителей на проксимальные каналцы почки. Исследования показывают, что повышенный уровень KIM-1 в моче может быть связан с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН) и смертности от всех причин у пациентов с ХБП. Данные об использовании указанной молекулы в качестве потенциального биомаркера сердечно-сосудистых событий ожидаются [22]. Feldreich T. et al. (2019) в группе пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности выявили, что KIM-1 плазмы представляет собой биомаркер кальцификации коронарных артерий и увеличивает риск летальности от ССЗ. [23].

Кардиоспецифические биомаркеры

Высококочувствительный тропонин Т (вч-ТнТ) оказался лучшим прогностическим биомаркером сердечно-сосудистых исходов и биомаркером острых ССС в группе пациентов с ХБП [24]. Авторы мета-анализа (2022) пришли к выводу, что повышенные уровни тропонина были связаны с тяжелой диффузной ИБС у диализных и додиализных пациентов [25]. Ledwoch J. и соавторы (2022) в своем исследовании выявили слабую отрицательную корреляцию между расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и вчТнТ (Pearson $r = -0,16$; $p < 0,001$), при этом рСКФ была единственной переменной, которая была независимо связана с вчТнТ [24]. Авторы выделяют пороговое значение вч-ТнТ 40 нг/л для острой СН у пациентов с рСКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² (чувствительность 73 %, специфичность 71 %), при рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² — 55 нг/л (чувствительность 63 %, специфичность 62 %). Прогностическая точность вч-ТнТ у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, в отношении 30-дневной летальности ниже у пациентов со сниженной функцией почек [24]. Таким образом, пороговые значения вч-ТнТ для прогнозирования острой СН у пациентов со сниженной рСКФ в реальной клинической практике требуют дальнейшего исследования.

Имеются данные по различным пороговым значениям тропонина при ХБП по отношению к общей популяции при остром инфаркте миокарда (ОИМ). В медицинских учреждениях, согласно отечественным клиническим кардиологическим рекомендациям [26], для определения ОИМ используют десятикратное повышение тропонина и его динамику увеличения во времени. В недавнем метаанализе Kampmann et al. (2022) обсуждают пороговые значения тропонина у пациентов с нарушением функции почек при ОИМ и предлагают следующие значения для постановки ОИМ при ХБП: 42 нг/л для тропонина I и 48 нг/л для тропонина Т. Для пациентов, находящихся на диализе, пороговое значение тропонина Т значительно выше (более 239 нг/л). Конкретное значение уровня тропонина I для диализных пациентов пока точно не установлено из-за отсутствия результатов исследований [27].

Нейрогормоны

Мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его N-концевой фрагмент (NT-proBNP) являются индикаторами декомпенсации СН и также могут быть использованы для диагностики и прогнозирования ССЗ у пациентов с ХБП. Однако их обычные стандартные референтные значения, используемые в общей популяции, повышаются при ХБП [16]. Это связано со сниженным клиренсом натрийуретических пептидов при ХБП, что необходимо учитывать при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м². Исследования с участием пациентов, находящихся на диализе, подтвердили прогностическое значение NT-proBNP в отношении

более низкой выживаемости и повышенного риска сердечно-сосудистой смертности [28].

Аргинин-вазопрессин (АВП) представляет собой антидиуретический и сосудосуживающий пептидный гормон, высвобождаемый в ответ на гиперосмоляльность и гиповолемию. Ключевые функции АВП — реабсорбция воды в почечных канальцах, увеличение периферического сосудистого сопротивления и последующее повышение артериального давления [29]. Из-за плохой стабильности и короткого периода полувыведения АВП для диагностических целей в клиническую практику был введен копепптин (С-концевой сегмент провазопрессина — СТ-proAVP) в качестве надежного эквивалента АВП [30]. В литературе есть доказательства повышения АВП у пациентов с СН [29]. Среди пациентов с СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) АВП был независимо связан с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и более высоким риском смерти или повторных госпитализаций по поводу СН. Также было обнаружено, что копепптин является значимым предиктором плохого прогноза в популяции с СН [30].

Уровни циркулирующего в плазме эндотелина-1 и родственных пептидов, образующихся во время синтеза эндотелина-1, широко изучались как потенциальные биомаркеры риска ССС. Jankowich M. (2020) описывает связь эндотелина-1 со старением и ХБП, а также взаимосвязь между уровнями эндотелина-1 и признаками ремоделирования сердца, включая увеличение диаметра левого предсердия и увеличение массы левого желудочка [31]. Имеются данные об увеличении уровня эндотелина-1 по мере снижения рСКФс при стадиях 1–4 ХБП [32].

Биомаркеры воспаления

Учитывая важность воспаления как фактора, влияющего на развитие атеросклероза, в большом количестве исследований изучались индивидуальные воспалительные биомаркеры для прогнозирования ССС у пациентов с ХБП.

С-реактивный белок (СРБ) является наиболее известным и наиболее часто используемым биомаркером острой фазы системного воспаления в общей популяции и у пациентов с ХБП. В исследовании Tawfik A.M. et al. (2022) [7] обнаружена обратная корреляция между клиренсом креатинина и высокочувствительным СРБ ($p=0,0174$). Повышенные уровни высокочувствительного СРБ обнаружены не только у пациентов, находящихся на гемодиализе, но и у лиц пожилого возраста с ХБП [7].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой белок — биомаркер воспаления, продуцируемый печенью, является потенциальным предиктором смертности от всех причин и ССЗ в популяции пациентов с ХБП на разных стадиях заболевания почек [33]. В исследование STABILITY было включено 14611 пациентов с известными исходными уровнями ИЛ-6. За время наблюдения ССС развились у 1459 человек (10,0%). Более высокие уровни ИЛ-6 были независимо связаны с риском

ССС ($p < 0,001$) при ХБП. Повышенный уровень ИЛ-6 ($\geq 2,0$ против $< 2,0$ нг/л) был связан с повышенным риском ССС как при сохраненной функции почек так и при ХБП различных стадий: 2,9% событий/год при сохраненной функции почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) [отношение рисков (ОР), 1,35; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,02–1,78], 3,3% — при легкой стадии ХБП (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) [ОР, 1,57; 95% ДИ, 1,35–1,83], 5,0% — от умеренной до тяжелой ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), при [ОР, 1,60; 95% ДИ, 1,28–1,99]. У пациентов с хроническим коронарным синдромом повышенный уровень ИЛ-6 был связан с риском ССС во всех группах ХБП. Авторы делают вывод, что ИЛ-6 и стадия ХБП могут являться предикторами для проведения противовоспалительной терапии у пациентов с хроническим коронарным синдромом [33]. Отечественные исследователи также выявили обратную взаимосвязь между ИЛ-6 и рСКФ ($r = -0,42$, $p = 0,0001$) у пациентов с ХСН и ХБП [34].

Экспериментальные данные свидетельствуют о роли ИЛ-1 в заболеваниях почек и артериальной гипертонии. Изучение ИЛ-1 в качестве биомаркера сердечно-сосудистого риска показало многообещающие результаты у пациентов, находящихся на гемодиализе и после трансплантации почки. Исследование Schunk et al. (2021) продемонстрировало, что ИЛ-1 α представляет собой центральный регулятор лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии при инфаркте миокарда и ХБП, поэтому ингибирование ИЛ-1 α может служить новой стратегией противовоспалительного лечения для этой популяции [35].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) является все чаще упоминаемым и тестируемым биомаркером воспаления для прогнозирования ССС у пациентов с ХБП. ИЛ-18 инициирует каскад других провоспалительных цитокинов, которые запускают лимфоцитарный ответ Т-хелперов 1 или 2. Эта активация лимфоцитов включает иммунный ответ и ускоряет процесс атеросклероза. Повышенные уровни ИЛ-18 в сыворотке крови являются важным индикатором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП [36].

Биомаркеры нарушений минерального обмена

Среди нарушений минерального обмена у пациентов с ХБП отмечаются дисбаланс сывороточного фосфора, кальция и магния, повышение уровней индукторов сосудистой кальцификации (щелочная фосфатаза, остеокальцин, остеоонектин, костный морфогенный белок, фактор роста фибробластов-23), снижение ингибиторов сосудистой кальцификации (фетuin-A, остеокальцин, матричный белок Gla и α -Klotho) [37]. Поэтому руководство KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) рекомендует эти биомаркеры для популяции пациентов с ХБП [38]. Целевые значения паратиреоидного гормона (ПТГ) изменяются по мере прогрессирования ХБП, достигая значений в девять раз выше по сравнению с референтными значениями в общей популяции [38].

Дисбаланс магния, кальция и фосфора связаны с повышенным риском СН, развитием сосудистых кальцинатов и последующими осложнениями, а гиперфосфатемия широко распространена на последней стадии ХБП [39]. Повышенные значения фосфата и кальция в сыворотке крови способствует возникновению повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в связи с возникновением кальцификации сосудов и эндотелиальной дисфункции [40]. Поскольку сосудистая кальцификация способствуют значительному увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХБП, требуется изучение кальцификации, связанных с ней биомаркеров и подходов к ее коррекции [38].

Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) является биомаркером, который стимулирует сосудистую кальцификацию. Повышенные значения биомаркера связаны с прогрессированием ХБП, ССЗ на фоне атеросклероза и увеличением сердечно-сосудистой летальности [41, 42].

В группу эндогенных ингибиторов сосудистой кальцификации входят отдельные молекулы, которые также тестировались в качестве биомаркеров резистентности к сердечно-сосудистым заболеваниям при ХБП [43]. Фетуин-А, остеопонтин, остеопротегерин и матричный белок Gla и α -Klotho — лишь некоторые из изученных ингибиторов у пациентов с ХБП [8]. Доказана связь сывороточного остеопротегерина с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП [44].

Биомаркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса

Галектин-3 (Gal-3) — белок из семейства галектинов, b-галактозидсвязывающих лектинов, выполняющий важные функции во многих биологических процессах, включая сердечный и почечный фиброз и формирование СН [45]. Первоначально Gal-3 изучался как биомаркер повреждения сердца, но в нескольких последних исследованиях оценивалась его роль как биомаркера повреждения почек [46, 47]. Уровень Gal-3 в плазме после операции на сердце изучали для прогнозирования ОПП у 1498 пациентов, а самый высокий терциль Gal-3 был связан с тяжелым ОПП (отношение шансов (ОШ) 2,95; $p < 0,001$) [48].

В долгосрочном исследовании 1320 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² Тап и соавт. (2018) продемонстрировали, что Gal-3 был независимо связан с удвоением уровня креатинина в сыворотке (ОР 1,19 ДИ 95 % [1,14; 1,24], $p < 0,001$) даже после поправки на исходную рСКФ и статус альбуминурии [49]. Имеются данные, что уровень Gal-3 в плазме крови при поступлении в отделение интенсивной терапии пациентов с различными ССЗ был надежно связан с ОПП независимо от других известных предикторов ОПП (ОШ 1,12 ДИ 95 % [1,04; 1,2]. Увеличение Gal-3 в плазме коррелировало с тяжестью ОПП и составляло 16,6 (12,7–34,2) нг/мл при отсутствии ОПП,

от 23,6 (18,2–34,2) нг/мл для 1 стадии до 38 (24,5–57,1) нг/мл для 3 стадии ОПП [50]. Эти исследования предполагают потенциальное использование Gal-3 в плазме крови и моче в качестве биомаркера тяжести ОПП в гетерогенной популяции независимо от происхождения почечной дисфункции. Кроме того, сообщается, что Gal-3 играет ключевую роль в почечном интерстициальном фиброзе и прогрессировании ХБП [51]. Gal-3 является надежным биомаркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ОПП [52]. Эти результаты подчеркивают роль Gal-3 при кардиоренальном синдроме. Некоторые доклинические исследования начали идентифицировать Gal-3 как значимый прогностический фактор при кардиоренальном синдроме 3-го типа (острый ренокардиальный синдром) [53].

Биомаркеры эндотелиальной дисфункции

В метаанализе (2016), включавшем 16 исследований, суммирована взаимосвязь между матриксной металлопротеиназой-2 (ММП-2) и субклиническим атеросклерозом у пациентов с ХБП [54]. В приведенных исследованиях наиболее часто изучались ММП-2 и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 и их взаимосвязи с показателем субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий). Только ММП-2 продемонстрировал устойчивую положительную взаимосвязь с КИМ. Авторы приходят к заключению, что дисбаланс ММП-2 вовлечен в патогенез атеросклероза и его клинические проявления и сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ХБП [54]. Имеются данные, что повышенная активность ММП-2 и ММП-9 в почечных канальцах может привести к структурным изменениям в базальной мембране канальцев, что запускает эпителиально-мезенхимальный переход, при котором уменьшается клеточная адгезия, а эпителиальные клетки приобретают мезенхимальный фенотип, экспрессируя и продуцируя α -гладкомышечный актин и белок внеклеточного матрикса [55]. Все эти механизмы впоследствии запускают канальцевую атрофию и фиброз почек. ММП-2 и ММП-9 способны высвобождать латентный трансформирующий ростовой фактор бета, который действует как посредник в перекрестных взаимодействиях между эндотелиальными клетками и клетками гладкой мускулатуры сосудов [55]. Дисбаланс ММП и изменения в эндотелиальных клетках являются факторами аномального увеличения внеклеточного матрикса, кальцификации сосудов, атерогенеза, способствуют высокому пульсовому давлению, что ведет к прогрессированию ССЗ и ХБП [55]. В литературных данных сообщается об ограничении использования биомаркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе (ММП-7, ММП-9) в клинических условиях [1]. Zhang J. (2022) выделяет следующие ограничения: эндотелиальные биомаркеры ССЗ у человека обычно неспецифичны и имеют лимитированную чувствительность; небольшой размер выборок в клинических

исследованиях может стать серьезным препятствием для разработки надежных биомаркеров [1]. Поэтому важны многоцентровые крупные клинические испытания для оценки ММП. Следует учитывать, что биомаркеры эндотелиального происхождения обычно связаны с другими биомаркерами, и без взаимодействия с ними изолированное использование эндотелиальных биомаркеров ограничивает их применение.

Микрорибонуклеиновые кислоты

Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК) представляют собой эндогенные малые некодирующие РНК из 21–24 нуклеотидов, которые посттранскрипционно контролируют экспрессию генов, индуцируя дестабилизацию микроРНК-мишени или ингибируя трансляцию белка [16].

Атеросклероз, как основной патофизиологический процесс ССЗ, регулируется рядом молекул микроРНК. Существуют молекулы, участвующие в дисфункции эндотелия (микроРНК-31, 126) [56], развитии атеросклеротических бляшек (21, 155, 221), гомеостазе холестерина (122, 33a/b), неоангиогенезе (155, 210, 221, 222) и даже нестабильности и разрыве бляшки (100, 127, 145) [57].

Большое количество микроРНК было протестировано в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров различных заболеваний сердца и сосудов. Изменение экспрессии было зарегистрировано у пациентов с ГЛЖ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, заболеванием периферических артерий и инсультом [58, 59].

В небольшом количестве исследований изучалась ассоциация микроРНК-133a с возникновением ССЗ в популяции пациентов с ХБП, а также ее связь с факторами риска ССЗ и другими осложнениями при ХБП [58, 60]. У 30 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на регулярном гемодиализе, изучали уровни микроРНК-133a в плазме крови методом ПЦР [60]. Показано достоверное снижение уровня микроРНК-133a в группе пациентов на гемодиализе с ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ и с контрольной группой. Elmadbouly A.A. et al. (2017) делают заключение, что уровень микроРНК-133a в плазме можно использовать в качестве нового биомаркера для прогнозирования ГЛЖ и дисфункции левого желудочка у пациентов с ХБП на гемодиализе. [60].

Wang, Y. и соавторы (2020) изучали циркулирующую микроРНК-21 как диагностический биомаркер у пожилых пациентов с кардиоренальным синдромом 2 типа (т.е. хроническая почечная дисфункция возникла вследствие хронической кардиальной патологии) [16]. Авторы показывают, что в популяции пожилых пациентов циркулирующая микроРНК-21 имеет высокую диагностическую ценность при кардиоренальном синдроме 2 типа (чувствительность 55,9 % и специфичность 84,9 %) в отличие от комбинации микроРНК 21 и цистатина С (чувствительность 88,1 % и специфичность 83,6 %) [16].

Биомаркеры гипоксии

Известно, что распространенность анемии увеличивается с прогрессированием ХБП и хронической СН. Физиопатологические механизмы анемии, такие как снижение эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и снижение транспорта кислорода, приводят к тканевой гипоксии [61]. Поэтому представляется перспективным у пациентов с хронической СН и ХБП изучение биомаркеров гипоксии: фактор, индуцируемый гипоксией-1 α (HIF-1 α) и ЭПО. Ефремова Е.В. и соавт. (2022) [34] при изучении различных биомаркеров у пациентов с хронической СН и ХБП получили преимущество ЭПО над другими маркерами. По мнению авторов, это указывает на определяющую роль гипоксии, а не только миокардиального стресса и воспаления в прогнозе у таких пациентов. Низкий уровень ЭПО свидетельствуют о благоприятном прогнозе в течение года наблюдения у пожилых пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом [34]. В этом же исследовании не выявлено взаимосвязи HIF-1 α с рСКФ ($r = -0,05$, $p = 0,64$) и ЭПО ($r = 0,16$, $p = 0,15$) [34]. Поэтому, учитывая высокий прогностический потенциал данных биомаркеров и неоднозначность полученных результатов, следует продолжать их изучение.

Перспективы дальнейших исследований биомаркеров ССЗ при заболеваниях почек (ХБП и ОПП)

Данные о значениях микроРНК для прогнозирования ССЗ является многообещающей, в настоящее время она недостаточно протестирована для рутинного использования у пациентов с ХБП, что требует ее дальнейшего изучения, особенно определение пороговых значений при конкретных клинических состояниях.

Исследование Gal-3 как в качестве диагностического биомаркера у пациентов с ССЗ при ХБП, так и индикатора прогноза у данной когорты пациентов также представляется крайне перспективным.

Несмотря на то, что ММП демонстрируют большой потенциал в качестве биомаркеров субклинического атеросклероза и ИБС, они недостаточно изучены при ХБП. Необходимы более масштабные исследования с участием нескольких ММП с более однородными подходами к определению ССЗ при ХБП.

Важной клинической задачей является установление референсных значений для различных биомаркеров при ХБП. Референсные значения определены только для тропонина и натрийуретических пептидов, которые в популяции с ХБП менее изучены, чем для ССЗ в общей популяции. Для всех остальных биомаркеров пороговых значения не достаточно изучены. Кроме того, известно, что по мере снижения рСКФ уровень биомаркера может изменяться, что требует изучения диапазона изменения в зависимости от стадии ХБП для возможности применения в клинической практике в качестве диагностического или прогностического биомаркера.

ЭПО и HIF-1 α демонстрируют высокий прогностический потенциал при кардиоренальном синдроме, однако они недостаточно изучены в крупномасштабных исследованиях и не определены пороговые значения по данным биомаркерам с учетом стадии ХБП.

Заключение

Несмотря на многочисленные достижения в кардионефрологии, смертность пациентов с ХБП от ССЗ остается высокой, что требует постоянного поиска более новых и надежных биомаркеров и предикторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП. На данный момент большинство изученных предикторов сердечно-сосудистого исхода у пациентов с ХБП позволяют оценить прогноз при выраженной клинической симптоматике [7, 38]. Кроме того, важно не просто выявлять биомаркеры, но и определять их пороговые значения у пациентов с разными стадиями ХБП.

Исследования биомаркеров имеют важное значение именно на ранних стадиях ХБП (у пациентов с клиренсом креатинина выше или равным 60 мл/мин/1,73 м²), когда профилактические и лечебные мероприятия работают более эффективно. В настоящее время многие молекулы, участвующие в окислительном стрессе, воспалении, ОПП и других патологических процессах, активно изучаются как биомаркеры ССЗ у пациентов с ХБП, в том числе на ранних стадиях.

Таким образом, требуются новые исследования, которые позволили бы своевременно и эффективно предотвращать сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с ХБП, улучшая их выживаемость.

Вклад авторов:

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

Камышникова Л.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Горбачевская К.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2650-1738>): поиск литературных источников

Ефремова О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Оболонкова Н.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>): научное консультирование и поиск литературных источников

Болховитина О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>): научное консультирование и поиск литературных источников

Author Contribution:

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

Kamyshnikova L.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, search for literary sources, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Gorbachevskaya K.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2650-1738>): search for literary sources

Efremova O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): editing the manuscript, approval of the final version of the article

Obolonkova N.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1595-3501>): scientific advice and search for literary sources

Bolkhovitina O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>): scientific advice and search for literary sources

Список литературы / References:

- Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022; 23(2): 73. doi: 10.31083/j.rcm2302073.
- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease. 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020; 395: 709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- Di Lullo L, Gorini A, Russo D. et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: From Pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med.* 2015; 5: 254–266. doi: 10.1159/000435838.
- House A.A., Wanner C., Sarnak M.J. et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019; 95: 1304–1317. DOI: 10.1016/j.kint.2019.02.022.
- Segall L, Nistor I, Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 21. doi: 10.1155/2014/937398.
- Romero-Gonzalez G., Ravassa S., Gonzalez O. et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrologia (English Edition).* 2020; 40(3): 223–236. doi: 10.1016/j.nefro.2020.06.006.
- Tawfik A.M., Tawfik H.M. Nontraditional risk factors in chronic kidney disease: correlation between creatinine clearance, Framingham risk score, endothelial dysfunction, and inflammation. *Egypt J Intern Med.* 2022; 34: 29. doi: 10.1186/s43162-022-00110-2.
- Stopic B., Medic-Brkic B., Savic-Vujovic K. et al. Biomarkers and Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Dose-Response.* 2022; 20(3). doi:10.1177/15593258221127568.
- Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Obolonkova N.I., et al. Mechanisms of Development of Heart Failure in Chronic Kidney Disease. *Challenges in Modern Medicine.* 2022; 45(3): 237–252. doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-237-252.
- Kong AS.-Y., Lai K.S., Hee C.-W. et al. Oxidative Stress Parameters as Biomarkers of Cardiovascular Disease towards the Development and Progression. *Antioxidants.* 2022; 11(6): 1175. doi: 10.3390/antiox11061175.
- Afshinnia F., Zeng L., Byun, J. et al. Michigan Kidney Translational Core, C.I.G. Myeloperoxidase Levels and Its Product 3-Chlorotyrosine Predict Chronic Kidney Disease Severity and Associated Coronary Artery Disease. *Am. J. Nephrol.* 2017;46:73–81. doi: 10.1159/000477766.
- Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med.* 2018;54(4):287–293. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
- Tsai Y.-T., Yeh H.-Y., Chao Ch.-T., et al. Superoxide Dismutase 2 (SOD2) in Vascular Calcification: A Focus on Vascular Smooth Muscle Cells, Calcification Pathogenesis, and Therapeutic Strategies *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021;2021:6675548. doi: 10.1155/2021/6675548

14. Nepal M., Jaisawal S., Guragain M., et al. Ischemic Modified Albumin (IMA) As a Novel Marker for Ischemic Heart Disease and Surrogate Marker for Other High Oxidative-Ischemic Conditions. *J Cardiovascular Disease Res.* 2017;8(4):112-116. doi: 10.1155/2021/9945424. 1
15. Ozkurt S., Ozcan O., Dogan I. Assessment of Ischemia Modified Albumin as a Marker of Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2021;(4): 1006-1012.
16. Wang, Y., Liang, Y., Zhao, W. et al. Circulating miRNA-21 as a diagnostic biomarker in elderly patients with type 2 cardiorenal syndrome. *Sci Rep.* 2020;10:4894. doi:10.1038/s41598-020-61836-zISI.
17. Freitas I.A., Lima N.A., Silva G.B.D.Jr et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(11):667-672. doi: DOI: 10.1016/j.repc.2020.05.010.
18. Li C., Zhang Z., Peng Y., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220841. doi: 10.1371/journal.pone.0220841.
19. Medić B., Rovčanin B., Basta Jovanović G. et al. Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Diseases: From Basic Science to Clinical Practice. *BioMed Res Int.* 2015;2015:854070. doi: 10.1155/2015/854070.
20. Hasegawa M., Ishii J., Kitagawa F., et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *BioMed Res Int.* 2016;2016:8761475. doi: 10.1155/2016/8761475.
21. Liu K.D., Yang W., Go A.S., et al. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Risk of Cardiovascular Disease and Death in CKD: Results From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(2):267-274. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.025.
22. Park M., Hsu C.Y., Go A.S., et al. Urine kidney injury biomarkers and risks of cardiovascular disease events and all-cause death: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):761-771. doi: 10.2215/CJN.08560816.
23. Feldreich T., Nowak C., Fall T., et al. Circulating proteins as predictors of cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2019;32(1):111-119. doi: 10.1007/s40620-018-0556-5.
24. Ledwoch, J., Krauth, A., Kraxenberger, J. et al. Accuracy of high-sensitive troponin depending on renal function for clinical outcome prediction in patients with acute heart failure. *Heart Vessels.* 2022;37:69–76. doi:10.1007/s00380-021-01890-3.
25. Michos E.D., Wilson L.M., Yeh H.C., et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease Without Suspected Acute Coronary Syndrome. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):491-501. doi: 10.7326/M14-0743.
26. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103.
Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Society of Cardiology 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103> [In Russian].
27. Kampmann J., Heaf J., Backer Mogensen C., et al. Troponin Cut-Offs for Acute Myocardial Infarction in Patients with Impaired Renal Function—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2022;12:276. doi:10.3390/diagnostics12020276.
28. Niizuma S., Iwanaga Y., Yahata T. et al. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:10. doi: 10.3389/fcvm.2017.00010.
29. Goldsmith S.R. Arginine Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Current Status and Possible New Directions. *J. Cardiol.* 2019;74:49–52. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.03.001.
30. Schill F., Timpka S., Nilsson P.M., et al. Copeptin as a Predictive Marker of Incident Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8:3180-3188. doi: 10.1002/ehf2.12439.
31. Jankowich M., Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Jan;30(1):1-8. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.007.
32. Kocyigit I., Eroglu E., Kaynar A.S. et al. The association of endothelin-1 levels with renal survival in polycystic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2019;32:83–91. doi: 10.1007/s40620-018-0514-2.
33. Batra G., Ghukasyan Lakic T., Lindbäck J. et al. STABILITY Investigators. Interleukin 6 and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Chronic Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1440-1445. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3079.
34. Ефремова Е.В., Шутов А.М. Прогностические биомаркеры при хроническом кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы. *Нефрология и диализ.* 2022. 24(2):357-365. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-357-365
Efremova E.V., Shutov A.M. Predictive biomarkers in elderly patients with chronic cardiorenal syndrome. *Nephrology and Dialysis.* 2022;24(2):357-365. Russian. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-357-365
35. Schunk S.J., Triem S., Schmit D., et al. Interleukin-1α Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2021;144(11):893-908. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053547.
36. Formanowicz D., Wanic-Kossowska M., Pawliczak E., Radom M., Formanowicz P. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease — systems and clinical approach. *Sci Rep.* 2015;5:18332. doi: 10.1038/srep18332.
37. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г. и др. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек. *Нефрология* 2020;24(5):18-28. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28.
Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Goloeva V.G. et al. Updated mechanisms of calcification of cardiovascular system and its correction in chronic kidney disease. *Nephrology* 2020;24(5):18-28 doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28 [In Russian].
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD); *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
39. Daisuke S., Noriaki T., Motoko T. et al. Associations Between Corrected Serum Calcium and Phosphorus Levels and Outcome in Dialysis Patients in the Kumamoto Prefecture. *Hemodial Int.* 2020; 24(2):202–211. doi: 10.1111/hdi.1282.
40. Raikou V.D. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. *World J Nephrol.* 2021;10(5):76–87. doi: 10.5527/wjn.v10.i5.76.
41. Takashi Y., Wakino S., Minakuchi H. et al. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(1):70–77. doi: 10.1007/s00774-019-010277.
42. Waziri B., Duarte R., Naicker S. Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:263–276. doi:10.2147/IJNRD.S191156.

43. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L., et al. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med.* 2019;5:196. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196.
44. Demir P., Erdenen F., Aral H., et al. Serum Osteoprotegerin Levels Related With Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):811-817. doi: 10.1002/jcla.21941.
45. Boutin L., Dépret F., Gayat E., Legrand M., Chadjichristos CE. Galectin-3 in Kidney Diseases: From an Old Protein to a New Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(6):3124. doi: 10.3390/ijms23063124.
46. Hara A., Niwa M., Noguchi K. et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules.* 2020;10:389. doi: 10.3390/biom10030389.
47. Li M., Yuan Y., Guo K. et al. Value of Galectin-3 in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20:333-342. doi:10.1007/s40256-019-00387-9.
48. Wyler Von Ballmoos M., Likosky D.S., Rezaee M.; et al. Galectin-3 Is Associated with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *BMC Nephrol.* 2018;19:280. doi: 10.1186/s12882-018-1093-0.
49. Tan K.C.B., Cheung, C.L., Lee, A.C.H. et al. Galectin-3 Is Independently Associated with Progression of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 2018;61:1212-1219. doi: 10.1007/s00125-018-4552-z.
50. Boutin L., Legrand M., Sadoune M et al. Galectin-3 Is Associated with Major Adverse Kidney Events and Death after ICU Admission. *Crit. Care.* 2022;26:13. doi: 10.1186/s13054-021-03878-x.
51. Desmedt V., Desmedt S., Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? *Am. J. Nephrol.* 2016;43:305-317. doi: 10.1159/000446376.
52. Hara A., Niwa M., Kanayama T. et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules.* 2020;10:1277. doi: 10.3390/biom10091277.
53. Prudhomme M., Coutrot M., Michel T. et al. Acute Kidney Injury Induces Remote Cardiac Damage and Dysfunction Through the Galectin-3 Pathway. *JACC: Basic Transl. Sci.* 2019;4:717-732. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.06.005.
54. Kousios A., Kouis P., Panayiotou A.G. Matrix Metalloproteinases and Subclinical Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int. J. Nephrol.* 2016;2016:9498013. doi: 10.1155/2016/9498013.
55. Ravarotto V., Simioni F., Pagnin E. et al. Oxidative stress—chronic kidney disease—cardiovascular disease: A vicious circle. *Life Sci.* 2018;210:125-131. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.067.
56. Гилязова ИР, Хасанова ГМ, Иванова ЕА, и др. Исследование профилей экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):424-438. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2.
- Гильязова ИР, Хасанова ГМ, Иванова ЕА, et al. Study of the exosomal microRNA-126 and microRNA-218 expression profiles in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). *Research Results in Biomedicine.* 2022;8(4):424-438. Russian. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2
57. Silva D.C.P., Carneiro F.D., Almeida K.C. et al. Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2018;11(05):738-746. doi: 10.5935/abc.20180215.
58. Romaine S.P.R., Tomaszewski M., Condorelli G. et al. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart.* 2015;101(12):921-928. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305402.
59. Eyileten C., Wicik Z., De Rosa S. et al. MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Ischemic Stroke—A Comprehensive Review and Bioinformatic Analysis. *Cells.* 2018;7(12):249. doi: 10.3390/cells7120249.
60. Elmadbouly A.A., Hamdy R.M., Elsaed A.M. et al. The Plasma Level of miRNA-133a as a Novel Biomarker for Prediction of Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction in Hemodialysis Patients. *Am J Biochem.* 2017;7(5):91-99. doi: 10.5923/j.ajb.20170705.02.
61. Buliga-Finis O.N., Ouatu A., Tanase D.M., et al. Managing Anemia: Point of Convergence for Heart Failure and Chronic Kidney Disease? *Life.* 2023;13(6):1311. doi: 10.3390/life13061311



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь
у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности
журнала, в том числе о проводимых им в рамках
расширения образовательной деятельности
мероприятиях, а также медицинские новости,
анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-263-271

УДК 616.1/9-085.212-06:616.831-009.7

EDN: DUUQGV



В.Н. Ларина^{*1}, Е.А. Стоделова¹, Ж.М. Салмаси²,
А.Н. Казимирский², Г.В. Порядин²

¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета,
Москва, Россия

РОЛЬ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В РАЗВИТИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

V.N. Larina^{*1}, E.A. Stodelova¹, Zh.M. Salmasi²,
A.N. Kazimirskij², G.V. Porjadin²

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Department
of Outpatient Therapy, Faculty of General Medicine Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Department
of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of General Medicine
Moscow, Russia

The Role of the Innate Immune System in the Development of Postcovid Syndrome and its Complications

Резюме

На сегодняшний день в мире актуальна проблема сохранения симптомов после выздоровления от новой коронавирусной инфекции. Клиническая картинка постковидного периода имеет множественные проявления: общие, респираторные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, кожные и другие симптомы. На данный момент не определены четкие лабораторные критерии, позволяющие установить диагноз данного состояния, но показана роль нейтрофилов в развитии как острого заболевания, так и постковидного синдрома. Образование нейтрофильных экстраклеточных ловушек (нетоз) является одним из патофизиологических механизмов течения новой коронавирусной инфекции. Кроме того, доказано влияние процесса нетоза на развитие осложнений в постковидном периоде. В статье обсуждается история термина, разнообразные клинические проявления постковидного периода, а также — роль механизмов врожденного иммунитета на всех этапах течения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, экстраклеточные нейтрофильные ловушки, нетоз, НЭЛ*

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 31.01.2023 г.

Принята к публикации 25.05.2023 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Стоделова Е.А., Салмаси Ж.М. и др. РОЛЬ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В РАЗВИТИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 263-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-263-271. EDN: DUUQGV

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

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Abstract

To date, the problem of preserving symptoms after recovery from a new coronavirus infection is urgent in the world. This condition is called postcovid syndrome. The clinical picture of postcovid syndrome has multiple manifestations: general, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, skin and other symptoms. At the moment, there are no laboratory criteria for the diagnosis of this condition, but the great role of neutrophils in the development of both acute disease and postcovid syndrome has been proven. The formation of neutrophil extracellular traps (not toz) is one of the pathophysiological mechanisms of the course of a new coronavirus infection. In addition, the effect of the ketosis process on the development of complications in the postcovid period has been proven. The article discusses the history of the term, various clinical manifestations of the postcovid period, as well as the role of innate immunity mechanisms at all stages of the course of a new coronavirus infection.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, postcovid syndrome, extracellular neutrophil traps, netosis, NETs

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2023

Accepted for publication on 25.05.2023

For citation: Larina V.N., Stodelova E.A., Salmasi Zh.M. et al. The Role of the Innate Immune System in the Development of Postcovid Syndrome and its Complications. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 263–271. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-263-271. EDN: DUUQGV

Актуальность

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) началась в Китайской Народной Республике в марте 2019 года и на сегодняшний день, по данным Университет Джонса Хопкинса, опыт борьбы с данным заболеванием имеет 217 стран. Новая коронавирусная инфекция — острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 с преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Клиническими формами заболевания являются: острая респираторная вирусная инфекция, атипично протекающая пневмония без дыхательной недостаточности, острый респираторный дистресс-синдром (пневмония с острой дыхательной недостаточностью), сепсис, септический шок, ДВС-синдром, тромбозы, тромбоэмболии.

По официальным данным сайта Стопкоронавирус.рф в России на январь 2023 года от новой коронавирусной инфекции выздоровели около 21 млн жителей. После клинического выздоровления у некоторых пациентов сохраняются симптомы COVID-19. Указанное состояние названо постковидным синдромом, в иностранной литературе именуемое «long covid». В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра были включены несколько кодов, характеризующий течение постковидного периода у человека: U08.9, U09.9, U12.9.

Цель данной статьи — познакомить практикующих врачей с информацией о постковидном синдроме, его симптомами. В статье обсуждается роль системы врожденного иммунитета и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в развитии постковидного синдрома и его осложнений. При подготовке обзора использованы полнотекстовые научные публикации в открытом доступе российских и зарубежных библиотечных баз данных eLibrary, PubMed, Web of Science. Глубина поиска составила 4 года, начиная с 2019 г. На основании анализа имеющихся данных возможно

сделать заключение о необходимости наблюдения пациентов в постковидном периоде для профилактики возникновения различных осложнений.

Определение и клинические характеристики постковидного синдрома

Термин «long covid» был введен пользователями социальных сетей, при описании в собственном блоге самочувствия после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Указанные данные привлекли внимание средств массовой информации и лишь затем были проведены исследования этих симптомов у пациентов [1].

Одно из первых исследования было проведено в Италии с участием пациентов, находящихся на амбулаторном наблюдении после выздоровления от COVID-19. В исследование было включено 143 пациента, средний возраст составлял 56,5 лет. Оценка состояния пациентов была проведена в среднем через 60,3 дня после заболевания. Было показано, что только 12,6 % пациентов не имели никаких симптомов, связанных с COVID-19, в то время как у 32 % пациентов сохранялись 1 или 2 симптома, а у 55 % пациентов — 3 или более симптомов [2].

По результатам литературного обзора Shin Jie Yong были выделены различные описания постковидного синдрома (таблица 1) [3].

Всемирная организация здравоохранения определяет постковидное состояние, как состояние, возникающее у лиц с вероятным или подтвержденным заболеванием новой коронавирусной инфекцией обычно через 3 месяца от начала COVID-19, протекающее с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут проявляться впервые, после выздоровления от COVID-19 или сохраняться после перенесенного заболевания. Симптомы также могут изменяться или повторяться в течение времени [4].

Таблица 1. Определение и характеристика постковидного синдрома

Определение	Характеристика
Постковидный синдром	Долгосрочное заболевание COVID-19, которое является циклическим, прогрессирующим и многофазным Сохранение симптомов на протяжении более 2 месяцев Сохранение симптомов на протяжении более 3 месяцев с момента появления первых симптомов
Затяжной ковид	Мультиорганные симптомы, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после острого COVID-19 Сохранение симптомов, на протяжении более 100 дней Сохранение симптомов на протяжении более 4 недель после первоначальной инфекции или установленного диагноза
Хронический постковидный синдром	Мультиорганные симптомы, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после острого COVID-19
Ковид с остаточными явлениями	Сохранение симптомов, на протяжении более 100 дней
Поздние последствия инфекции SARS-CoV-2	Сохранение симптомов на протяжении более 4 недель после первоначальной инфекции или установленного диагноза
Постактивный синдром COVID-19	Сохранение симптомов на протяжении более 4 недель после появления первого симптома
Острые постковидные симптомы	Сохранение симптомов на протяжении 5-12 недель
Длительные постковидные симптомы	Сохранение симптомов на протяжении 12-24 недели
Стойкие постковидные симптомы	Сохранение симптомов на протяжении более 24 недель
Подострый COVID-19 Продолжающийся симптоматический COVID-19	Сохранение симптомов в течение 1-3 месяцев с момента появления первых симптомов
Хронический синдром COVID-19	Сохранение симптомов на протяжении более 3 месяцев с момента появления первых симптомов
Длительный синдром COVID	Сохранение симптомов на протяжении более 3 месяцев с момента появления первых симптомов

Центры по контролю и профилактике заболеваний США определяют постковидное состояние как широкий спектр возникающих, возвращающихся или текущих проблем со здоровьем, которые люди могут испытывать через четыре или более недель после заражения COVID-19. Отмечено, что даже у людей, не имевших ранее симптомов COVID-19 в течение нескольких дней или недель после заражения, могут возникать постковидные состояния. Также исследователи классифицируют постковидные состояния на вновь-возникающие симптомы или длительно текущие симптомы, полиорганные последствия, в том числе мультисистемный воспалительный синдром и последствия госпитализации, включая синдром после интенсивной терапии [5].

Table 1. Definition and characteristics of postcovid syndrome

Definition	Characteristic
Postcovid syndrome	Long-term COVID-19 disease, which is cyclical, progressive and multiphase Persistence of symptoms for more than 2 months The persistence of symptoms for more than 3 months from the moment of the first symptoms
Lingering covid	Multi-organ symptoms that persist for several months after acute COVID-19 The persistence of symptoms, for more than 100 days The persistence of symptoms for more than 4 weeks after the initial infection or diagnosis
Chronic postcovid syndrome	Multi-organ symptoms that persist for several months after acute COVID-19
Covid with residual phenomena	The persistence of symptoms, for more than 100 days
Late effects of SARS-CoV-2 infection	The persistence of symptoms for more than 4 weeks after the initial infection or diagnosis
COVID-19 Postactive syndrome	The persistence of symptoms for more than 4 weeks after the appearance of the first symptom
Acute postcovid symptoms	Persistence of symptoms for 5-12 weeks
Long-term postcovid symptoms	Persistence of symptoms for 12-24 weeks
Persistent postcovid symptoms	Persistence of symptoms for more than 24 weeks
Subacute COVID-19 Ongoing symptomatic COVID-19	Persistence of symptoms for 1-3 months from the moment of the first symptoms
Chronic COVID-19 syndrome	The persistence of symptoms for more than 3 months from the moment of the first symptoms
Long-term COVID syndrome	Persistence of symptoms for more than 3 months from the moment of the first symptoms

Специалисты Московского городского научного общества терапевтов в течении инфекции COVID-19 выделяют: бессимптомный процесс; острый процесс с различными симптомами; затянувшийся процесс, протекающий с симптомами острой инфекции и постковидный синдром, при котором происходит возникновение новых симптомов болезни или появление ранее регрессировавших симптомов через несколько месяцев после выздоровления [6].

Клинические проявления постковидного синдрома различны: респираторные симптомы (одышка и кашель), сердечно-сосудистые симптомы (стеснение в груди, головная боль, сердцебиение), общие симптомы (усталость, высокая температура), неврологические симптомы (когнитивные нарушения, головная боль,

нарушение сна, головокружение), желудочно-кишечные симптомы (тошнота, диарея, боль в животе, снижение аппетита), скелетно-мышечные симптомы (боль в суставах и мышцах), психиатрические симптомы (депрессия, тревога), симптомы поражения ЛОР-органов (боль в ухе, горле, потеря обоняния), а также кожная сыпь [6-7].

По данным Huang С и соавт. [8] 76 % пациентов — участников крупного когортного исследования предъявляли, по крайней мере, одну жалобу при последующем наблюдении после выписки из стационара (среднее время наблюдения после появления симптомов составило 186 дней), причем наибольшее количество жалоб предъявляли женщины. Наиболее распространенными симптомами в постковидном периоде были усталость и мышечная слабость (63 %), нарушения сна (26 %), беспокойство или депрессия (23 %). Также было обнаружено, что данные симптомы сохранялись у пациентов и через 6 месяцев после выздоровления.

Исследование Niedziela JT и соавт. [9] были включены 200 пациентов, перенесших COVID-19, без тяжелых сопутствующих заболеваний. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от условий лечения: лечение в домашних (114 человек) и в госпитальных условиях (86 человек). Встречаемость симптомов в среднем через 105-107 дней после острой фазы заболевания, была одинаковой в обеих группах и достигла 30,7 % у негоспитализированных и 38,4 % — у госпитализированных пациентов. Наиболее распространенными симптомами были anosmia, ageusia, учащенное сердцебиение, усталость и кашель. Различий между исследуемыми группами в симптоматике постковидного синдрома не наблюдалось.

Диагностика «постковидного синдрома» проводится только на основании оценки сохраняющихся или вновь появившихся симптомов после перенесенной инфекции, общего ухудшения самочувствия. Лабораторно-диагностические критерии для данного диагноза не разработаны. Также недостаточно данных о длительности течения постковидного синдрома и факторах, влияющие на его развитие.

Роль нейтрофилов в патогенезе постковидного синдрома

Одним из механизмов развития COVID-19 является привлечение и активация нейтрофилов в очаг инфекции. Нейтрофилы — разновидность лейкоцитов, которые входят в число гранулоцитов крови и принимают активное участие в воспалительных реакциях. Различный состав химических гранул нейтрофилов позволяет им выбирать множественные антимикробные стратегии в очагах инфекции:

- Фагоцитоз
- Дегрануляция
- Способность к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз) [10].

Развитие новой коронавирусной инфекции сопровождается повышенным соотношением нейтрофилов

к лимфоцитам, что влияет на тяжесть заболевания и клинический прогноз. В связи с этим нейтрофилы и их эффекторные механизмы все чаще признаются важными медиаторами в иммунопатогенезе COVID-19 [11].

В начале XXI века V. Brinkmann и соавт. описали новую стратегию антимикробного действия нейтрофилов — формирование во внеклеточном пространстве сетеподобных структур (нейтрофильных внеклеточных ловушек, НЭЛ или NETs — neutrophil extracellular traps).

НЭЛ представляют собой внеклеточные структуры, подобные сетям из нитей хроматина, высланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения. Высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофильных клеток, происходящее во время регулируемой формы гибели клеток нейтрофильных клеток, известной как нетоз, может быть вызвано различными индукторами: микроорганизмами, бактериальными компонентами, активированными тромбоцитами, комплементарными пептидами, аутоантителами, интерлейкинами (ИЛ) ИЛ-8 и т.д. [12].

Существует несколько морфологических форм экстраклеточных нейтрофильных ловушек, наибольший интерес представляют две из них: сетевидная — отличается наибольшей «эффективностью» при захвате патогенов и характеризует воспаление с благоприятным течением и нитевидная — обнаруживается при асептическом воспалении, и после процесса ферментативного гидролиза может служить фактором вторичной альтерации. В постковидном периоде обнаруживаются НЭЛ в виде неорганизованного пучка тонких нитей [13].

Экстраклеточные ловушки обнаруживались у пациентов как в остром периоде новой коронавирусной инфекции, так и после выздоровления, о чем свидетельствуют данные в таблице 2.

В работе Казимирского А.Н. и соавт. [15], посвященной сопоставлению клинко-лабораторный характеристик пациентов с постковидным синдромом, был включен 21 амбулаторный пациент в возрасте 18–59 лет (36 [27÷50]), в период 1-3 месяца после перенесенного заболевания. Легкую форму заболевания перенесли 11 пациентов, среднетяжелую форму — 7 пациентов, тяжелую форму — 3 пациента. Группу здорового контроля составили 20 пациентов в возрасте 18–59 лет (38,5 [29÷51,5]) без перенесенной коронавирусной инфекции. У больных с постковидным синдромом в биохимическом анализе крови была повышена содержание показателей: аланинаминотрансферазы (в 1,7 раз), гамма-глутамилтранспептидазы (в 2,1 раз) и щелочной фосфатазы (в 3,7 раз), также было увеличено содержание внеклеточных пуриновых оснований. У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, количество НЭЛ было выше, чем у лиц с легкой формой заболевания, при этом у пациентов с тяжелой формой заболевания, ловушки отсутствовали [$p < 0,05$]. У всех пациентов в постковидном периоде обнаруживались НЭЛ одной формы: в виде тонких одиночных нитей, что указывает на текущий процесс асептического воспаления.

Таблица 2. Результаты исследований, связанных с определением количества экстраклеточных нейтрофильных ловушек или их продуктов у пациентов с коронавирусной инфекцией
Table 2. Results of studies related to the determination of the number of extracellular neutrophil traps or their products in patients with coronavirus infection

Авторы/ Authors	Период определения нейтрофильных экстраклеточных ловушек или их продуктов у пациентов/ Period of determination of neutrophil extracellular traps or their products in patients	Обнаруженные результаты/ Found results
Fernández S. и соавт.	48-72 часов после госпитализации/ 48-72 hours after hospitalization	Экстраклеточные нейтрофильные ловушки/ Extracellular neutrophil traps
Zuo Y. и соавт.	1-25 день госпитализации/ 1-25 day of hospitalization	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Panda R. и соавт.	1 и 7 день заболевания/ 1st and 7th day of the disease	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Eleonora Petito и соавт.	2-5 день заболевания/ 2-5 day of the disease	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Masso-Silva JA и соавт.	1, 3, 5, 7, 9, 11 дни заболевания/ 1, 3, 5, 7, 9, 11 days of illness	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Guéant JL и соавт.	4-14 день заболевания/ 4-14 day of the disease	Экстраклеточные нейтрофильные ловушки/ Extracellular neutrophil traps
Kinnare N и соавт.	1-3 день госпитализации/ 1-3 days of hospitalization	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Кассина Д.В., и соавт	День госпитализации и до 12 суток после госпитализации/ Day of hospitalization and up to 12 days after hospitalization	Экстраклеточные нейтрофильные ловушки/ Extracellular neutrophil traps
Ng, H. и соавт*	1-7 день госпитализации, 4 месяца от начала заболевания/ 1-7 day of hospitalization, 4 months from the onset of the disease	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps

Примечание. * В исследование Ng, H. и соавт. [14] были включены 106 пациентов со средней и тяжелой степенью течения COVID-19. При обследовании сыворотки крови: уровни цитруллинированного гистона H3, бесклеточной ДНК, нейтрофильной эластазы были повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. В дальнейшем, было продолжено наблюдение за 55 пациентами в течении 4 месяцев (медиана 122 [109-132] дней) после острого заболевания. В течение этого периода проводился забор плазмы крови с определением сывороточных маркеров НЭЛ, содержание которых через 4 месяца снизилось до уровня здоровых людей, при этом, в работе не учитывалось самочувствие пациента после выздоровления и сохранение или появление жалоб

Note. * The study of Ng, H. et al. [14] included 106 patients with moderate and severe COVID-19. When examining blood serum: levels of citrullinated histone H3, cell-free DNA, neutrophil elastase were elevated in patients with COVID-19 compared with healthy people. Subsequently, 55 patients were followed up for 4 months (median 122 [109-132] days) after acute illness. During this period, blood plasma was taken with the determination of serum markers of NEL, the content of which decreased to the level of healthy people after 4 months, while the work did not take into account the patient's well-being after recovery and the preservation or appearance of complaints

Роль нетоза в развитии патологических нарушений в постковидном периоде

Активный процесс нетоза ведет к неблагоприятному развитию коагулопатии и имунотромбозу. Чрезмерное образование экстраклеточных нейтрофильных ловушек запускает каскад патофизиологических нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Существует несколько механизмов активации нетоза, под действием вируса SARS-CoV-2. С одной стороны, инфильтрированные вирусом нейтрофилы непосредственно индуцируют нетоз и высвобождение НЭЛ. С другой стороны, воздействие SARS-CoV-2 на нейтрофилы увеличивает выработку эпителиальными клетками и макрофагами, провоспалительных медиаторов (ИЛ-8, ИЛ-1β), что запускает процесс нетоза. Другим путем активации выработки НЭЛ являет-

ся индуцированная вирусом активация тромбоцитов, которая может усилить этот процесс, взаимодействуя с нейтрофилами.

Было доказано, что при септических состояниях образование НЭЛ и побочные продукты нетоза действуют как прямые усилители воспаления: стимуляция нетоза обеспечивая высвобождение свободной ДНК и побочных продуктов (например, эластаз и гистонов). Вследствие этого, макрофаги и эндотелиальные клетки выделяют избыточные провоспалительные цитокины, которые усиливают образование НЭЛ, формируя порочный круг гипервоспаления при COVID-19. Гипервоспаление (также известное как «цитокиновый шторм») типично для COVID-19 и развивается вместе с имунотромбозом, способствуя развитию острого респираторного дистресс-синдрома и обширной органной недостаточности [16].

Образование НЭЛ — является связующим звеном между процессами воспаления и тромбообразования.

Антимикробные вещества, высвобождаемые при образовании НЭЛ дополнительно активируют тромбоциты. Взаимодействие активированных тромбоцитов с иммунными клетками стимулирует систему свертывания, образуя взаимосвязанный процесс, соединяющий тромбоцитарные и воспалительные пути [16]. Морфологический субстрат тромба: сети, генерируемые нейтрофилами, которые состоят из деконденсированного хроматина в виде волокон. Таким образом, образуется каркас тромба и происходит активация тромбоцитов и коагуляции [17].

Определена статистически значимая связь между развитием системного воспаления при COVID-19 и резким увеличением количества маркеров НЭЛ, высказаны предположения об их ключевой роли в тяжести острого респираторного дистресс-синдрома, сердечно-сосудистых, почечных и воспалительных системных проявлениях на более поздней стадии заболевания. В исследовании Guéant JL и соавт. [18] принимали участие 155 пациентов в возрасте 25-86 лет, имеющих подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли 35 человек с отрицательным результатом теста на COVID-19. Уровни маркеров НЭЛ: нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы-ДНК, гистоновой ДНК и двуцепочечной ДНК в крови амбулаторных и госпитализированных пациентов с COVID-19 были значительно выше, чем в группе контроля. Наблюдалась ассоциация компонентов НЭЛ с клиническими проявлениями и биомаркерами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

При этом, на сегодняшний день в мировой литературе существуют единичные случаи подтверждения взаимосвязи между существованием экстраклеточных нейтрофильных ловушек и течением постковидного периода. Среди основополагающих механизмов развития постковидного синдрома можно выделить: вирусную персистенцию, стойкое гипервоспаление, выработку аутоантител, изменение системы гомеостаза, характеризующееся аномалией коагуляции. Авторы выделяют нетоз как процесс, обеспечивающий связь системы врожденного иммунитета, персистирующего воспаления, эндотелиальной дисфункции, процессов гемостаза и тромбоза [19].

Взаимосвязь процессов активации НЭЛ подтверждает исследование Pisareva E. [20], в котором наблюдались 42 пациента, ранее переболевшие COVID-19. Каждый из них имел хотя бы один симптом постковидного синдрома через 6 месяцев после выписки из отделения интенсивной терапии. Исследование плазмы крови больных показало, что содержание сывороточных маркеров экстраклеточных нейтрофильных ловушек выше по сравнению с группой здоровых людей. Это наводит автора на мысль, что неконтролируемая активация НЭЛ в результате COVID-19 может поддерживаться петлей обратной связи, возникающей в результате высвобождения системных побочных продуктов нетоза.

По данным Płazak W и соавт. [21] образование НЭЛ является одним из патогенетических механизмов

стимуляции коагуляции и усиления прогрессирования атеросклероза у пациентов после COVID-19, наряду с такими механизмами как дисфункция эндотелия, наличие антифосфолипидных антител, активация системы комплемента.

У пациентов в постковидном периоде было предложено несколько гипотез о стойком состоянии гиперкоагуляции, на которое влияет целая совокупность патофизиологических факторов: персистирующее воспаление, выработка аутоантител, активация вирусом лейкоцитов и тромбоцитов, что ведет к поддержанию воспалительной реакции. В постковидном периоде наблюдается персистирующее тромбообразование, поддерживаемое устойчивой активацией эндотелиальных клеток и тромбоцитов и повышенным образованием фибринового сгустка [22]. Таким образом, этот процесс приводит к появлению группы пациентов, у которых сохраняются симптомы после выздоровления от COVID-19 и развиваются внезапные сердечно-сосудистые осложнения. Так, например, совокупная частота тромбозов (включая артериальные и венозные осложнения) на 30-й день после выписки составила 2,5 % (95 % доверительный интервал 0,8-7,6) [23]. Крупные когортные исследования также доказывают эту гипотезу: в течении 12 месяцев после перенесенной COVID-19 у пациентов регистрировался повышенный риск развития таких сердечно-сосудистых осложнений как: острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма, миокардит и перикардит, осложнения ишемической болезни сердца [24].

Scharf RE и соавт. [25] отмечали, что к механизмам развития постковидного синдрома относятся: вирусная персистенция и нарушение адаптивного иммунитета, образование НЭЛ, гипервоспаление и активация гомеостаза. Об иммунологическом дисбалансе в течении постковидного периода говорит и работа Islam MS и соавт. [26], где отмечается, что белки SARS-CoV-2 напрямую взаимодействуют с иммунными медиаторами, что приводит к нарушению выработки интерферона 1 типа и повышенной активации нейтрофилов. И вводят термин «NETinjury», обозначая каскад иммунологических реакций, который включает нетоз и коагулопатию, приводящих к микротромбированию органов пациента.

Появление после выздоровления у пациентов с COVID-19 таких симптомов как усталость, боль в мышцах и когнитивные нарушения может быть связано также с избыточным нетозом. Потенциальные механизмы развития нарушения мозгового кровообращения связаны с тромбообразованием и включают ингибитор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ИАПФ2) — опосредованное повреждение эндотелия, снижение уровня ИАПФ2, острое воспаление и коагулопатию, связанные с инфекцией, образование НЭЛ и антифосфолипидных антител, гипергликемию и острую стрессовую реакцию [27].

Схематично патологические нарушения в постковидном периоде и связь их с процессом нетоза можно изобразить следующим образом (рис. 1).

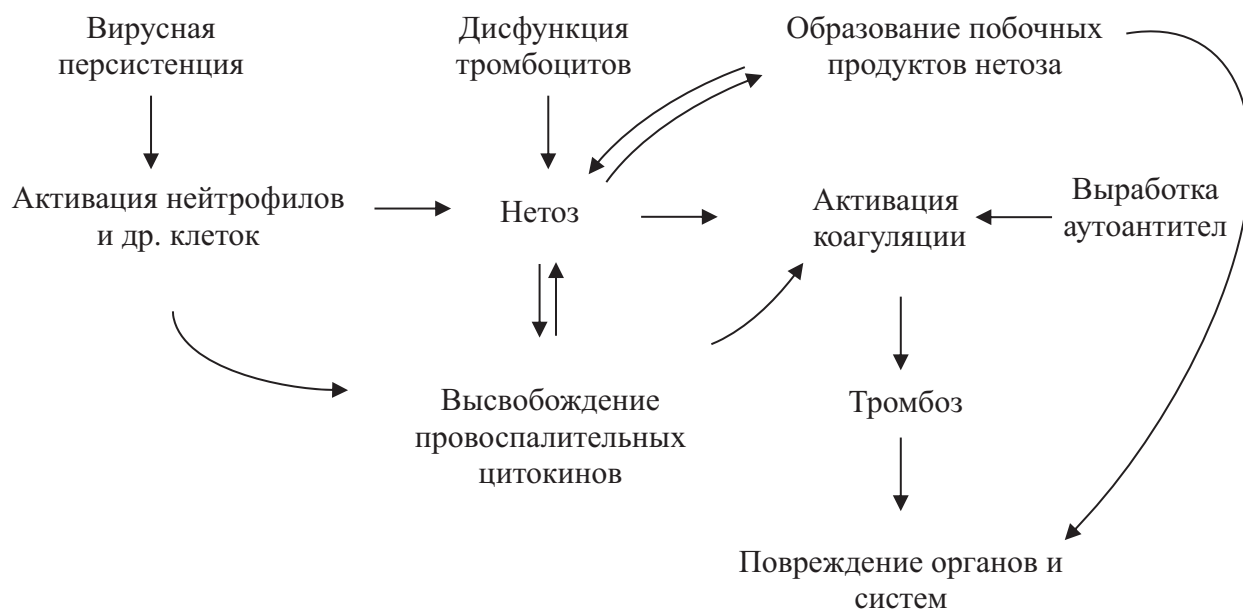


Рисунок 1. Взаимосвязь патологических нарушений в постковидном периоде

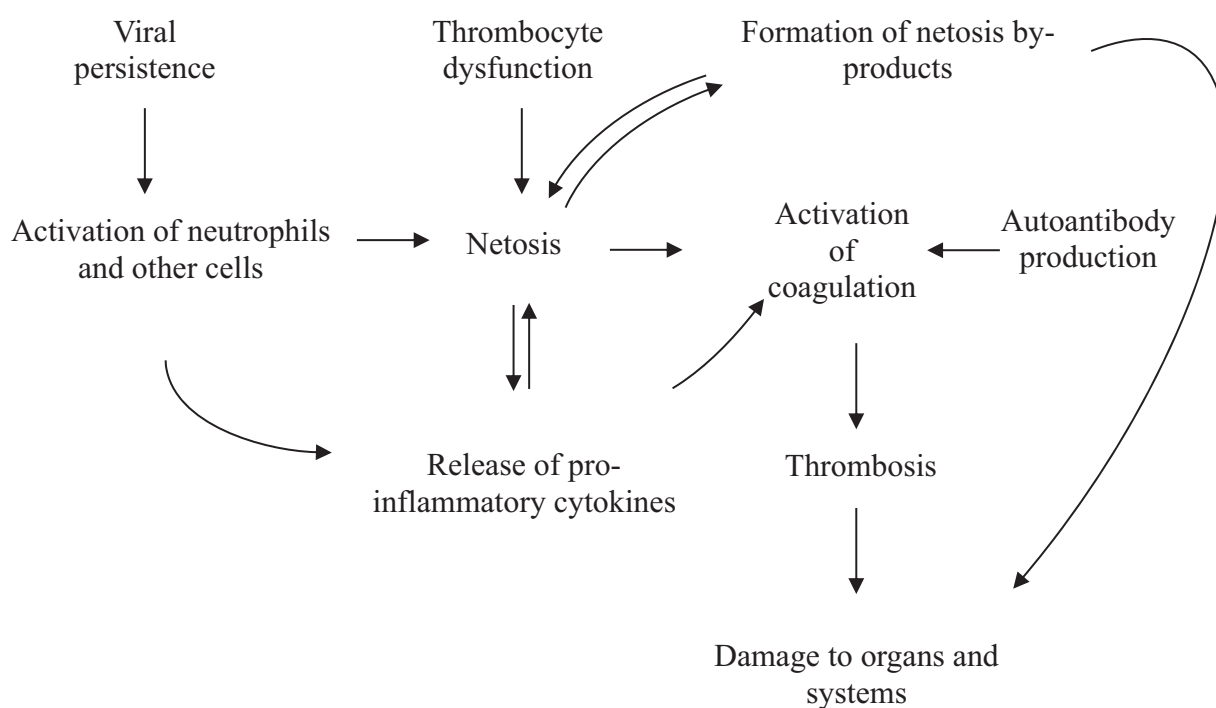


Figure 1. The relationship of pathological disorders in the postcovid period

Многие эксперты отмечают значимость нейтрофилов в патогенезе артериальной гипертензии [28], а также отмечают повышенное их содержание на протяжении всего периода госпитализации у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией [29]. Процесс нетоза напрямую влияет на течение хронических заболеваний, в том числе известен вклад НЭЛ как прогипертензивных медиаторов в течение артериальной гипертонии. Кроме того, ИАПФ2 является общим

рецептором для сердечно-сосудистой системы и патофизиологии инфицирования COVID-19, ведь ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы являются антигипертензивными препаратами первой линии терапии, а SARS-CoV-2 использует ИАПФ2 в качестве рецептора для проникновения в организм. При заражении коронавирусной инфекцией у пациента с артериальной гипертонией, вследствие снижения уровня ИАПФ2, может возникнуть неадекватный иммунный ответ,

включая отсроченный провоспалительный цитокиновый шторм, вызывающий инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами с дальнейшим повреждением тканей. Попадая в очаг инфекции, нейтрофилы распознают вирусные частицы, что приводит к выработке НЭЛ, что предположительно является новым механизмом повреждения сердечно-сосудистой системы после перенесенной инфекции [30].

Кроме того, обнаруживаются более высокие содержание продуктов нетоза у лиц с ожирением и сахарным диабетом, что позволяет рассматривать данные состояния «пронетотическими», которые могут сопровождаться развитием тромботических осложнений [31].

Общей чертой всех развивающихся в постковидном периоде осложнений является вовлечение тех органов, которые тесно связаны с сосудистой системой и системой крови. В первую очередь вовлекаются сердечно-сосудистая и дыхательная система. Однако, воспаление сосудистой стенки, а также нарушение процессов коагуляции, создают условия для развития тромбоэмболических осложнений, поражения других органов и систем, таких как нервная система, желудочно-кишечный тракт, печень и почки [32].

Заключение

Реальная клиническая практика и международное научное медицинское сообщество свидетельствуют о сохранении у ряда пациентов симптомов перенесенной новой коронавирусной инфекции на протяжении длительного периода времени после клинического выздоровления. В основе патогенеза постковидного синдрома лежит множество механизмов, среди которых рассматривается длительно текущее воспаление в результате образования нейтрофильных экстраклеточных ловушек — нетоза, рассматриваемого в качестве формы запрограммированной клеточной гибели. Оценка воспалительного статуса пациента в постковидном периоде возможна по количеству НЭЛ в крови, что требует дальнейшего более детального изучения для разработки лечения, направленного на ослабление негативных последствий нетоза.

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

Стоделова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-7499>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственная за все аспекты работы

Салмаси Ж.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-001-8524-0019>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

Казимирский А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

Порядин Г.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

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

Stodelova E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-7499>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Salmasi Zh.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-001-8524-0019>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content.

Kazimirskij A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content.

Porjadin G.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content.

Список литературы/ References:

- Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. Soc Sci Med. 2021 Jan; 268: 113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426 [in Russian].
- Carli A., Bernabei R., Landi F. for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020; 324(6): 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603 [in Russian].
- Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond). 2021 Oct; 53(10): 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397 [in Russian].
- Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022 Apr; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. [In Russian].
- Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 5-6: 3-10. DOI: 10.26347/1607-2502202105-06003-010. Vorobyov P.A., Vorobyov A.P., Krasnova L.S. Postcovid syndrome: the image of the disease, the concept of pathogenesis and classification. Problems standardization in healthcare. 2021; 5-6: 3-10. DOI: 10.26347/1607-2502202105-06003-010.
- Ларина В.Н., Рыжих А.А., Бикбаева Л.И. Пост-ковидный период: современный взгляд и клинические особенности. Архив внутренней медицины. 2021; 11(3): 186-195. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195>. Larina V.N., Ryzhikh A.A., Bikbaeva L.I. Post-covid period: modern view and clinical features. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 186-195. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195> [In Russian].
- Дворников А.С., Силян А.А., Гайдина Т.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архив внутренней медицины. 2020;10(6):422-429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429>.

- Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaidina T.A., et al. Skin manifestations in coronavirus disease 2019 (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].
8. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
 9. Niedziela J.T., Głowacki J., Ochman M,etal. Post-COVID-19 complications in hospitalized and nonhospitalized patients: the Silesian database of COVID-19 complications (SILCOV-19). *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132: 16233. doi:10.20452/pamw.16233.
 10. Андриюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И. и др. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 825-833. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-825-833> Andriukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., et al. Antimicrobial strategies of neutrophils in infectious pathology. *Clinical laboratory diagnostics*. 2016; 61 (12): 825-833. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-825-833> [In Russian].
 11. Cavalcante-Silva L., Carvalho D., Lima E.A., et al. Neutrophils and COVID-19: The Road So Far. *Int Immunopharmacol* (2021) 90: 107233. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107233.
 12. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. Вестник РАМН. 2021; 76(1): 75–85. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395>. Bitsadze V.O., Slushanchuk E.V., Khizroeva D.H., et al. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammatory diseases. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021; 76(1): 75-85. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395> [In Russian].
 13. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., и др. Новые возможности диагностики и исследования патогенеза различных видов воспаления. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022; 66(2): 34-42. doi: 10.25557/0031-2991.2022.02.34-42 Kazimirskiy A.N., Salmasi Zh.M., Poryadin G.V., et al. New possibilities of diagnosis and investigation of the pathogenesis of various types of inflammation. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2022; 66(2): 34-42. doi: 10.25557/0031-2991.2022.02.34-42 [In Russian].
 14. Ng H., Havervall S., Rosell A., et al. Circulating Markers of Neutrophil Extracellular Traps Are of Prognostic Value in Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Feb;41(2):988-994. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315267.
 15. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., и др. Постковидный синдром ассоциирован с повышением внеклеточных пуриновых оснований и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в плазме крови. Бюллетень сибирской медицины. 2022; 21(2): 41–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-41-47>. Kazimirsky A.N., Salmasi Zh.M., Poryadin G.V., et al. Postcovid syndrome is associated with an increase in extracellular purine bases and neutrophil extracellular traps in blood plasma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022; 21(2): 41-47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-41-47> [In Russian].
 16. Zhu Y., Chen X., Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol*. 2022; 13: 838011. Published 2022 Mar 2. doi:10.3389/fimmu.2022.838011.
 17. Jing H, Wu X, Xiang M, Liu L, Novakovic VA, Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Nov 16; 13: 992384. doi: 10.3389/fimmu.2022.992384.
 18. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. Вестник РГМУ. 2020; 5: 5-14. doi: 10.24075/vrgmu.2020.054. Kazimirskiy A.N., Salmasi Zh.M., Poryadin G.V. The antiviral system of innate immunity: pathogenesis and treatment of COVID-19. *Bulletin of RSMU*. 2020; 5: 5-14. doi: 10.24075/vrgmu.2020.054 [In Russian].
 19. Scharf R.E., Anaya J.M. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*. 2023 Mar 4; 15(3): 675. doi: 10.3390/v15030675.
 20. Pisareva E., Badiou S., Mihalovičová L., et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023 Jan; 95(1): e28209. doi: 10.1002/jmv.28209.
 21. Płazak W., Drabik L. SARS-CoV-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis. *Clin Rheumatol*. 2023 Jan; 9: 1–12. doi: 10.1007/s10067-022-06497-1.
 22. Martins-Gonçalves R., Hottz E.D., Bozza P.T. Acute to post-acute COVID-19 thromboinflammation persistence: Mechanisms and potential consequences. *Curr Res Immunol*. 2023; 4: 100058. doi: 10.1016/j.crimmu.2023.100058.
 23. Patell R., Bogue T., Koshy A., et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136 (11): 1342–1346. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007938>.
 24. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 28, 583–590 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.
 25. Scharf R.E., Anaya J.M. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*. 2023 Mar 4;15(3):675. doi: 10.3390/v15030675.
 26. Islam M.S., Wang Z., Abdel-Mohsen M., et al. Tissue injury and leukocyte changes in post-acute sequelae of SARS-CoV-2: review of 2833 post-acute patient outcomes per immune dysregulation and microbial translocation in long COVID. *J Leukoc Biol*. 2023 Mar 1;113(3):236-254. doi: 10.1093/jleuko/qiac001.
 27. Lou M., Yuan D., Liao S., et al. Potential mechanisms of cerebrovascular diseases in COVID-19 patients. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):35-51. doi: 10.1007/s13365-021-00948-2.
 28. Belen E., Sungur A., Sungur M.A., et al. Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Jul;17(7):532-7. doi: 10.1111/jch.12533.
 29. Xia F., Zhang M., Cui B., et al. COVID-19 patients with hypertension are at potential risk of worsened organ injury. *Sci Rep*. 2021; 11(1):3779. Published 2021 Feb 12. doi:10.1038/s41598-021-83295-w.
 30. McCarthy C.G., Saha P., Golonka R.M., et al. Innate Immune Cells and Hypertension: Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps (NETs). *Compr Physiol*. 2021 Feb 12;11(1):1575-1589. doi: 10.1002/cphy.c200020.
 31. Thierry A.R., Roch B. Neutrophil Extracellular Traps and By-Products Play a Key Role in COVID-19: Pathogenesis, Risk Factors, and Therapy. *J Clin Med*. 2020 Sep 11; 9(9): 2942. doi: 10.3390/jcm9092942.
 32. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021 Apr 18; 13(4): 700. doi: 10.3390/v13040700.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281

УДК 616.123-002-033.1:616.24-002-036-07

EDN: MDUSPH



Н.С. Чипигина*¹, Н.Ю. Карпова¹, А.С. Винокуров^{1,2,3},
Е.Е. Аринина⁴, Ю.А. Иванова¹, А.А. Гаспарян¹,
П.А. Кашковская¹, А.Г. Макаев¹, М.С. Сапко¹

¹ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² — ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ — ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ — ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

СЕПТИЧЕСКАЯ ЭМБОЛОГЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ — ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

N.S. Chipigina *¹, N.Yu. Karpova¹, A.S. Vinokurov^{1,2,3},
E.E. Arinina⁴, Yu.A. Ivanova¹, A.A. Gasparyan¹,
P.A. Kashkovskaya¹, A.G. Makaev¹, M.S. Sapko¹

¹ — Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² — V.P. Demikhov City Hospital of Moscow City Health Department, Moscow, Russia

³ — Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

⁴ — «Federal Center for Brain and Neurotechnologies» of the Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Septic Embologenic Pneumonia — Clinical and Diagnostical Features (Review and Own Observations)

Резюме

В отличие от простой пневмонической инфильтрации, диагноз септической эмбологенной пневмонии ставит перед врачом принципиальную задачу поиска первичного септического эмбологенного очага, в том числе инфекционного эндокардита правых отделов сердца, и соответствующего изменения тактики ведения пациента. Сходство основных общих клинических и респираторных симптомов септической эмбологенной пневмонии с проявлениями других воспалительных процессов в легких делают их дифференциальную диагностику затруднительной без привлечения дополнительных лучевых методов исследования. В обзоре описаны особенности этиологии и патогенеза, а также клиника, осложнения и принципы диагностики септической эмбологенной пневмонии.

Ключевые слова: септическая эмболия легких, пневмония, инфекционный эндокардит, наркомания, *S. aureus*

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.05.2023 г.

Принята к публикации 06.06.2023 г.

*Контакты: Наталия Семеновна Чипигина, e-mail: chipigina-natalia56@yandex.ru

*Contacts: Natalia S. Chipigina, e-mail: chipigina-natalia56@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Винокуров А.С. и др. СЕПТИЧЕСКАЯ ЭМБОЛОГЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ — ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 272-281. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281. EDN: MDUSPH

Abstract

In contrast to trivial bacterial pneumonia, the diagnosis of septic pulmonary embolism poses a fundamental task for the doctor to search for primary sources of emboli, including right side infective endocarditis, and to change the tactics of managing the patient accordingly. The similarity of the main clinical common and respiratory symptoms of septic pulmonary embolism with symptoms of other inflammatory processes in the lung makes their differential diagnosis difficult without the involvement of additional radiologic investigation methods. The review describes the special features of etiology and pathogenesis, as well as the clinic, complications and principles of diagnosis of septic embolic pneumonia.

Key words: *septic pulmonary embolism, pneumonia, infectious endocarditis, drug use, S. aureus*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.05.2023

Accepted for publication on 06.06.2023

For citation: Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Vinokurov A.S. et al. Septic Embologenic Pneumonia — Clinical and Diagnostical Features (Review and Own Observations). The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 272-281. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281. EDN: MDUSPH

ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, СЭП — септическая эмбологенная пневмония, ЭхоКГ — эхокардиография

Септическая эмбологенная пневмония (СЭП) — это особый клинический синдром, возникающий в результате попадания инфицированных эмболов, как правило, септических тромбов, в сосуды системы легочной артерии, преимущественно мелкие, с последующей их механической обструкцией, инвазией патогенных микроорганизмов в сосудистую стенку и вторичным инфицированием, воспалением, нарушением кровообращения в соответствующих участках паренхимы легочной ткани с некрозом, нагноением и формированием полостей распада [1-4]. Источниками таких эмболий, зачастую множественных, являются различные первичные внелегочные инфекционные патологические процессы, протекающие с образованием септических тромбов — выделяют кардиогенные, периферические эндогенные и экзогенные эмбологенные очаги [3, 5].

Поиск источников, использованных в обзоре литературы, проводился в PubMed и eLIBRARY.RU по ключевым словам «септическая эмбологенная пневмония, септическая эмболия легочной артерии, правосторонний инфекционный эндокардит, синдром Лемьера, септический тромбофлебит (septic embologenic pneumonia, septic pulmonary embolism, right-sided Infective Endocarditis, Lemierre's syndrome, septic thrombophlebitis)» в период с 1990 г по 2023 г, включительно.

Внелегочные источники СЭП

Типичные источники СЭП — исторически традиционная «триада активных внелегочных источников СЭП» — правосторонний инфекционный эндокардит (ИЭ), острый венозный тромбоз внутренней яремной вены с подтвержденной бактериемией (синдром Лемьера) при гнойно-воспалительных заболеваниях головы и шеи, и септический тромбофлебит вен таза, в том числе послеродовый [6-8]. К группам риска СЭП также

относят пациентов с широким спектром острых или хронических гнойно-септических процессов — абсцессами, флегмоной мягких тканей [7], абсцессами внутренних органов [9, 10], остеомиелитом [11], особенно на фоне сахарного диабета, гемодиализа, онкологических и других заболеваний с нарушением иммунитета, повышенным риском бактериемии и тромбозов [1, 7, 12 — 14]. Наблюдается рост заболеваемости СЭП в результате ИЭ и септических тромбофлебитов у внутривенных наркоманов [2, 7, 15], а также случаев ассоциированных с инфицированием центральных венозных катетеров, внутрисердечных устройств или медицинскими вмешательствами [2, 16 -19].

Системный обзор литературы с 1978 по 2012 год Ye et al. [2], в который были включены 76 статей с данными о 168 больных СЭП показал, что 26 % больных СЭП использовали внутривенные наркотики, у 12,5 % имелись постоянные внутрисосудистые катетеры и у 3 % постоянные кардиостимуляторы. Чаще всего у больных СЭП диагностировали ИЭ правых отделов сердца (12 %), абсцесс печени (9 %), инфекции мягких тканей и кожи, септический тромбофлебит, синдром Лемьера, одонтогенные инфекционно-воспалительные заболевания — по 5 — 6 %. В отдельных случаях источниками инфицированных эмболов были абсцесс глотки, гнойное воспаление мышцы, абсцесс почки и мочевого пузыря, абсцесс предстательной железы, гнойный эндометрит после аборта, остеомиелит, гнойный артрит. В 10 случаях СЭП (6 %) первичный очаг инфекции не был верифицирован [2]. Jing Jiang et al. [1] при ретроспективном анализе 98 случаев СЭП, госпитализированных в отделение пульмонологии и интенсивной терапии, в ряду наиболее значимых источников СЭП выделили гнойные инфекции кожи и мягких тканей (30,6 %), ИЭ правых отделов сердца (20,4 %), абсцесс печени (14,3 %) и катетер-ассоциированные

внутрисосудистые инфекции (9,2%). В единичных случаях источниками СЭП были мочевиная инфекция, периаанальный абсцесс, холецистит и холангит, инфекционный эндофтальмит, абсцесс брюшной полости, периодонтальный абсцесс, менингит; у 3 % пациентов источник СЭП не был диагностирован [1]. По наблюдениям Goswami U et al. [18] 88 % всех случаев СЭП были связаны с инфекциями кожи и мягких тканей (44 %), правосторонним ИЭ (27 %) или септическим тромбофлебитом глубоких вен (17 %).

СЭП при «правостороннем» ИЭ

При ИЭ правых отделов сердца частота диагностики СЭП составляет 49,1-100 %, поражение обычно двустороннее и имеет рецидивирующий характер [20-26]. По нашим ранее не опубликованным наблюдениям СЭП была диагностирована у 99 из 109 больных ИЭ правых отделов сердца (90,8 %), 85 % из них были направлены в стационар с первоначальным диагнозом «внебольничная пневмония», 28,4 % были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с необходимостью ИВЛ из-за обширного поражения легких, септического шока; диагноз СЭП был морфологически подтвержден у всех 17 умерших больных правосторонним ИЭ (15,6 %). По данным Utsumiya H et al. «новые» эмболические поражения легких после диагностики правостороннего ИЭ и начала антибактериальной терапии возникают у 46,2 % больных ИЭ трикуспидального клапана [27]. Локализация ИЭ на трикуспидальном клапане [9], особенно с максимальным размером вегетаций более 15 мм [27, 28] — независимый фактор риска «новых» эмболических поражений легких.

Современный правосторонний ИЭ у взрослых чаще всего связан с наркоманией или наличием внутрисердечных электронных устройств, постоянных сосудистых катетеров у больных, получающих гемодиализ, реже возникает у пациентов с некорригированными врожденными пороками сердца [29, 30]. Тенденция роста заболеваемости наркоманией, наблюдаемая в последние десятилетия во многих странах, привела к повышению значимости ИЭ наркоманов, как источника СЭП [31 — 34]. ИЭ у наркоманов в 59-88,9 % случаев протекает с поражением правых отделов сердца [33, 35, 36] и осложняется СЭП в 30,6 % — 98,9 % [33, 35-37]. По данным Moss R. и Munt B. при появлении лихорадки у злоупотребляющих внутривенными наркотиками в 13 % случаев находят эхокардиографические признаки ИЭ, а если у наркоманов с лихорадкой выявляется бактериемия, частота диагностики ИЭ достигает 41 % [38]. СЭП входит в число малых признаков ИЭ в модифицированных диагностических критериях ИЭ DUKE, поэтому во всех случаях диагностики СЭП, особенно у наркоманов, пациентов с внутрисердечными устройствами, или врожденными пороками сердца должна рассматриваться вероятность ИЭ и обязательно проведение эхокардиографии и посева крови в течение 24 часов [39, 40].

Возбудители СЭП

Возбудители СЭП соответствуют этиологии первичного эмболического очага инфекции [7]. Микроорганизмы, выделенные при бактериологическом исследовании мокроты, соответственно, совпадают с возбудителями, которые выделяют из крови и локального септического очага.

Системный обзор литературы Ye et al. [2] показал, что гемокультура была положительной у 90,7 % больных СЭП и в целом наиболее частым возбудителем был *S. aureus* — метициллин-чувствительный (MSSA) у 28,6 % больных СЭП и метициллин-резистентный (MRSA) у 16 %. Кроме того, в этом исследовании подчеркнуто, что бактериемия, вызванная *Fusobacterium necrophorum* — анаэробной флорой полости рта, типично наблюдалась при синдроме Лембера или инфекции полости рта и глотки, тогда как гемокультура *Klebsiella pneumoniae* — чаще всего в случаях абсцесса печени, что совпадает с другими данными литературы об этиологии СЭП при абсцессах печени и описаниям инвазивного *Klebsiella pneumoniae* синдрома [10, 41, 42], а рост *Candida* был отмечен преимущественно при СЭП ассоциированной с инфицированными постоянными катетерами [2]. В то же время по наблюдениям Doran HM et al. у пациентов с лейкозами или лимфопролиферативными заболеваниями до 90 % всех случаев СЭП были обусловлены грибковой инфекцией — *Candida* или *Aspergillus* [43]. Большинство случаев СЭП при правостороннем ИЭ (60-90 %) обусловлены *S. aureus* (MSSA или MRSA), более редкие возбудители ИЭ правых отделов сердца с СЭП — *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие грамотрицательные бактерии, грибы, возможна полимикробная инфекция [44, 45]. В патогенезе септического тромбофлебита, как источника СЭП, помимо нарушения венозного кровотока за счет воспалительного отека, по-видимому, имеет значение способность микроорганизмов, особенно таких как *Fusobacterium necrophorum* или *S. aureus*, вызывать эндотелиальную дисфункцию и тромбоз за счет механизмов воспаления и прямой продукции тромбогенных токсинов [7, 46].

Клиника и диагностика СЭП

Симптомы СЭП зависят от размера эмболов, объема поражения легочной ткани, наличия осложнений, и в начале заболевания могут варьировать от умеренных респираторных проявлений — кашля (сухого или с отделением гнойной мокроты) у 14-100 % больных, плевральных болей — у 22-80 %, кровохарканья — у 4-80 %, одышки — у 19-91 % в сочетании с лихорадкой и ознобами (у 85-100 %), до угрожающих жизни состояний в виде тяжелой дыхательной недостаточности и септического шока (19 % больных) [18, 20, 47, 48]. У 75 % больных могут выслушиваться влажные хрипы в легких [48]. Эти респираторные клинические проявления СЭП неспецифичны и неотличимы от симптомов других пневмоний. Рентгенограммы легких более

значимы для диагностики СЭП при выявлении характерных признаков: двустороннее поражение, наличие множественных нечетких округлых или неправильной формы очагов и теней более крупного размера, со склонностью к кавитации (у 50 % больных), быстрой динамикой, что отражает повторяющиеся эпизоды эмболий, и медленным обратным развитием с сохранением кистовидных тонкостенных полостей (у 81 % больных) [49, 50]. Такие рентгенологические особенности у больного с лихорадкой, бактериемией, а также наличием симптомов, указывающих на первичный гнойно-септический очаг инфекции или группу риска СЭП (например, внутривенную наркоманию), в сочетании с эпизодами кровохарканья, отражающими образование абсцессов или инфарктов в легких, позволяют диагностировать СЭП. Но чувствительность рентгенографии для диагностики СЭП в настоящее время считается недостаточной [18, 47, 51], а проявления первичного эмболического процесса в дебюте СЭП очевидны только у 24 % больных [18]. В частности, у 50-80 % больных ИЭ трикуспидального клапана шум трикуспидальной регургитации появляется позднее симптомов поражения легких [52]. В любом случае при подозрении на СЭП для дальнейшей оценки и интерпретации патологии легких необходимо проведение компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), доступность которой значительно облегчила диагностику СЭП [18].

КТ органов грудной клетки — современный стандарт диагностики СЭП

КТ ОГК — современный «золотой стандарт» диагностики СЭП — позволяет выявлять характерные диагностические признаки (рис. 1) на ранних этапах: одновременное наличие нескольких (более двух у 93 % пациентов) очагов (80-100 %); инфильтратов-уплотнений (75 %) без симптома воздушной бронхографии, в том числе уплотнений по типу симптома «венца» или «обратного венца»; полостей (57,9-71 %) различного размера с хаотичным периферическим расположением (до 100 %), симптом «питающего сосуда» (90 %), который отражает гематогенный генез поражений, и быстрой (в течение нескольких дней) динамикой абсцедирования, формированием тонкостенных полостей, а также появлением новых очагов в обоих легких (80 %) [1, 4, 18, 42, 51, 53 — 55]. При этом дифференциальный диагноз должен включать другие типы поражения легких с кавитацией очаговых образований: метастазы с распадом, абсцессы легкого другой природы, туберкулез легких, инфаркт легких с распадом без инфицирования, аспергиллез и другие грибковые инфекции, гранулематоз с полиангиитом [4, 56 — 58].

Диагноз СЭП остается трудным, более того сам термин «СЭП» не отражен в Международной классификации болезней 10, и такая пневмония обычно определяется как «пневмония при заболеваниях, классифицируемых в других рубриках». При отсутствии унифицированных диагностических критериев,

синдром СЭП может быть диагностирован при наличии всех из следующих четырех признаков:

- 1) клинических симптомов, указывающих на воспалительное заболевание легких (лихорадка, озноб, кашель, плевральные боли, одышка, кровохарканье);
- 2) определении в легких при лучевых исследованиях множественных периферических очагов с кавитацией, позволяющих заподозрить эмболический характер заболевания легких;
- 3) диагностике внелегочного эмболического инфекционного очага;
- 4) исключении других причин легочных изменений [1, 7].

Очевидно, что СЭП имеет особые этиологические, патогенетические и диагностические признаки, и в клинической практике выявление СЭП может стать «ключом» к диагнозу первичного эмболического очага инфекции, в частности ИЭ правых отделов [4, 50], как в следующем наблюдении.

Больной С 46 лет был госпитализирован 21.04.2020 в стационар для больных COVID-19 с жалобами на повышение температуры тела до 38,0°C, ознобы, сухой кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, одышку в покое. Заболел неделю назад, когда отметил повышение температуры тела до 38,0°C, боль в мышцах, затем появился сухой кашель, стала нарастать слабость. 20.04.2020 в связи с присоединением сильной одышки вызвал СМП, амбулаторно сделана КТ легких, в обоих легких описаны «множественные очаги консолидации легочной ткани различных размеров, наиболее массивные в нижней доле слева, а также участки матового стекла, с сохраненными просветами бронхов на фоне них; некоторые участки консолидации с признаками кавитации (бронхоэктазы?)», экстренно доставлен в стационар с подозрением на вирусную пневмонию. За последние 14 дней контактов с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19 или находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной nSARS-CoV-2, не имел. Не работает. Ранее употреблял наркотики в/в, применение наркотиков в последние месяцы отрицает, однако на коже многочисленные следы внутривенных инъекций. При осмотре в приемном отделении состояние тяжелое. Сознание ясное. Ориентирован в месте, времени. Температура тела 38,8°C. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхание через нос свободное. ЧДД 26-28/мин. Сатурация на воздухе 88 %. АД 105/70 мм рт.ст. Пульс ритмичный, ЧСС 124/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Аускультация сердца и легких не проводилась. В анализах крови при поступлении: лейкоциты $15 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 18 %, гемоглобин 119 г/л, тромбоциты $80 \times 10^9/\text{л}$; креатинин 198 мкмоль/л, АСТ 144 Ед/л, АЛТ 78 Ед/л, альбумин 28 г/л, СРБ 488 мг/л, резко повышен уровень прокальцитонина. Госпитализирован в отделение реанимации с первоначальным диагнозом «коронавирусная инфекция неуточненная, внебольничная двусторонняя полисегментарная

пневмония тяжелого течения КТ2, ДН 2 ст.». Начата терапия коронавирусной пневмонии, инсуффляция кислорода через носовые канюли со скоростью 10 л/мин. При повторной МСКТ ОГК (21.04.2020 в 2.40) выявлено «двухстороннее асимметричное снижение пневматизации легочной ткани за счет наличия преимущественно в плащевых и субплевральных отделах более 3-х участков уплотнения по типу «матового стекла» неправильной формы, с нечеткими контурами, с ободками уплотнения и формированием паттерна «обратного гало», примерными размерами до 30 мм. Во всех сегментах обоих легких (преимущественно в периферических и субплевральных отделах перибронховаскулярно) определяются множественные очаги с нечеткими контурами и неравномерной кавитацией

в структуре наиболее крупных из них». Было сделано заключение: «Вероятность вирусной этиологии средняя, выявленные изменения могут соответствовать полисегментарному двустороннему воспалительному процессу на фоне септической эмболии. Требуется дифференцировать в первую очередь с гранулематозом с полиангиитом» (рис. 2). С учетом сведений в анамнезе о злоупотреблении наркотиками и выявления КТ признаков СЭП, был заподозрен ИЭ правых отделов сердца. 21.04.2020 получен отрицательный результат исследования на коронавирусную инфекцию методом ПЦР, взяты посевы крови и проведено трансторакальное ЭхоКГ исследование, выявившее признаки ИЭ на трикуспидальном клапане: краевые «рыхлые» небольших размеров вегетации и регургитацию 2-3 степени.

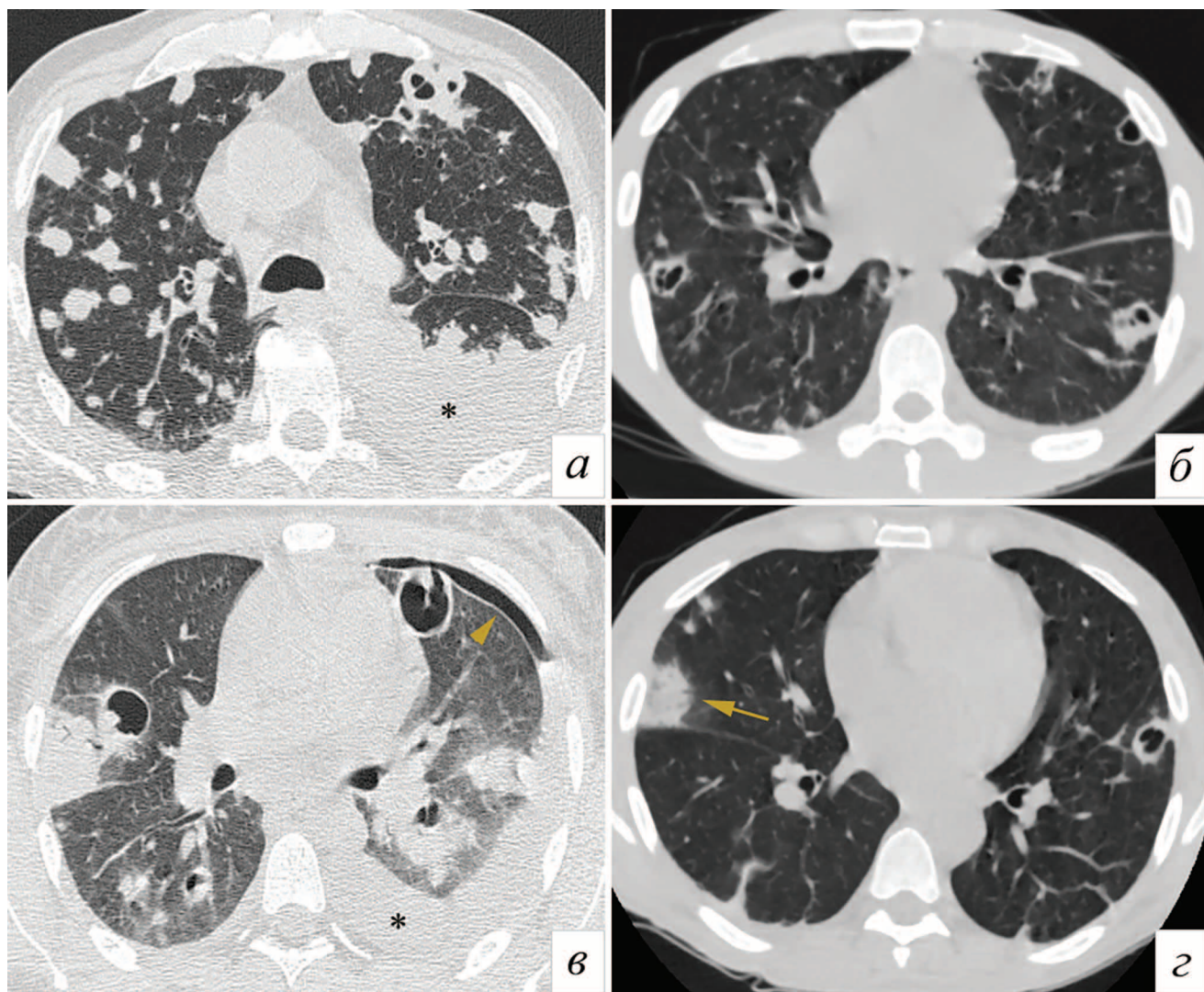


Рисунок 1. КТ ОГК в аксиальной проекции различных пациентов с характерной КТ-картиной СЭП.

При СЭП в различных сочетаниях наблюдаются: хаотичные очаги (а), тонкостенные полости субплеврального расположения (б-г), а также уплотнения-инфильтраты в виде консолидаций (в) и «обратного венца» (стрелка). СЭП может осложняться выпотом в плевральную полость (*) и даже пневмотораксом (головка стрелки)

Figure 1. Transversal chest CT images of different patients with septic pulmonary embolism (SPE). In cases of SPE in various combinations chaotic nodules (a), thin-walled cavities in subpleural location (б-г), as well as opacities- consolidations (в) and a “reverse halo” sign (arrow) are observed. SEP can be complicated by effusion into the pleural cavity (*) and even pneumothorax (arrow head)

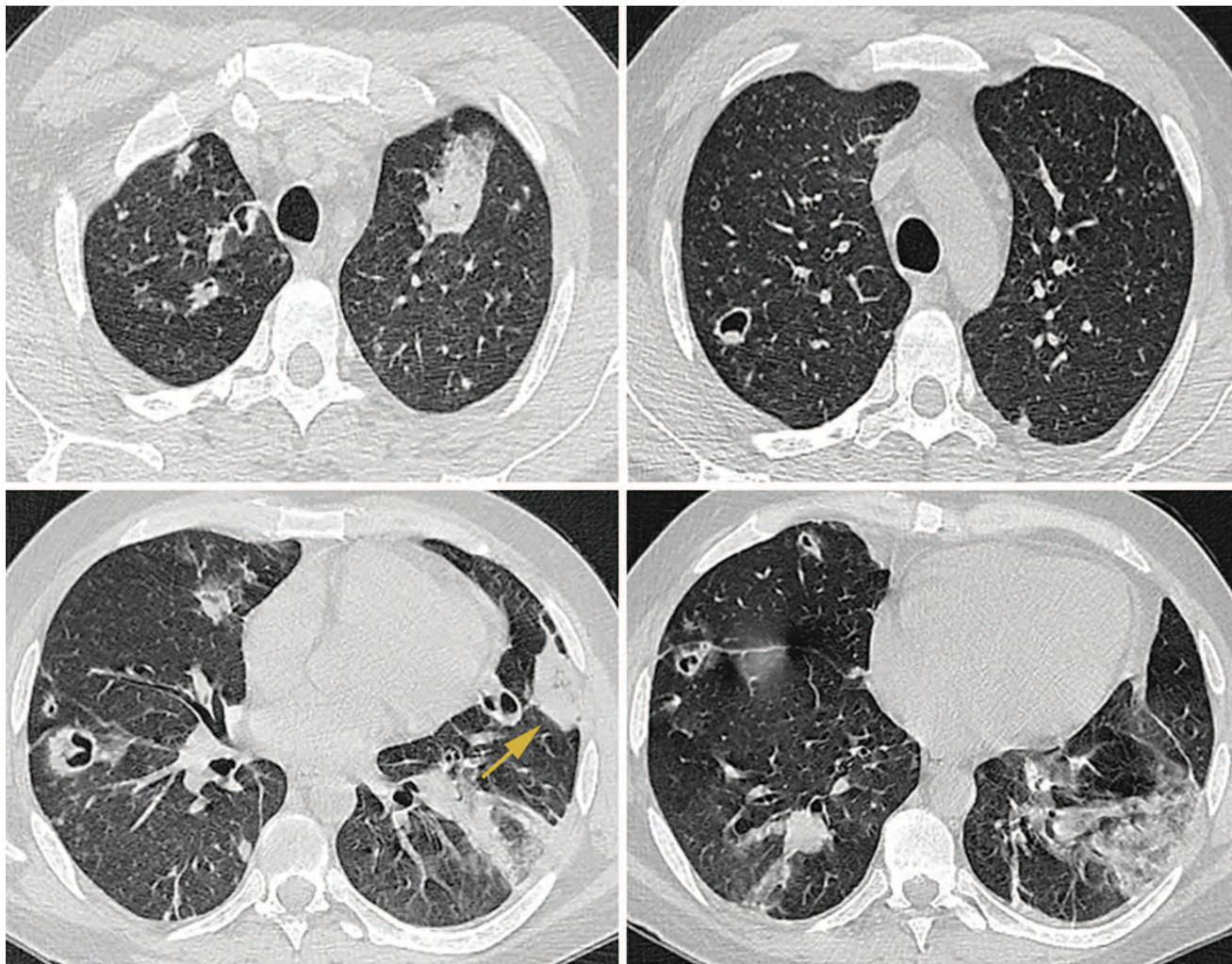


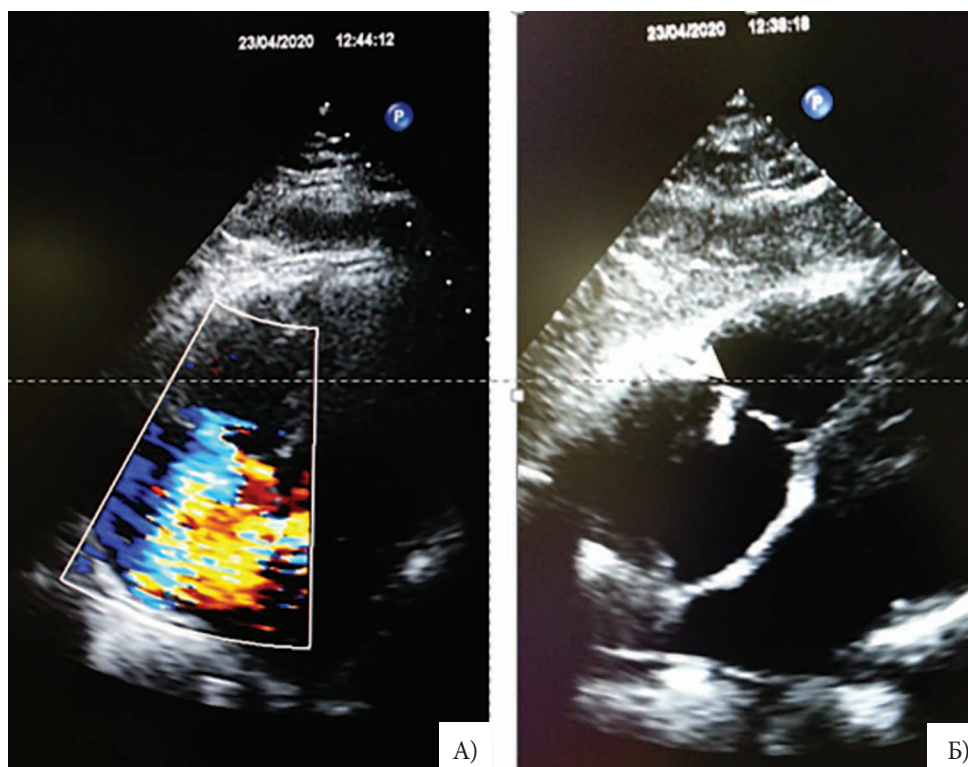
Рисунок 2. КТ ОГК пациента С. в аксиальной плоскости от 21.04.2020 г. С обеих сторон в легких — хаотичного расположения очаги и различного размера инфильтраты-уплотнения лёгочной ткани, множественные тонкостенные полости, а также участок по типу «обратного венца» слева (стрелка) — типичная КТ-картина для СЭП

Figure 2. Transversal chest CT images of patient C. from 21.04.2020 г. In both lungs there are chaotic nodules and opacities of the lung tissue, multiple thin-walled cavities, as well as a opacity like “reverse halo” sign on the left (arrow) — a typical CT-pattern for SPE

Был диагностирован «Первичный острый инфекционный эндокардит на трикуспидальном клапане. Трикуспидальная регургитация 2-3 степени. Септическая эмбологенная двухсторонняя абсцедирующая пневмония. Вторичная тромбоцитопения. Вторичная анемия. Фон: внутривенная наркомания. Осложнения: Септический шок. ДН 2 ст. Синдром острого повреждения почек». С учетом наибольшей вероятности стафилококковой этиологии ИЭ была начата терапия ванкомицином 10 мг/кг веса внутривенно. На фоне проводимой терапии состояние было нестабильным, сатурация O_2 до 85% на потоке кислорода 15 л/мин, проведена оротрахеальная интубация трахеи, начата ИВЛ в режиме SIMV-PC-PS. Сохранялась лихорадка. При повторном ЭхоКГ исследовании 23.04.2020 «трикуспидальный клапан: створки повышенной эхогенности, имеют краевые уплотнения, не утолщены. На створке клапана определяется образование на ножке округло-овоидной формы умеренно повышенной эхогенности

размером 12×6 мм, которое частично проникает в ПЖ. Регургитация на клапане от умеренной до выраженной степени. Расчетное систолическое давление в ЛА около 55 мм рт.ст.» (рис. 3).

Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, 23.04.2020 на третьи сутки лечения наступил летальный исход при явлениях нарастающей ДН. На секции подтвержден диагноз острого ИЭ трикуспидального клапана, осложненного двусторонней септической полисегментарной эмбологенной пневмонией с абсцедированием, очаговым острым тубуло-интерстициальным нефритом с синдромом острого повреждения почек. Признаков диффузного повреждения легких не выявлено. По результатам прижизненного бактериологического исследования крови наиболее вероятным возбудителем ИЭ был *S. aureus* чувствительный к оксациллину, ванкомицину, линезолиду, цефокситину, ципрофлоксацину (рост получен в трех посевах крови от 21.04.2020).

**Рисунок 3.**

ЭхоКГ больного С.

А) регургитация

2-3 степени на

трикуспидальном

клапане

Б) крупная вегетация

на трикуспидальном

клапане

Figure 3.

Echocardiographic

images of patient C.

A) tricuspid valve

regurgitation of

2-3 degrees

B) large vegetation on

the tricuspid valve

В первые месяцы эпидемии COVID-19 при максимальной настороженности врачей в отношении вирусной пневмонии в сочетании с недостаточным опытом диагностики этой патологии больные с респираторными симптомами и лихорадкой различной этиологии нередко ошибочно попадали в стационары для лечения COVID-19. Зачастую решение о госпитализации принималось лишь с учетом наличия на КТ изменений в легких, которые могли быть неправильно интерпретированы. В отличие от СЭП для КТ-семиотики вирусной пневмонии типичны участки «матового стекла», не характерны очаговость, формирование полостей наблюдается крайне редко, что следует учитывать при дифференциальной диагностике этих состояний [4, 59, 60]. В представленном наблюдении диагноз ИЭ на трикуспидальном клапане был своевременно установлен благодаря правильной оценке признаков СЭП, выявленных при повторной КТ ОГК. К сожалению, тяжесть состояния с необходимостью ИВЛ и лечения в условиях интенсивной терапии у больного ИЭ правых отделов сердца была изначально сопряжена с неблагоприятным прогнозом [61].

Осложнения и исходы СЭП

В 23,8-65 % случаев СЭП осложняется плевральным выпотом, эмпиемой плевры (8,3 %) [2, 18, 19, 42], пневмотораксом (3,5 %) [14, 62 — 65], в отдельных наблюдениях легочным кровотечением, в том числе при разрыве инфекционной аневризмы легочной артерии, описаны случаи бронхоплевральной фистулы [7, 66.]. СЭП нередко приводит к быстрому ухудшению состояния больного с развитием дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, септического

шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, нарушением сознания, что требует лечения 25,5-63 % пациентов в условиях интенсивной терапии [1, 18, 19, 42].

Лечение СЭП антибиотиками проводится в соответствии с чувствительностью выделенного или наиболее вероятного в данной клинической ситуации возбудителя, как правило, первоначальная антибактериальная терапия должна иметь широкий спектр действия [7, 42, 67, 68]. Ведение больного с СЭП может потребовать ИВЛ, хирургических вмешательств при эмпиеме, пневмотораксе, легочном кровотечении. При необходимости проводится оперативное лечение гнойно-септических первичных процессов, в том числе ИЭ правых отделов, удаление внутрисердечных или внутривенных устройств. Так, сохранение крупной вегетации на трикуспидальном клапане или клапане легочной артерии, и особенно увеличение ее размера, несмотря на повторные эмбологенные эпизоды в легких на фоне антибактериальной терапии свидетельствует о неэффективном контроле инфекции и рассматривается как одно из показаний к хирургическому лечению ИЭ [39, 40]. В случаях септических тромбов осложненных СЭП нередко подключается антикоагулянтная терапия, однако в связи с высоким риском легочных кровотечений вопрос о безопасности и сроках антикоагулянтной терапии при СЭП остается дискуссионным [2, 7], при ИЭ правых отделов сердца такая терапия не показана из-за высокого риска кровотечений и отсутствия оценки безопасности в контролируемых испытаниях [39, 40, 48].

Летальность при СЭП составляет 10-30 % и зависит как от эффективности контроля первичного эмбологенного очага инфекции, так и от тяжести проявлений СЭП [1, 2, 10, 18, 19, 42]. К факторам риска летальности

относят низкую сатурацию кислорода и нарушение сознания у пациентов с СЭП [19], инфекцию, вызванную грибами или мультирезистентными к антибиотикам возбудителями, неэффективность или позднее начало эмпирической антибактериальной терапии, рефрактерный септический шок с полиорганной недостаточностью, тяжелые нарушения свертывания крови, легочное кровотечение [1, 2, 18, 42]. Для успешного лечения СЭП в большинстве случаев требуется мультидисциплинарный подход, в том числе с участием врачей реаниматологов, терапевтов, пульмонологов, кардиологов, хирургов, отоларингологов, неврологов и других специалистов.

Заключение

СЭП — особая жизнеугрожающая патология легких, трудная для диагностики, возникает вторично как осложнение ряда гнойно-септических процессов, в том числе ИЭ правых отделов сердца и септических тромбозов, ассоциированных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, внутренних органов, остеомиелитом. Точная диагностика СЭП — путь к пониманию риска соответствующих осложнений у пациента и зачастую «ключ» к диагностике первичных источников септических эмболий в систему легочной артерии. Решающее значение для диагностики СЭП в настоящее время имеет выявление характерной семиотики при КТ ОГК. Для своевременной диагностики СЭП и, соответственно, адекватного лечения пациентов необходима настороженность и осведомленность об этой редкой патологии врачей терапевтов, пульмонологов, реаниматологов, кардиологов, ЛОР-врачей, стоматологов, хирургов и других специалистов.

Вклад авторов:

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

Чипигина Н.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>): концепция работы, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование

Карпова Н.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>): концепция работы, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи

Винокуров А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>): концепция работы, написание текста статьи, редактирование, подготовка лучевых изображений

Аринина Е.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6431-037X>): наблюдение и описание случая, представленного в статье

Иванова Ю.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1446-7722>): подбор и анализ литературы

Гаспарян А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-7717>): подбор и анализ литературы

Кашковская П.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0856-9503>): подбор и анализ литературы

Макаев А.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-2440>): подбор и анализ литературы

Сапко М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8151-8023>): подбор и анализ литературы

Author Contribution:

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

Chipigina N.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>): the concept of work; data mining, analysis and interpretation; preparation of a draft of the manuscript, editing

Karpova N.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>): the concept of work; final editing

Vinokurov A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>): the concept of work; preparation of a draft of the manuscript, editing; ray images preparation

Arinina E.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6431-037X>): observation and description of the case presented in the article

Ivanova Yu.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1446-7722>): selection and analysis of literature

Gasparyan A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-7717>): selection and analysis of literature

Kashkovskaya P.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0856-9503>): selection and analysis of literature

Makaev A.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-2440>): selection and analysis of literature

Sapko M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8151-8023>): selection and analysis of literature

Список литературы/ References:

- Jing Jiang, Qiu-Li Liang, Li-Hua Liu, et al. Septic pulmonary embolism in China: clinical features and analysis of prognostic factors for mortality in 98 cases BMC Infect Dis. 2019; 19(1): 1082. doi: 10.1186/s12879-019-4672-1.
- Rui Ye, Li Zhao, Cuihong Wang et al. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review; Respir Med. 2014; 108(1): 1-8. doi:10.1016/j.rmed.2013.10.012.
- Xin yu Song, Shan Li, Jian Cao et al. Cardiac septic pulmonary embolism. A retrospective analysis of 20 cases in a Chinese population. Medicine (Baltimore). 2016; 95(25): e3846. doi:10.1097/MD.0000000000003846.
- Винокуров А.С., Чипигина Н.С., Зюзя Ю.Р., и др. Септическая эмболическая пневмония при инфекционном эндокардите правых отделов сердца: лучевая диагностика. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2022; 11(2): 332–346. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-2-332-346. Vinokurov A.S., Chipigina N.S., Zyuzya Yu.R., et al. Imaging of Septic Pulmonary Embolism in Right-Side Infective Endocarditis. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2022; 11(2): 332–346. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-332-346 [in Russian].
- MacMillan J.C., Milstein S.H., Samson P.C. Clinical spectrum of septic pulmonary embolism and infarction. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978; 75(5): 670-9.
- Fred H.L., Harle T.S. Septic pulmonary embolism. Dis Chest. 1969; 55(6): 483-6. doi:10.1378/chest.55.6.483.
- Brenes J.A., Goswami U., Williams D.N. The association of septic thrombophlebitis with septic pulmonary embolism in adults. Open Respir Med J. 2012; 6:14-9. doi:10.2174/1874306401206010014.
- Goldenberg N.A., Knapp-Clevenger R., Hays T., et al. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in children: survival and thromboembolic outcomes. Pediatrics. 2005; 116(4): e543-8. doi: 10.1542/peds.2005-0433.
- Yao Z., Zheng J., Si Y., et al. Pneumocardia and septic pulmonary embolism due to nongas-forming liver abscess: A case report. Medicine (Baltimore). 2017; 97(45): e13096. doi: 10.1097/MD.00000000000013096.

10. Wang Y., Wang H., Liu Z., et al. The Incidence of Septic Pulmonary Embolism in Patients with *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2022; 15: 3777122. doi: 10.1155/2022/3777122.
11. Grewal M., Gupta S., Muranjan M., et al. Managing pulmonary embolism secondary to suppurative deep vein thrombophlebitis due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in a resource-poor setting. *J Postgrad Med*. 2018; 64(3): 164-9. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_548_17.
12. Qamar Abid, Dallas Price, Michael J Stewart, Simon Kendall. Septic pulmonary emboli caused by a hemodialysis catheter *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2002; 10(3): 251-3. doi: 10.1177/021849230201000314.
13. Islam Abdelmoneim Ahmed, Abdullah Ali Asiri et al. Dialysis catheter-related sepsis resulted in infective endocarditis, septic pulmonary embolism and acute inferolateral STEMI: a case report. *European Heart Journal — Case Reports*. 2023; 7(1). doi: 10.1093/ehjcr/ytad036.
14. Okabe M., Kasai K., Yokoo T. Pneumothorax Secondary to Septic Pulmonary Emboli in a Long-term Hemodialysis Patient with Psoas Abscess. *Intern Med*. 2017; 56(23): 3243-3247. doi: 10.2169/internalmedicine.
15. Kelson M., Chaudhry A., Nguyen A., et al. Injection drug induced septic embolism-A growing concern. *Radiol Case Rep*. 2022; 17(11): 4345-4349. doi: 10.1016/j.radcr.2022.08.057.
16. Monreal M., Raventos A., Lerma R. et al. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines — a prospective study. *Thrombosis and Haemostasis*. 1994; 72(4): 548-550.
17. Twito J., Sahra S., Jahangir A., et al. A Curious Case of MRSA Bacteremia and Septic Pulmonary Embolism Secondary to Peripheral Venous Catheter. *Case Rep Crit Care*. 2021: 5544505. doi: 10.1155/2021/5544505.
18. Umesh Goswami, Jorge A Brenes, Gopal V Punjabi et al. Associations and outcomes of septic pulmonary embolism *Open Respir Med J*. 2014; 24(8): 28-3. doi: 10.2174/1874306401408010028.
19. Yusuf Mohamud M.F., Mukhtar M.S. Presenting Clinicoradiological Features, Microbiological Spectrum and Outcomes Among Patients with Septic Pulmonary Embolism: A Three-Year Retrospective Observational Study. *Int J Gen Med*. 2022; 15: 5223-35. doi: 10.2147/IJGM.S364522.
20. Zuo L., Guo S., Rong F. Pulmonary damage caused by right side infective endocarditis in intravenous drug users. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2001; 24(6): 348-50.
21. Georges H., Leroy O., Airapetian N. et al. Hauts de France endocarditis study group. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 85. doi: 10.1186/s12879-018-2989-9.
22. Ye X.T., Buratto E., Dimitriou J. et al. Right-Sided Infective Endocarditis: The Importance of Vegetation Size. *Heart Lung Circ*. 2021; 30(5): 741-750. doi: 10.1016/j.hlc.2020.09.927.
23. Чипигина Н.С., Шостак Н.А., Виноградова Т.Л., и др. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2009; 7: 97-101.
Chipigina N.S., Shostak N.A., Vinogradova T.L., et al. Infectious endocarditis in venous drug users. *Bulletin of Russian state medical university*. 2009; 7: 97-101 [in Russian].
24. Chahoud J., Sharif Yakan A., Saad H., et al. Right-Sided Infective Endocarditis and Pulmonary Infiltrates: An Update. *Cardiol Rev*. 2016; 24(5): 230-7. doi: 10.1097/CRD.0000000000000095.
25. Yuan S.M. Right-sided infective endocarditis: recent epidemiologic changes. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 199-218.
26. Rigau P.V., Moral S., Bosch D. et al. Clinical Prognosis of Right-Sided Infective Endocarditis not Associated with Cardiac Devices or Intravenous Drug use: a Cohort Study and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 7179. doi: 10.1038/s41598-020-64220-z.
27. Utsunomiya H., Berdejo J., Kobayashi S. et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with septic pulmonary embolism in tricuspid valve infective endocarditis: A real time 3DTEE study. *Echocardiography*. 2017; 34(4): 549-556. doi: 10.1111/echo.13482.
28. Galzerano D., Pergola V., Kinsara A.J. et al. Right-sided infective endocarditis and pulmonary embolism: a multicenter study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022; 92(4). doi: 10.4081/monaldi.2022.2251.
29. Habib G., Erba P.A., Iung B. et al. EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019; 40(39): 3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
30. Hussain S.T., Witten J., Shrestha N.K. et al. Tricuspid valve endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017; 6: 255-261.
31. Wurcel A.G., Anderson J.E., Chui K.K. et al. Increasing infectious endocarditis admissions among young people who inject drugs. *Open Forum Infect Dis*. 2016; 3: ofw157.
32. Rudasill S.E., Sanaiha Y., Mardock A.L. et al. Clinical outcomes of infective endocarditis in injection drug users. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 559-570.
33. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Аничков Д.А. и др. Инфекционный эндокардит у пожилых — сравнительный анализ клиники, течения и исходов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020; 16(2): 166-174. doi: 10.20996/1819-6446-2020-03-02.
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Anichkov D.A., et al. Infectious Endocarditis in the Elderly — Comparative Study of Clinical Features, Course and Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16(2): 166-174. doi: 10.20996/1819-6446-2020-03-02 [in Russian].
34. Mori M., Brown K.J., Bin Mahmood S.U. et al. Trends in Infective Endocarditis Hospitalizations, Characteristics, and Valve Operations in Patients With Opioid Use Disorders in the United States: 2005-2014. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(6): e012465. doi: 10.1161/JAHA.119.012465.
35. Pericàs J.M., Llopis J., Athan E. et al. International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(5): 544-555. doi: 10.1016/j.jacc.2020.
36. Clarelin A., Rasmussen M., Olaison L., et al. Comparing right- and left sided injection-drug related infective endocarditis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 1177. doi: 10.1038/s41598-020-80869-y.
37. Демко И.В., Пелиновская Л.И., Манхаева М.В. и др. Особенности течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (6): 97-102. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-97-102.
Demko I.V., Pelinovskaya L.I., Mankhayeva M.V. et al. Features of infective endocarditis in injection drug users. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; (6): 97-102. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-97-102 [in Russian].
38. Moss R., Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart*. 2003; 89: 577-581.
39. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. Group ESCSD. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association

- for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36: 3075–3128.
40. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(10): 5233. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5233. Demin A.A., Kobalava Z.D., Skopin I.I. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(10): 5233. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5233 [in Russian].
 41. Evangelista V., Gonçalves C.V., Almeida R. et al. Klebsiella pneumoniae Invasive Syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018; 5(3): 000800. doi: 10.12890/2018_000800.
 42. Chou D.W., Wu S.L., Chung K.M. et al. Septic Pulmonary Embolism Requiring Critical Care: Clinicoradiological Spectrum, Causative Pathogens and Outcomes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016; 71(10): 562-569. doi: 10.6061/clinics/2016(10)02.
 43. Doran H.M., Sheppard M.N., Collins P.W. et al. Pathology of the lung in leukaemia and lymphoma: a study of 87 autopsies. *Histopathology*. 1991; 18(3): 211-9. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00828.x.
 44. Shmueli H., Thomas F., Flint N. et al. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(15): e017293. doi: 10.1161/JAHA.120.017293.
 45. Cimmino G., Bottino R., Formisano T. et al. Current Views on Infective Endocarditis: Changing Epidemiology, Improving Diagnostic Tools and Centering the Patient for Up-to-Date Management. *Life (Basel)*. 2023; 13(2): 377. doi: 10.3390/life13020377.
 46. Holm K., Frick I.M., Björck L., et al. Activation of the contact system at the surface of *Fusobacterium necrophorum* represents a possible virulence mechanism in Lemierre's syndrome. *Infect Immun*. 2011; 79(8): 3284-90. doi: 10.1128/IAI.05264-11.
 47. Cook R.J., Ashton R.W., Aughenbaugh G.L., et al. Septic pulmonary embolism: presenting features and clinical course of 14 patients. *Chest*. 2005; 128(1): 162-6. doi: 10.1378/chest.128.1.162.
 48. Song X.Y., Li S., Cao J. et al. Cardiac septic pulmonary embolism: A retrospective analysis of 20 cases in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(25): e3846. doi: 10.1097/MD.0000000000003846.
 49. Zuo L.E., Guo S. Septic pulmonary embolism in intravenous drug users [in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007; 30(8): 569-72.
 50. Чипигина Н.С., Куличенко В.П., Виноградова Т.Л., и др. Поражение легких при инфекционном эндокардите. *Клиницист*. 2008; 2: 28-33. Chipigina N.S., Kulichenko V.P., Vinogradova T.L., et al. Pulmonary damage in infective endocarditis. *Clinicist*. 2008; 2: 28-33 [in Russian].
 51. Винокуров А.С., Бельняк О.И., Юдин А.Л. Современные аспекты лучевой диагностики септической эмболии легких. *Медицинская визуализация*. 2022; 26(4): 44-59. doi: 10.24835/1607-0763-1107. Vinokurov A.S., Belenkaya O.I., Yudin A.L. Actual aspects of radiological diagnosis of septic pulmonary embolism. *Medical Visualization*. 2022; 26(4): 44-59. doi: 10.24835/1607-0763-1107 [in Russian].
 52. Remetz M.S., Quagliarello V. Endovascular infections arising from right-sided heart structures. *Cardiol Clin*. 1992; 10(1): 137-49.
 53. Owji S., Choi W.J., Al-Jabbari E. et al. Computed tomography findings in septic pulmonary embolism: A case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2022; 17(8): 2639-2642. doi: 10.1016/j.radcr.2022.05.012.
 54. Yusuf Mohamud M.F., Mukhtar M.S. Presenting Clinicoradiological Features, Microbiological Spectrum and Outcomes Among Patients with Septic Pulmonary Embolism: A Three-Year Retrospective Observational Study. *Int J Gen Med*. 2022;15: 5223-5235. doi: 10.2147/IJGM.S364522.
 55. Almeida R.R., Marchiori E., Flores E.J. Frequency and reliability of the reversed halo sign in patients with septic pulmonary embolism due to IV substance use disorder. *AJR*. 2020; 214(1): 59-67. doi: 10.2214/AJR.19.21659.
 56. Gadkowski L.B., Stout J.E. Cavitory pulmonary disease. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(2): 305-33, table of contents. doi: 10.1128/CMR.00060-07.
 57. Gafoor K., Patel S., Girvin F. et al. Cavitory Lung Diseases: A Clinical-Radiologic Algorithmic Approach. *Chest*. 2018; 153(6): 1443-1465. doi: 10.1016/j.chest.2018.02.026.
 58. Anagha P. Parkar, Panchakulasingam Kandiah Pictorial Essay. Differential Diagnosis of Cavitory Lung Lesions. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2016; 100 (1): 100. doi: 10.5334/jbr-btr.1202.
 59. Douedi S., Kauffman S., AlAzzawi M. et al. COVID-19-Induced Cavitory Lesion: A Rare Presentation. *Cureus*. 2021; 13(10): e18723. doi: 10.7759/cureus.18723.
 60. George A, Alampoondi Venkataramanan SV, John KJ, Mishra AK. Infective endocarditis and COVID -19 coinfection: An updated review. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14; 93(1): e2022030. doi: 10.23750/abm.v93i1.10982. PMID: 35315423; PMCID: PMC8972860.
 61. Georges H, Leroy O, Airapetian N, et al; Hauts de France endocarditis study group. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis*. 2018 Feb 21;18(1):85. doi: 10.1186/s12879-018-2989-9. PMID: 29466956; PMCID: PMC5822595.
 62. Ikejiri K, Goto H, Usui M, et al. Septic pulmonary embolism and subsequent bilateral pneumothorax in patients undergoing chemoradiotherapy for head angiosarcoma: An autopsy case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11; 101(45): e31755. doi: 10.1097/MD.00000000000031755. PMID: 36397415; PMCID: PMC9666164
 63. Vempati R, Balusu K, Dixit A, et al. Septic Cavernous Sinus Thrombosis in a Young Male Presenting With Pneumothorax Secondary to Septic Pulmonary Emboli: A Case Report. *Cureus*. 2023 Mar 1; 15(3): e35636. doi: 10.7759/cureus.35636. PMID: 37009354; PMCID: PMC10064528.
 64. Kapoor S, Thakkar J, Siddique MA. Septic pulmonary emboli causing recurrent bilateral pneumothoraces in a patient with right sided endocarditis: A case report and review of literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018 Jul 2; 6: 2050313X18784823. doi: 10.1177/2050313X18784823. PMID: 30013787; PMCID: PMC6041854.
 65. Gibson CD, Shah P, Jean RA, et al. Prevalence and predictors of pneumothorax in patients with septic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: A3948.
 66. Shain LM, Ahmed T, Bodine ML, et al. Drug use-related right-sided infective endocarditis complicated by empyema and bronchopleural fistula. *BMJ Case Rep*. 2022 Jan 13; 15(1): e246663. doi: 10.1136/bcr-2021-246663. PMID: 35027382; PMCID: PMC8762097
 67. Kruse BT, Vadeboncoeur TF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis presenting with septic pulmonary emboli. *J Emerg Med*. 2009 Nov; 37(4): 383-5. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.12.029. Epub 2008 Aug 23. PMID: 18722742.
 68. Niang I, Diouf LJ, Diop PA, et al. Cervicofacial Cellulitis due to *Staphylococcus aureus* with Jugular Vein Thrombosis and Multiple Septic Pulmonary Embolism: A Lemierre-Like Syndrome. *Case Rep Infect Dis*. 2022 Aug 26; 2022: 7805523. doi: 10.1155/2022/7805523. PMID: 36062238; PMCID: PMC9439926.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-282-293

УДК: 616.127-007.61:616.124.2-007.61-031.3-073.7

EDN: PRXSRD



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

ФГБОУ ВО Донецкий государственный медицинский университет
им. М. Горького Минздрава России, Донецк, Россия

ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

G.A. Ignatenko, G.G. Taradin*, T.E. Kugler

The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education
Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

Specifics of Left Ventricular Hypertrophy and Characteristic of Phenotypic Variants in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Резюме

Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется генетической и фенотипической гетерогенностью, что проявляется в различных вариантах локализации и протяженности гипертрофии миокарда. **Цель.** На основании данных эхокардиографии оценить особенности гипертрофии левого желудочка, распространенность и клинико-инструментальные показатели фенотипических вариантов гипертрофической кардиомиопатии. **Материалы и методы.** Обследовано 295 больных с гипертрофической кардиомиопатией в возрасте от 18 до 88 лет ($60,3 \pm 13,4$ лет), мужчин 183 (62 %), женщин 112 (38 %). Диагноз устанавливался на основании двухмерной эхокардиографии. Оценивались выраженность, локализация и протяженность гипертрофии миокарда, максимальная толщина гипертрофированного сегмента, масса миокарда, индекс массы миокарда левого желудочка, наличие и выраженность среднежелудочковой обструкции и обструкции выносящего тракта левого желудочка. В зависимости от преимущественной локализации и протяженности гипертрофии больные были распределены в 8 групп согласно рекомендациям по гипертрофической кардиомиопатии МЗ РФ. Проведен анализ и сравнение полученных результатов в зависимости от фенотипа кардиомиопатии. **Результаты.** Средняя продолжительность заболевания — $10,5 \pm 7,52$ лет. Средние значения индекса массы тела у всех пациентов составили $28,2 \pm 2,82$ кг/м². Наиболее часто отмечался фенотип с базальной гипертрофией межжелудочковой перегородки ($n=130$, 44,1 %), 1 группа. У 47 (15,9 %) больных выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки «обратной кривизны» (3 гр.), у 41 (13,9 %) — «нейтральная межжелудочковая перегородка» (2 гр.), у 36 (12,2 %) — симметричная гипертрофия левого желудочка (8 гр.), по 11 (3,7 %) пациентов имели комбинированную гипертрофию межжелудочковой перегородки и других отделов левого или правого желудочка (4 гр.) и свободной стенки ЛЖ (7 гр.), у 10 (3,4 %) — среднежелудочковая гипертрофия левого желудочка (6 гр.) и у 9 (3,1 %) — апикальная гипертрофия (5 гр.). Наибольшее значение максимальной толщины миокарда отмечено у больных 6 группы $19,3$ ($19-20,4$ мм). Среднежелудочковая обструкция выявлена в 6 группе (90,0 %), обструкция выносящего тракта левого желудочка чаще регистрировалась в 4 и 8 группах (81,8 % и 77,8 %), а реже — в группе 5 (22,2 %) ($p < 0,01$). У больных 7 группы не было выявлено случаев с обструкцией выносящего тракта левого желудочка в базальном состоянии. Максимальные значения показателей массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка отмечены в группе 8 — 402 (356-439) г и 195 (173-218) г/м², соответственно ($p < 0,01$). **Заключение.** Эхокардиография представляет информативный метод оценки наличия, выраженности гипертрофии миокарда и определения фенотипического варианта гипертрофической кардиомиопатии. Наиболее часто регистрируются варианты гипертрофии межжелудочковой перегородки, среди которых самым распространенным является фенотип гипертрофии базальной её части. Каждый фенотип гипертрофической экспрессии характеризуется особенностями эхокардиографических параметров.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда, фенотип, эхокардиография, обструкция

Конфликт интересов

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

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennady G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 16.05.2023 г.

Принята к публикации 31.07.2023 г.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Куглер Т.Е. ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 282-293. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-282-293. EDN: PRXSRD

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy is characterized by genetic and phenotypic heterogeneity which manifests in different variants of localization and extent of myocardial hypertrophy. **Aim:** to evaluate specifics of left ventricular hypertrophy, the prevalence and characteristics of clinical and instrumental features of phenotypic variants of hypertrophic cardiomyopathy. **Materials and methods.** The study includes 295 patients with hypertrophic cardiomyopathy aged 18 to 88 years (60.3 ± 13.4 years), 183 men (62 %), and women 112 (38 %). The diagnosis of which was established by 2D echocardiography. The severity, localization and extent of myocardial hypertrophy, the maximum thickness of the hypertrophied segment, left ventricular myocardial mass, left ventricular myocardial mass index, the presence and severity of mid-ventricular and left ventricular outflow tract obstruction were evaluated. Depending on the predominant localization and extent of hypertrophy, patients were divided into 8 groups according to the recommendations for hypertrophic cardiomyopathy of the Ministry of Health of the Russian Federation. The analysis and comparison of the obtained results are carried out. **Results.** The average duration of the disease is 10.5 ± 7.52 years. The mean values of the body mass index in patients — 28.2 ± 2.82 kg/m². The phenotype with basal hypertrophy of the septum ($n=130$, 44.1 %), group 1 was most often noted. In 47 (15.9 %) patients, hypertrophy of the septum of "reverse curve" (2 group) was detected, in 41 (13.9 %) — "neutral septum" (3 group), in 36 (12.2 %) — symmetrical hypertrophy of the left ventricle (8 group), 11 (3.7 %) of patients had combined hypertrophy of the septum and other parts of the left or right ventricle (4 group) and the free left ventricular wall (7 group), in 10 (3.4 %) — middle ventricular hypertrophy of the left ventricle (6 group) and in 9 (3.1 %) — apical hypertrophy (5 group). The highest value of the maximum thickness of the myocardium was noted in patients of the 6th group 19.3 (19-20.4 mm). Mid-ventricular obstruction was detected in group 6 (90 %), left ventricular outflow tract obstruction was more often registered in groups 4 and 8 (81.8 % and 77.8 %), and less often in group 5 (22.2 %) ($p < 0.01$). In group 7, there were no cases of rest obstruction of left ventricular outflow tract. The maximum values of myocardial mass and left ventricular myocardial mass index were noted in group 8 — 402 (356-439) g and 195 (173-218) g/m², respectively ($p < 0.01$). **Conclusion.** Echocardiography is an informative tool for assessing the presence, severity myocardial hypertrophy and determination of the phenotypic variant of hypertrophic cardiomyopathy. Variants of septal hypertrophy are most commonly registered one, among which the most frequent is the phenotype of basal septal hypertrophy. Each phenotype of hypertrophic expression is characterized by its echocardiographic parameters.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, myocardial hypertrophy, phenotype, echocardiography, obstruction

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.05.2023

Accepted for publication on 31.07.2023

For citation: Ignatenko G.A., Taradin G.G., Kugler T.E. Specifics of Left Ventricular Hypertrophy and Characteristic of Phenotypic Variants in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 282-293. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-282-293. EDN: PRXSRD

ВТ — выносящий тракт, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ПЖ — правый желудочек, ТЗСд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого и/или правого желудочка (ПЖ), чаще асимметричного характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [1-3].

Гипертрофия миокарда ЛЖ является основным патоморфологическим и диагностическим признаком ГКМП, которая обуславливает каскад последующих

патофизиологических событий: обструкцию выносящего тракта (ВТ) ЛЖ, диастолическую дисфункцию, поражение микроциркуляторного русла и разнообразные нарушения ритма сердца и проводимости [4].

Диагноз ГКМП основывается на обнаружении необъяснимой и обычно асимметричной гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) с помощью методов визуализации, применение которых даёт возможность оценить наличие, выраженность, преимущественную локализацию и протяженность гипертрофии миокарда. Кроме того, благодаря методам визуализации, в частности эхокардиографии (ЭхоКГ), удается оценить наличие и выраженность обструкции ВТЛЖ, состояние клапанного аппарата сердца (особенно митрального клапана, МК),

подклапанных структур, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ [5].

С внедрением в клиническую практику ЭхоКГ в 70-х годах прошлого века удалось установить разнообразие форм гипертрофии миокарда при ГКМП [6-8]. Согласно клиническим рекомендациям по ГКМП, утвержденным МЗ РФ в 2020г., различают симметричную и асимметричную форму кардиомиопатии, последняя включает семь вариантов ГЛЖ [3]. Понимание разнообразия вариантов ГКМП дает возможность улучшить диагностику заболевания, не ограничиваясь обнаружением лишь гипертрофии базального отдела МЖП, позволяет изучать особенности патогенеза с учетом генотип-фенотипического соотношения, а также обоснованно подходить к выбору наиболее адекватного метода лечения. Тем не менее, в настоящее время недостаточно сведений о частоте регистрации предложенных фенотипов, кроме общего представления, что ГКМП — заболевание, характеризующееся преимущественно асимметричной гипертрофией с вовлечением МЖП [5, 9, 10].

Цель

На основании применения двухмерной ЭхоКГ оценить особенности ГЛЖ, распространенность и особенности клинико-инструментальных показателей различных фенотипических вариантов ГКМП.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование. Проанализированы все случаи диагностики ГКМП по результатам базы данных многопрофильного стационара в период с 2000 по 2022гг. и медицинская документация 295 пациентов (183 мужчин (62 %) и 112 женщин (38 %)) в возрасте от 18 до 88 лет (средний возраст составил $60,3 \pm 13,4$ лет) с ГКМП.

Диагноз устанавливался на основании данных двухмерной ЭхоКГ при определении толщины одного или более сегмента ЛЖ ≥ 15 мм при отсутствии любого другого патологического процесса, ответственного за выраженность такой гипертрофии [1-3].

Из исследования исключены больные с неадекватным ультразвуковым окном; с артериальной гипертензией 2-3 степени (значения систолического артериального давления > 160 , диастолического > 100 мм рт. ст.), гипертонической болезнью II-III стадии; стенозом аортального клапана; выраженной аортальной регургитацией, врожденными пороками сердца; анамнестическими сведениями об активной спортивной деятельности в течение последнего года, клиническими, лабораторными, морфологическими или анамнестическими данными о болезнях Фабри-Андерсона, Данона, атаксии Фридрихса, изолированном гликогенозе сердца, амилоидозе сердца и др. инфильтративных, эндокринных и метаболических заболеваниях, способных вызывать утолщение либо гипертрофию миокарда.

Всем больным выполняли ЭхоКГ на аппарате «Vivid-3 Pro» (General Electric, США) фазовым датчиком

с частотой 3 МГц в положении больного лёжа на левом боку при спокойном дыхании и на высоте выдоха согласно рекомендациям по трансторакальной ЭхоКГ American Society of Echocardiography (2019г.) [11].

Измерение толщин сегментов ЛЖ выполняли в фазу диастолы, ориентируя ультразвуковой датчик перпендикулярно парастернальной длинной оси (МЖП, задняя стенка ЛЖ), парастернальной короткой оси (отделы МЖП, передняя, боковая и задняя стенка ЛЖ), апикальной оси (2-х и 4-х камерная позиция) для измерения толщины миокарда верхушки ЛЖ.

Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography [12] по формуле: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$ грамм, где КДР — конечно-диастолический размер, ТЗСд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТМЖПд — толщина МЖП в диастолу.

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) вычисляли по формуле: $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}$ (г/м²), где ППТ — площадь поверхности тела в м².

Градиент в ВТЛЖ вычисляли по модифицированной формуле Бернулли: $\text{градиент} = 4V^2$, где V — скорость кровотока в ВТЛЖ (м/с). Для измерения скорости кровотока использовали непрерывно-волновой доплеровский режим с позиционированием контрольного объёма на уровне ВТЛЖ.

Обструкция в покое считалась при значениях градиента ≥ 30 мм рт. ст.; обструкция при стимуляции — при нормальном значении в покое (< 30 мм рт. ст.) и ≥ 30 мм рт. ст. после физической нагрузки; отсутствие обструкции — нормальное значение (< 30 мм рт. ст.) как в покое, так и после физической нагрузки.

При определении толщины любого сегмента ЛЖ размером ≥ 15 мм, вычисляли локализацию и протяженность гипертрофии. В дальнейшем проводилось распределение больных на 8 групп в соответствии с фенотипической экспрессией гипертрофии согласно морфологической классификации ГКМП [3]: гипертрофия базальной части МЖП (группа 1), гипертрофия всей МЖП или «нейтральная МЖП» (2), гипертрофия МЖП «обратной кривизны» (3), комбинированная гипертрофия МЖП и других отделов ЛЖ или ПЖ (4), апикальная гипертрофия с или без вовлечения других сегментов ЛЖ (5), средне-желудочковая гипертрофия МЖП наряду с гипертрофией свободной стенки ЛЖ (6), гипертрофия свободной стенки ЛЖ (7) и симметричная (или концентрическая) гипертрофия ЛЖ (8).

Проведено сравнение в зависимости от пола в группах 8 фенотипических вариантов ГЛЖ. Оценены средние значения максимальной толщины гипертрофированного сегмента миокарда, ММЛЖ, ИММЛЖ, градиента давления в ВТЛЖ в каждой из 8 фенотипических групп больных ГКМП, а также проанализирована частота обструкции ВТЛЖ.

Статистическая обработка и визуализация результатов исследований выполнены в лицензионном пакете Jamovi 2.3.21.0. Показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовался критерий Шапиро-Уилка. Данные

представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для показателей с нормальным распределением, медиана с межквартильным размахом (Me (IQR)) для параметров с распределением, отличающимся от нормального. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентов. При сравнении групп по качественному признаку применялся критерий хи-квадрат (χ^2), для сравнения выборок по количественным признакам использовали однофакторный дисперсионный анализ или критерий Крускал-Уоллиса. Результаты, полученные при $p < 0,05$, считались статистически значимыми.

Результаты

Мужской пол превалировал при всех фенотипических вариантах ГКМП, кроме апикальной ГЛЖ, однако различия не были статистически значимы ($p > 0,05$). Средняя продолжительность заболевания от момента появления первых жалоб до постановки диагноза ГКМП составила $10,5 \pm 7,52$ лет. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) у всех пациентов составили $28,2 \pm 2,82$ кг/м².

При проведении ЭхоКГ было выявлено, что наиболее распространенным фенотипическим вариантом является гипертрофия базальной части МЖП, который регистрировался в 130 (44,1%) случаях (1 группа). У 47 (15,9%) больных выявлена гипертрофия МЖП «обратной кривизны» (3 гр.), у 41 (13,9%) — «нейтральная МЖП» (2 гр.), у 36 (12,2%) — симметричная ГЛЖ (8 гр.), по 11 (3,7%) пациентов имели комбинированную гипертрофия МЖП и других отделов ЛЖ или ПЖ

(4 гр.) и свободной стенки ЛЖ (7 гр.), у 10 (3,4%) — ГЛЖ по типу «песочные часы» (6 гр.) и у 9 (3,1%) — апикальная ГЛЖ (5 гр.). Клиническая характеристика больных ГКМП с распределением на фенотипические группы представлена на рисунке 1 и в таблице 1.

Наиболее частыми жалобами пациентов с ГКМП были слабость, утомляемость у 221 (74,9%), боль в грудной клетке и одышка у 202 (68,5%) пациентов. Также больные жаловались на сердцебиение, перебои — 133 (45,1%) и головокружение — 118 (40%). Предобморочные и обморочные состояния отмечались у 27 (9,15%) пациентов.

Сопутствующие заболевания были представлены артериальной гипертензией у 48 (16,3%), ишемической болезнью сердца (ИБС) у 22 (7,46%), сахарным диабетом 2-го типа у 61 (20,68%), цереброваскулярными заболеваниями у 67 (22,77%), заболеваниями ЩЖ у 38, (12,8%) и онкологическими заболеваниями у 6 (2,03%) пациентов.

По данным ЭхоКГ проведен анализ соотношения максимально выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ в зависимости от фенотипического варианта (Табл. 2). Максимальная выраженная гипертрофия по усредненным значениям имела статистически значимые отличия ($p = 0,003$), в зависимости от фенотипического варианта: у больных с гипертрофией средней части МЖП и свободной стенки ЛЖ (6 группа) — 19,3 (IQR: 19,0-20,4) мм, 19,1 (IQR: 18,0-20,1) мм (5 гр.), 18,7 (IQR: 18,2-19,3) мм (4 гр.), 18,6 (IQR: 16,4-19,5) мм (7 гр.), 18,0 (IQR: 16,6-19,3) мм (3 гр.), 18,0 (IQR: 16,9-19,0) мм (8 гр.), 18,0 (IQR: 16,4-19,3) (2 гр.), 16,9 (IQR: 16,0-18,2) мм (1 гр.) (Рис. 2).



Рисунок 1. Частота встречаемости фенотипических вариантов гипертрофии миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Примечания: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ

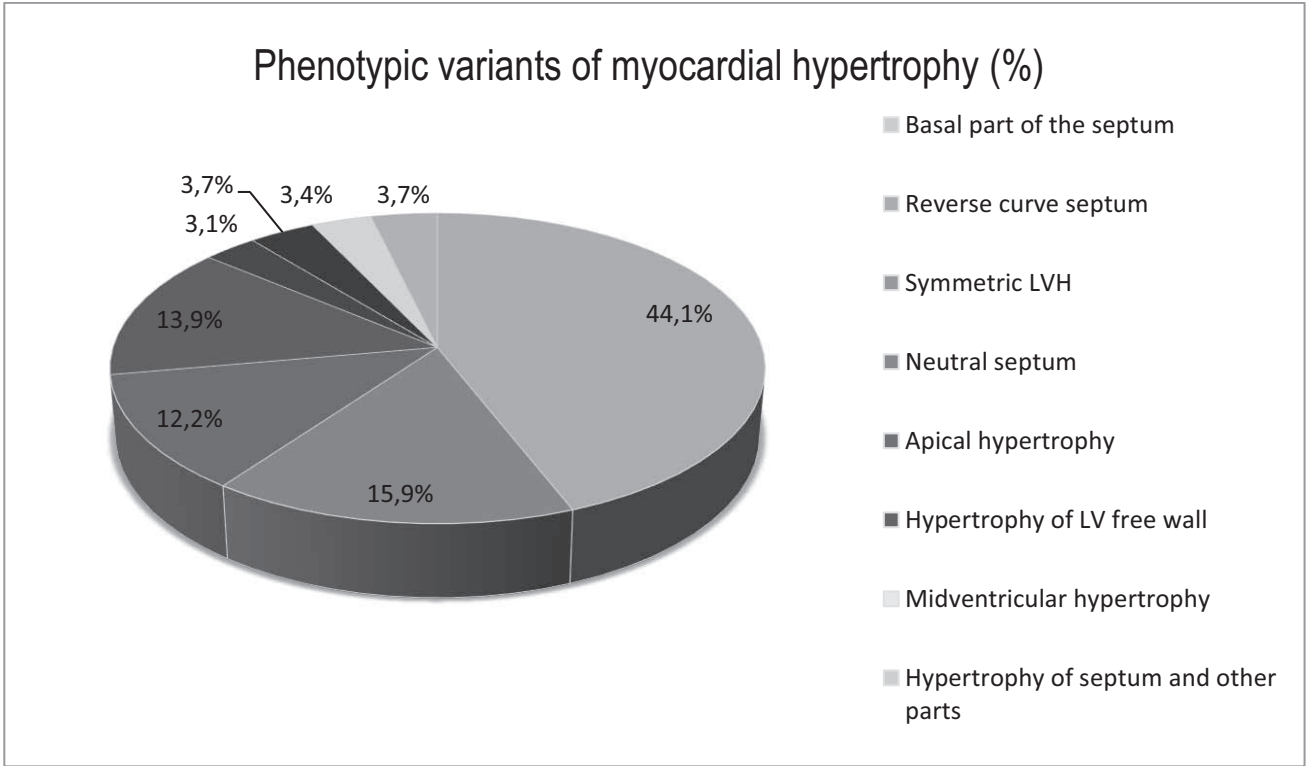


Figure 1. Prevalence of phenotypic variants of myocardial hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy
Notes: LV — left ventricle; LVH — LV hypertrophy

Таблица 1. Общая характеристика больных с гипертрофической кардиомиопатией
Table 1. General characteristic of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Показатели/ Parameters	Количество/ Total (n=295)
Пол, мужской / Sex, male (%)	183 (62 %)
Возраст, лет, ср.±ст. откл. / Age, years, mean±MD	60,3±13,4
Длительность заболевания, лет, ср.±ст. откл. [§] / Duration of the disease, years §	10,5±7,52
Индекс массы тела, кг/м², ср. ±ст. откл. / BMI, kg/m², mean±MD	28,2±2,82
Жалобы / Complaints, n (%):	
• боль в грудной клетке / Chest pain	202 (68,47 %)
• одышка / Dyspnoe	202 (68,47 %)
• слабость, утомляемость / Weakness, fatigue	221 (74,91 %)
• сердцебиение, перебои / Palpitation, heart rate irregularity	133 (45,08 %)
• головокружение / Dizziness	118 (40,0 %)
• предобмороки, обмороки / Pre-, syncope	27 (9,15 %)
Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases, n (%):	
• Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	48 (16,27 %)
• Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease	22 (7,46 %)
• Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus	61 (20,68 %)
• Цереброваскулярные заболевания / Cardiovascular disease	67 (22,77 %)
• Заболевания щитовидной железы / Thyroid disease	38 (12,8 %)
• Новообразования / Malignant disease	6 (2,03 %)
Сердечная недостаточность / Heart failure	168 (56,95 %)

Примечание: [§] — длительность заболевания считается время от постановки диагноза гипертрофической кардиомиопатии или наличия выраженной гипертрофии левого желудочка (≥ 15 мм) при отсутствии очевидных причин, способных вызвать гипертрофию такой выраженности, и признаков другого системного, метаболического или инфильтративного заболевания
Note: [§] — the duration of the disease is considered to be the time from the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy or the presence of severe left ventricular hypertrophy (≥ 15 mm) in the absence of obvious causes that can cause hypertrophy of such severity, and signs of another systemic, metabolic or infiltrative disease

Таблица 2. Результаты электрокардиографического и эхокардиографического исследований у больных с гипертрофической кардиомиопатией
Table 2. Results of electrocardiographic and echocardiographic investigations in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Показатели/ Parameters	Всего/ Total, n (%)	Вариант 1/ Variant 1	Вариант 2/ Variant 2	Вариант 3/ Variant 3	Вариант 4/ Variant 4	Вариант 5/ Variant 5	Вариант 6/ Variant 6	Вариант 7/ Variant 7	Вариант 8/ Variant 8
	295 (100)	130 (44,1)	41 (13,9)	47 (15,9)	11 (3,7)	9 (3,1)	10 (3,4)	11 (3,7)	36 (12,2)
Электрокардиография/ Electrocardiography									
Ритм синусовый / Sinus rhythm, n	204 (69,15)	87 (42,64)	24 (11,76)	36 (17,65)	8 (3,92)	5 (2,45)	6 (2,94)	10 (4,90)	27 (13,24)
	в % к группе in % to group	87 (66,92)	24 (58,54)	36 (76,60)	8 (72,73)	5 (55,56)	6 (60,0)	10 (90,91)	27 (75,0)
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n	91 (30,84)	43 (47,25)	17 (18,68)	11 (12,08)	3 (3,29)	4 (4,39)	4 (4,39)	1 (1,09)	9 (9,89)
	в % к группе in % to group	43 (33,08)	17 (41,46)	11 (23,40)	3 (27,27)	4 (44,44)	4 (40,0)	1 (9,09)	9 (25,0)
AV-блокады / AV-blocks, n	31 (10,5)	14 (45,16)	5 (16,13)	5 (16,13)	2 (6,45)	0	0	2 (6,45)	3 (9,68)
	в % к группе in % to group	14 (10,77)	5 (12,20)	5 (10,64)	2 (18,18)	0	0	2 (18,18)	3 (8,33)
Нарушения внутрижелу- дочковой проводимости / Intraventricular conduction blocks, n	122 (41,36)	55 (45,08)	15 (12,30)	21 (17,21)	2 (1,64)	5 (4,10)	8 (6,56)	3 (2,46)	13 (10,66)
	в % к группе in % to group	55 (42,31)	15 (36,59)	21 (44,68)	2 (18,18)	5 (55,56)	8 (80,0)	3 (27,27)	13 (36,11)
Псевдоинфарктный Q / Pseudo-infarction Q, n	59 (20)	30 (50,85)	10 (16,95)	5 (8,47)	3 (5,08)	1 (1,69)	3 (5,08)	3 (5,08)	4 (6,78)
	в % к группе in % to group	30 (23,08)	10 (24,39)	5 (10,64)	3 (27,27)	1 (11,11)	3 (30,0)	3 (27,27)	4 (11,11)
Фрагментация QRS / QRS fragmentation, n	18 (6,1)	8 (44,44)	0	4 (22,22)	2 (11,11)	0	1 (5,56)	0	3 (16,67)
	в % к группе in % to group	8 (6,15)	0	4 (8,51)	2 (18,18)	0	1 (10,0)	0	3 (8,33)
Инверсия Т в грудных отведениях / T inversion in precordial leads, n	236 (80)	100 (42,37)	36 (15,25)	41 (17,37)	7 (2,97)	7 (2,97)	9 (3,81)	8 (3,39)	28 (11,86)
	в % к группе in % to group	100 (76,92)	36 (87,80)	41 (87,23)	7 (63,64)	7 (77,78)	9 (90,0)	8 (72,73)	28 (77,78)
Удлинение интервала QTc / Prolonged QTc, n	14 (4,75)	5 (35,71)	2 (14,29)	1 (7,14)	2 (14,29)	0	1 (7,14)	1 (7,14)	2 (14,29)
	в % к группе in % to group	5 (3,85)	2 (4,88)	1 (2,13)	2 (18,18)	0	1 (10,0)	1 (9,10)	2 (5,56)
Амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ / Amplitude signs of LV hypertrophy, n ^s	213 (72,2)	93 (43,66)	27 (12,68)	33 (15,49)	7 (3,29)	7 (3,29)	8 (3,76)	9 (4,23)	29 (13,61)
	в % к группе in % to group	93 (71,54)	27 (65,85)	33 (70,21)	7 (63,64)	7 (77,78)	8 (80,0)	9 (81,82)	29 (80,56)
Эхокардиография / Echocardiography									
Недостаточность МК / Mitral valve insufficiency, n	85 (28,81)	30 (35,29)	16 (18,82)	14 (16,47)	3 (3,53)	4 (4,71)	4 (4,71)	2 (2,35)	12 (14,12)
	в % к группе in % to group	30 (23,08)	16 (39,02)	14 (29,79)	3 (27,27)	4 (44,44)	4 (40,0)	2 (18,18)	12 (33,33)
Диастолическая дисфункция / Diastolic dysfunction, n	235 (79,66)	106 (45,11)	32 (13,62)	37 (15,74)	7 (2,98)	7 (2,98)	7 (2,98)	10 (4,26)	29 (12,34)
	в % к группе in % to group	106 (81,54)	32 (78,05)	37 (78,72)	7 (63,64)	7 (77,78)	7 (70,0)	10 (90,91)	29 (80,56)
Давление в легочной артерии, мм рт. ст. / Pulmonary artery pressure, mm Hg	25 (20,5-31)	24 (22-30)	25 (22-38)	24 (20-31,5)	25 (19,5-29,5)	25 (24-30)	23,5 (22,3-25)	21 (18-27)	24,5 (19-35)
КДО, мл / EDV, ml	149 (116-184)	145 (115-175)	162 (109-189)	168 (132-201)	113 (97,5-178)	148 (143-168)	186 (146-222)	163 (126-186)	148 (124-177)
КСО, мл / ESV, ml	56 (40-71,0)	55 (38,5-65)	58,5 (46-76)	63,1 (44-76,5)	43 (28,5-73)	65 (56-71)	47,5 (39,5-62,5)	58 (34,5-63)	54 (43,8-66,8)
УО, мл / Stroke volume, ml	91,2 (73,5-114)	90,5 (69-110)	87 (68-109)	94,6 (83,5-127)	75 (67,1-104)	94,6 (86-98)	108 (101-133)	113 (79,5-125)	90 (81,3-112)
ФВ / Ejection fraction, %	64 (56,5-69,6)	64 (55-70)	61 (50,8-67,9)	64 (57,1-69)	68 (61,5-73,5)	60,1 (55-64)	69,6 (68,4-73,3)	67 (65-68,6)	62,5 (57-72,3)

Таблица 2. (Окончание)
Table 2. (The end)

Показатели/ Parameters	Всего/ Total, n (%)	Вариант 1/ Variant 1	Вариант 2/ Variant 2	Вариант 3/ Variant 3	Вариант 4/ Variant 4	Вариант 5/ Variant 5	Вариант 6/ Variant 6	Вариант 7/ Variant 7	Вариант 8/ Variant 8
	295 (100)	130 (44,1)	41 (13,9)	47 (15,9)	11 (3,7)	9 (3,1)	10 (3,4)	11 (3,7)	36 (12,2)
Максимальная толщина гипертрофированного сегмента, ср. мм / Mean maximal thickness of hypertrophied myocardium, mm (Me (IQR))	17,8 (16,4-19,0)	16,9 (16-18,2)	18,0 (16,4-19,3)	18,0 (16,6-19,3)	18,7 (18,2-19,3)	19,1 (18,0-20,1)	19,3 (19,0-20,4)*	18,6 (16,4-19,5)	18,0 (16,9-19,0)
Обструкция ВТЛЖ / Obstruction of left ventricular outflow tract, n	183 (62,03)	83 (45,36)	27 (14,75)	25 (13,66)	9 (4,92)	2 (1,09)	9 (4,92)	0	28 (15,30)
	в % к группе in % to group	83 (63,84)	27 (65,85)	25 (53,19)	9 (81,81)	2 (22,22)*	9 (90,0)	0	28 (77,78)
Градиент в покое, мм рт. ст. / Rest gradient, mm Hg (Me (IQR))	20,0 (8,50-36,0)	20,8 (8,50-35,0)	17,0 (9,0-32,0)	15,0 (5,0-35,0)	23,0 (16,3-44,0)	6,50 (3,50-15,5)*	39,5 (35,6-42,8)	11,0 (6,0-11,5)	25,8 (13,9-38,0)
ММЛЖ, г / MMLV, g (Me (IQR))	345 (284-411)	349 (284-400)	363 (297-421)	338 (270-390)	290 (273-336)	280 (234-288)	342 (282-376)	317 (257-369)	402 (356-439)*
ИММЛЖ, г/м² / MMLVI, g/m2 (Me (IQR))	168 (143-202)	169 (141-200)	187 (150-204)	164 (133-200)	146 (142-152)	138 (127-152)	163 (138-197)	151 (129-164)	195 (173-218)*
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	4,52 (4,17-4,97)	4,50 (4,10-4,98)	4,60 (4,10-5,10)	4,40 (4,07-4,81)	4,58 (4,30-5,0)	4,78 (4,39-5,11)	4,58 (4,46-4,70)	4,33 (4,10-4,65)	4,63 (4,30-4,91)

Примечания: АВ — атриовентрикулярная, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, УО — ударный объём, ФВ — фракция выброса, ВТЛЖ — выносящий тракт ЛЖ, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ — индекс ММЛЖ.
Вариант 1 — гипертрофия базальной части межжелудочковой перегородки (МЖП); 2 — гипертрофия всей МЖП («нейтральная» МЖП); 3 — гипертрофия МЖП «обратной кривизны»; 4 — комбинированная гипертрофия МЖП и других отделов левого (ЛЖ) или правого желудочка; 5 — апикальная гипертрофия ЛЖ; 6 — средне-желудочковая гипертрофия МЖП наряду с гипертрофией свободной стенки ЛЖ; 7 — гипертрофия свободной стенки ЛЖ; 8 — симметричная (или концентрическая) гипертрофия ЛЖ. Значения представляют собой среднее ± стандартное отклонение, n (%) или медиану (межквартильный размах). *p <0,05 в сравнении с межгрупповыми показателями;
[§] — амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ определялись по критериям Корнелла и/или Соколова-Лайона
Notes: AV — atrioventricular; LV — left ventricle; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; MMLV — LV myocardial mass; MMLVI — MMLV index.
Variant 1 — hypertrophy of the basal part of the septum; 2 — hypertrophy of the entire septum ("neutral" septum); 3 — hypertrophy of the septum "reverse curve"; 4 — combined hypertrophy of the septum and other parts of the left (LV) or right ventricle; 5 — apical hypertrophy of the LV; 6 — mid-ventricular hypertrophy of the LV with hypertrophy of the free LV wall; 7 — hypertrophy of the free LV wall; 8 — symmetrical (or concentric) LV hypertrophy. Values are mean ± standard deviation, n (%) or median (interquartile range).
* p <0.05 in comparison with intergroup values; [§] — amplitude signs of LV hypertrophy were determined by Cornell and/or Sokolow-Lyon voltage criteria

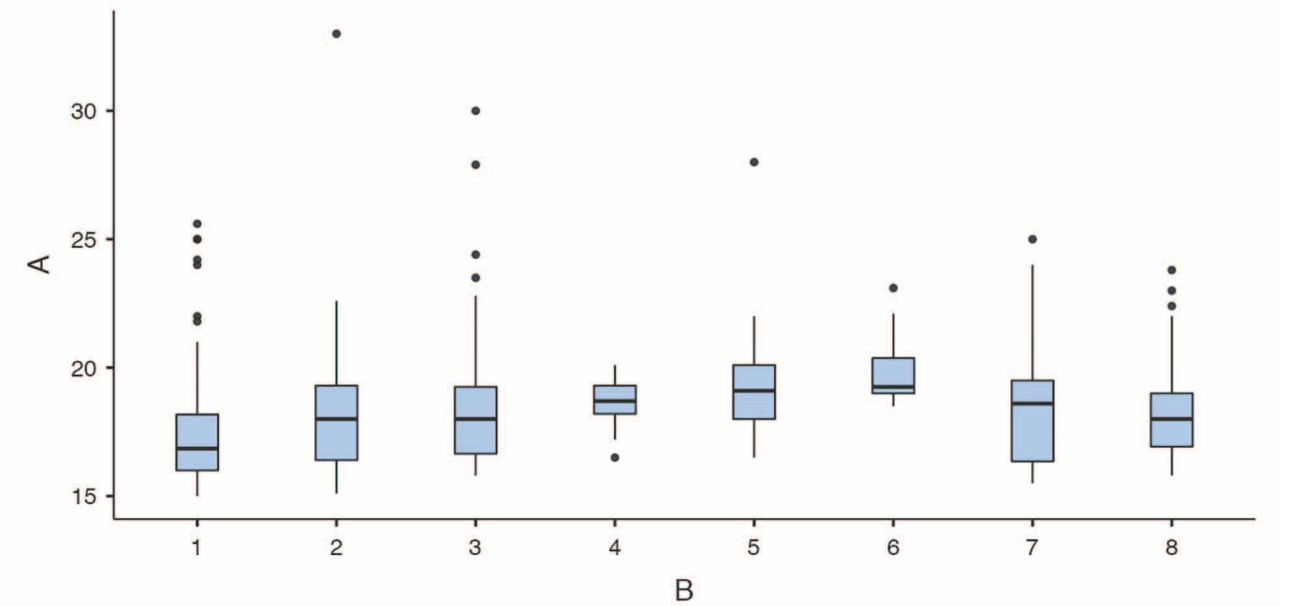


Рисунок 2. Медианы и квартили значений максимальной толщины гипертрофированного миокарда при различных фенотипических вариантах гипертрофии левого желудочка. А — толщина миокарда, мм. В — фенотипический вариант, номер группы (p=0,003)
Figure 2. Medians and quartiles of maximum thickness of hypertrophied myocardium in different phenotypic variants of left ventricular hypertrophy. А — myocardial thickness, mm. В — phenotypic variant, group number (p=0.003)

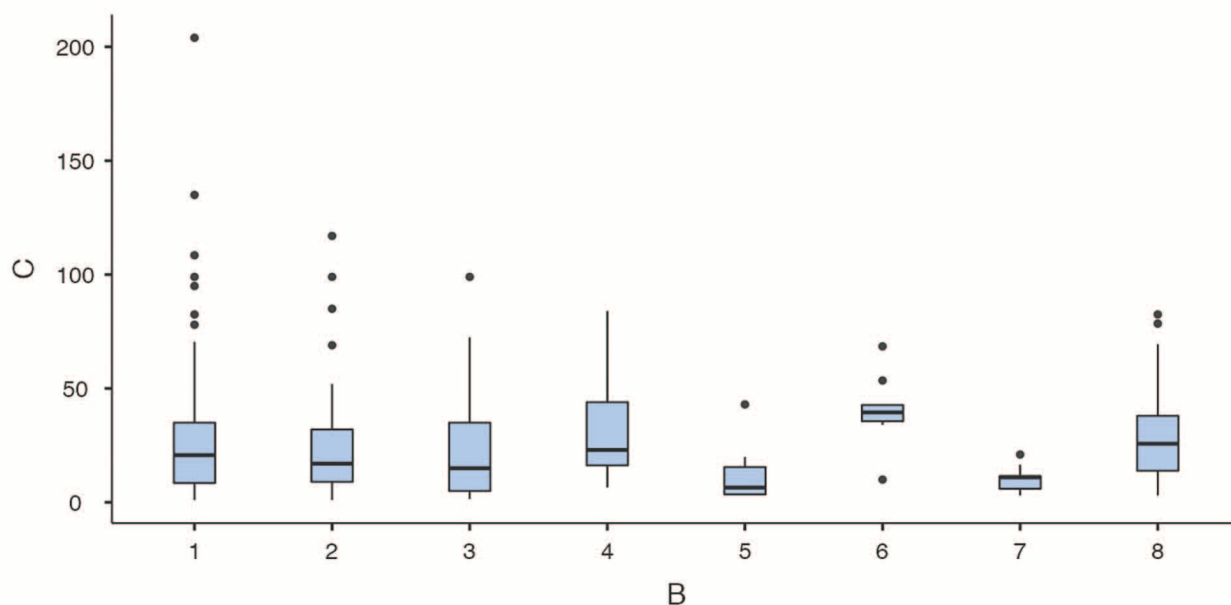


Рисунок 3. Медианы и квантили значений градиента в области средних отделов ЛЖ и выносящего тракта ЛЖ в покое при различных фенотипических вариантах гипертрофии левого желудочка. С — градиент, мм рт. ст., В — фенотипический вариант, номер группы ($p < 0,01$)

Figure 3. Medians and quartiles of rest gradient values in different phenotypic variants of left ventricular hypertrophy. C — gradient, mm Hg, B — phenotypic variant, group number ($p < 0.01$)

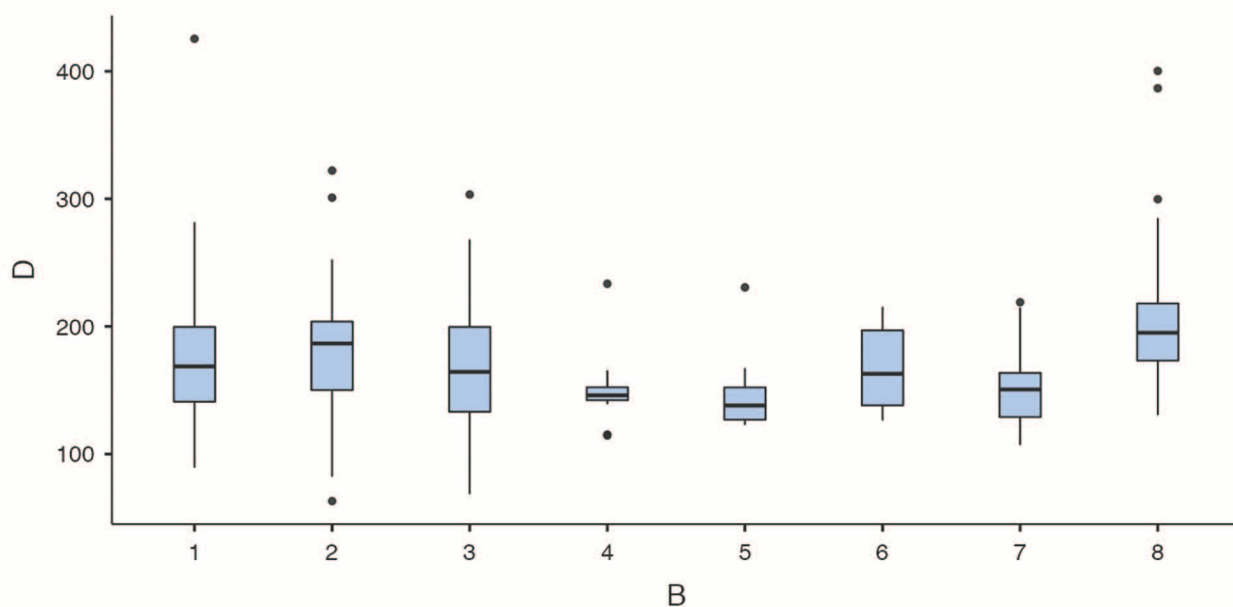


Рисунок 4. Медианы и квантили значений индекса массы миокарда левого желудочка при различных фенотипических вариантах его гипертрофии. D — индекс массы миокарда левого желудочка, г/м², В — фенотипический вариант, номер группы ($p < 0,01$)

Figure 4. Medians and quartiles of left ventricular myocardium mass index in different phenotypic variants of left ventricular hypertrophy. D — left ventricular myocardial mass index, g/m², B — phenotypic variant, group number ($p < 0.01$)

Изучена взаимосвязь наличия и типа обструкции средней части ЛЖ и ВТЛЖ (в покое или при стимуляции) с тем или иным морфологическим фенотипом гипертрофии миокарда. Наиболее часто отмечалась среднежелудочковая обструкция (СЖО) в 6 группе — у 9 (90,0 %) пациентов, обструкция ВТЛЖ чаще регистрировалась в 4 группе — у 9 (81,8 %) и в 8 группе — у 28 (77,8 %) пациентов, а реже — в группе 5 — у 2 (22,2 %) пациентов, разница была статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$. У больных 7 группы (гипертрофия свободной стенки ЛЖ) не было выявлено случаев с обструкцией ВТЛЖ в базальном состоянии.

При сравнении показателей градиента в покое были также выявлены различия, в зависимости от фенотипического варианта ГЛЖ: максимальные показатели отмечались в группе 6 — 39,5 (IQR: 35,6-42,8) мм рт. ст., а минимальные — в группе 5 — 6,50 (IQR: 3,50-15,5) мм рт. ст. ($p < 0,01$). Данные распределения показателей градиента в покое представлены на рисунке 3.

Показатели ММЛЖ имели свои особенности: наименьшие значения отмечались в группе 5 — 280 (IQR: 234-288) г, а наибольшие — в группе 8 — 402 (IQR: 356-439), разница была статистически значима на уровне $p < 0,01$.

При измерении ИММЛЖ максимальные показатели также, как и ММЛЖ, отмечены в группе 8 — 195 (IQR: 173-218) г/м², что было статистически значимо больше в сравнении с показателями других фенотипических вариантов ГЛЖ ($p < 0,01$) (Рис. 4).

Обсуждение

С внедрением в диагностику ГКМП двухмерной ЭхоКГ и в дальнейшем МРТ сердца появилась возможность различать различные фенотипы гипертрофии миокарда. В 1981г. В.J. Maron et al. предложили 4 паттерна ГЛЖ при этой патологии: гипертрофия, ограниченная передней частью МЖП (1 тип); гипертрофия передней и задней части МЖП (2 тип); сочетание гипертрофии МЖП и свободной стенки ЛЖ (3 тип) и варианты гипертрофии задней части МЖП, а также других стенок ЛЖ (4 тип) [13]. В дальнейшем Н.G. Klues et al. [7] выделили концентрический и апикальный варианты ГЛЖ, хотя их удельный вес среди больных был не высок. Авторы обнаружили в общей сложности 12 паттернов ГЛЖ среди 600 больных ГКМП. Кроме того, было обнаружено, что в большинстве случаев (71,7 %) гипертрофия затрагивает два и более сегмента миокарда и у 34 % больных охватывает ≥ 3 сегментов, что указывает на преимущественно диффузный характер патологического процесса [7]. I.S. Syed et al. [6] проанализировали варианты гипертрофии МЖП, выделив её подтипы: обратной кривизны, нейтральный и сигмовидный.

С пониманием генетической и клинической гетерогенности ГКМП и с внедрением высокоинформативных методов визуализации, расширилось представление о фенотипическом многообразии гипертрофии миокарда. МРТ, как полноценный диагностический метод с высоким пространственным разрешением, обеспечивает полную реконструкцию камеры ЛЖ и позво-

ляет более точно определить наличие, выраженность и протяженность гипертрофии миокарда. По результатам МРТ сердца М.S. Maron et al. [14] представили многообразие морфологических вариантов ГКМП у 333 больных. Авторы отметили, что гипертрофия миокарда при этом заболевании зачастую сегментарная. Как правило, один или несколько сегментов ЛЖ имеют большую толщину, чем другие с резким разграничением в точке перехода толщины. У некоторых пациентов наблюдаются фрагментированные паттерны сегментарной гипертрофии, а также вовлечение стенки ПЖ. По мнению ряда авторов, ни одна отдельная морфологическая форма ГКМП не считается «классической» или типичной, хотя всеми исследователями признаётся преобладание гипертрофии МЖП [7].

В литературе нет общепринятой классификации фенотипов ГКМП. Исследователи полагают, что любая классификационная система не отражает истинного многообразия форм гипертрофии при этом заболевании. Необходимо учитывать и удобство использования классификации в клинической практике врачами-функционалистами и кардиологами. С другой стороны, представляет интерес изучение фенотипического многообразия с оценкой конституциональных, анамнестических данных и взаимосвязи с клинко-инструментальными параметрами. Согласно рекомендациям по ГКМП [3], разработанным экспертами МЗ Российской Федерации, существуют 8 морфологических типов кардиомиопатии, которые мы использовали в своём исследовании на основании ЭхоКГ-исследования 295 больных. Российские эксперты тщательно изучили сведения о фенотипах ГКМП и свои рекомендации изложили, учитывая многообразие паттернов гипертрофии. Предложенная классификация рассматривает асимметричную и симметричную формы заболевания. Обнаружение симметричной или концентрической ГЛЖ нередко вызывает трудности в интерпретации результатов, учитывая, что этот вариант гипертрофии характерен для вторичной гипертрофии, а также для многочисленных фенокопий ГКМП [15, 16].

Несмотря на имеющиеся различные классификации фенотипов ГКМП, до сих пор не установлена частота их выявления среди больных. Опубликованные результаты ЭхоКГ-исследований [6, 7, 17, 18, 43], посвященные распространенности фенотипов при этой кардиомиопатии, основаны на классификации с учетом вариантов морфологии прежде всего МЖП и описывают 4-5 паттернов. С внедрением МРТ сердца стало возможным обнаружение областей локальной гипертрофии миокарда за счёт лучшей пространственной визуализации по сравнению с ЭхоКГ [14, 15, 19-21]. В последние годы предложены расширенные классификации фенотипов при ГКМП, включающие гипертрофию базального отдела МЖП, диффузную гипертрофию МЖП («нейтральный тип»), концентрическую ГКМП, среднежелудочковую гипертрофию, апикальную ГКМП, гипертрофию свободной стенки ЛЖ [3, 20, 21]. Однако, имеется ограниченные данные о частоте встречаемости указанных фенотипов при ГКМП. Таким образом, наше исследование предоставляет информацию, касающуюся

частоты и морфологических особенностей различных фенотипических вариантов при ГКМП с помощью двухмерной ЭхоКГ, выполненной на довольно крупном массиве больных.

При распределении обследованных больных на группы в зависимости от преобладания того или иного фенотипа гипертрофической экспрессии обнаружено, что 130 (44,1 %) больных представлены фенотипом гипертрофии базального отдела МЖП. Фенотипы с гипертрофией МЖП по типу «обратной кривизны» встречались у 47 (15,9 %), гипертрофией всей МЖП «нейтральный тип» у 41 (13,9 %) и концентрической гипертрофией у 36 (12,2 %) пациентов. Довольно редко отмечались фенотипы с гипертрофией МЖП в сочетании с другими отделами левого и ПЖ и гипертрофией свободной стенки ЛЖ — у 11 (3,7 %), гипертрофией средних отделов МЖП и свободной стенки ЛЖ — у 10 (3,4 %) и апикальной гипертрофии ЛЖ — у 9 (3,1 %) пациентов (Рис. 1). Таким образом, наиболее часто отмечались варианты гипертрофии, ограниченной МЖП (в 218 случаях, 73,9 %), при этом самым распространенным фенотипом была гипертрофия базального отдела МЖП.

При анализе результатов предыдущих исследований, посвященных распространенности фенотипических вариантов ГКМП, наиболее часто встречающимся паттерном является переднесептальная гипертрофия и гипертрофия всей МЖП («нейтральный тип») [2, 6-8, 22]. Вероятно, что довольно редкая регистрация гипертрофии передней, переднебоковой стенки ЛЖ (группа 7) в нашем исследовании обусловлена ограниченными возможностями двухмерной ЭхоКГ в лоцировании этих стенок и пространственной визуализации всех сегментов миокарда [23].

Из 295 больных ГКМП, вошедших в исследование, мужчины составили 183 (62 %) человека, что согласуется с большинством исследований, в которых также преобладают лица мужского пола [1, 24]. По мнению ряда ученых, преобладание мужчин отражает скорее более низкий уровень диагностики заболевания у женщин, которым реже удается своевременно поставить правильный диагноз, чем гендерную предрасположенность мужчин к ГКМП [25].

Среднее значение ИМТ больных составило $28,2 \pm 2,82$ кг/м². Таким образом, в целом обследованные пациенты имели избыточную массу тела. В работах по оценке влияния ИМТ на течение и клинические проявления ГКМП отмечается, что избыточная масса тела ассоциируется с увеличенной фенотипической экспрессией кардиомиопатии [26]. Исследователи считают, что при ГКМП ИМТ имеет U-образное соотношение с уровнем госпитальной смертности: пациенты с дефицитом массы тела и ожирением III степени имели существенно большие показатели летальности. В то же время, у больных с избыточной массой тела (предожирением) и ожирением I и II степени отмечена более низкая смертность по сравнению с группой больных с нормальными значениями ИМТ [17]. По нашим данным существенных отличий значений ИМТ в фенотипических группах выявлено не было.

Жалобы при ГКМП могут отсутствовать, что осложняет своевременную диагностику заболевания [27]. Основные симптомы заболевания обусловлены четырьмя главными патофизиологическими нарушениями: диастолической дисфункцией, обструкцией ВТЛЖ, дисбалансом между обеспечением доставки кислорода и потребностью в нём миокардом и нарушениями ритма сердца [4]. В основном больные ГКМП жалуются на одышку, связанную с физической нагрузкой, боль в грудной клетке, головокружения, пре- и синкопальные эпизоды и перебои/сердцебиение [3, 21]. Самыми частыми жалобами в целом у больных в нашем исследовании были боль в грудной клетке и одышка (по 202 больных, 68,8 %), слабость, утомляемость (n=221, 74,9 %), сердцебиение/перебои в деятельности сердца (n=133, 45,1 %) и головокружение (n=118, 40 %). Предобморочные состояния и обмороки наблюдались у 27 больных (9,15 %).

В нашем исследовании максимальная толщина гипертрофированного миокарда статистически значимо была наибольшей в группе 6 (гипертрофия среднего отдела МЖП и свободной стенки ЛЖ): 19,3 (IQR: 19,0-20,4) мм, а наименьшие показатели толщины миокарда выявлены в 1 группе 16,9 (IQR: 16,0-18,2) мм. Отмеченные показатели согласуются со средними значениями, полученными в других исследованиях (20-21 мм) [9, 28, 29]. Полагают, что большие значения выраженности гипертрофии миокарда могут ассоциироваться с более неблагоприятным прогнозом [15]. Кроме того, безусловный клинический и научный интерес представляет оценка толщины и изучение изменений фенотипа в динамике [9].

В нашем исследовании частота выявления фенотипа среднежелудочковой гипертрофии (по типу «песочные часы») была невысокой и отмечалась у 10 (3,4 %) пациентов. При обследовании больных обструкция на уровне середины желудочка была обнаружена в 9 из 10 случаев (90 %) группы 6 (гипертрофия средних отделов МЖП и свободной стенки ЛЖ), что свидетельствует о том, что практически у всех больных со среднежелудочковой гипертрофией ЛЖ наблюдается СЖО. По данным литературы СЖО наблюдается примерно у 10 % больных ГКМП [30]. Полагают, что у больных со СЖО повышен риск прогрессирующей сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [1, 30]. Примерно в 25 % случаев отмечается формирование апикальных аневризм ЛЖ, которые ассоциируются с более высокими показателями сердечнососудистой смертности [30]. В нашем исследовании ни у одного больного не обнаружено апикальной аневризмы.

В целом результаты нашей работы подтверждают представление о ГКМП, как о заболевании преимущественно обструктивного характера: частота СЖО и обструкции ВТЛЖ отмечались у 182 (62 %) больных. При этом обструкция ВТЛЖ наиболее часто регистрировалась в 4 (n=9, 81,8 %) и 8 группах (n=28, 77,8 %). Наиболее часто обструкция ВТЛЖ выявлялась у больных с различными фенотипами изолированной гипертрофии ЛЖ (группы 1-3) и довольно редко — в группе 5 (n=2, 22,2 %) и группе 7 (n=0).

Обструкция ВТЛЖ регистрируется примерно у 2/3 больных ГКМП [1-4]. Полагают, что за её развитие ответственны два основных механизма: гипертрофия МЖП с сужением ВТЛЖ, что создаёт условия для аномально направленного тока крови при систолическом изгнании и анатомические изменения самого МК и подклапанных структур, включая удлинение створок, переднее смещение папиллярных мышц, что делает МК более уязвимым для патологически ориентированных векторов систолического кровотока [2].

При оценке значений ММЛЖ и ИММЛЖ необходимо учитывать, что ГКМП, как правило, характеризуется асимметричным характером ГЛЖ. При расчете ММЛЖ и ИММЛЖ используются показатели толщин МЖП, задней стенки ЛЖ в диастолу и конечно-диастолического объема [12]. Поэтому значение параметров симметричной (или концентрической) ГЛЖ при оценке выраженности гипертрофии довольно условное. Например, при апикальной форме ГКМП эти показатели могут оставаться в пределах нормы, а ограниченная гипертрофия базального отдела МЖП может давать завышенные данные ММЛЖ и соответственно ИММЛЖ. По результатам нашего исследования как в целом среди больных, так и отдельно по группам показатели ММЛЖ и ИММЛЖ превышали нормальные значения. При этом минимальные значения отмечены в группе 5, а максимальные — в группе 8 (концентрическая гипертрофия) (Табл. 2). Учитывая низкую значимость традиционно рассчитываемых показателей ММЛЖ и ИММЛЖ при ГКМП, предложены специальные системы оценки выраженности ГЛЖ, основанные на определении количества гипертрофированных сегментов и толщины миокарда [31].

Ограничения исследования

Преимущественно ретроспективный характер нашего исследования обусловил ограничения его проведения. Представленные результаты основаны на данных двухмерной ЭхоКГ, которая, несмотря на свою доступность и общую информативность, ограничена в визуализации всех отделов миокарда. У некоторых больных исследование осложняется конституциональными особенностями больных, формой грудной клетки и наличием заболеваний легочной ткани. По сравнению с МРТ ЭхоКГ не позволяет проводить всестороннюю оценку свободной стенки ПЖ, передней и боковой стенки ЛЖ и апикальной области. Кроме того, существенным недостатком является снижение точности измерений толщины стенок за счёт неудовлетворительного разграничения эндокардиальной поверхности и кардиальной полости и получения иногда косых срезов, переоценивающих результаты измерений.

Мы не смогли изучить наличие и характеристику генетических мутаций белков саркомера, а также сопоставить результаты с фенотипическими проявлениями. Генетическое тестирование является дополнительным методом в обследовании больных ГКМП, результаты которого с одной стороны позволяют выявить заболевание при значениях гипертрофии миокарда ниже

диагностического уровня (13-14 мм), с другой — являются важным этапом дифференциальной диагностики ГКМП и её фенотипов.

Заключение

Представленное исследование, выполненное на репрезентативном количестве больных с применением двухмерной ЭхоКГ, позволило оценить распространенность и характеристику фенотипов гипертрофической экспрессии при ГКМП. ЭхоКГ позволяет оценить толщину миокарда, наличие и локализацию гипертрофии, определить основные фенотипические варианты заболевания. Наиболее часто встречается изолированная гипертрофия МЖП, при этом среди вариантов такой гипертрофии, превалирует гипертрофия базальной части МЖП. Довольно распространенными являются фенотипы, представленные гипертрофией МЖП «обратной кривизны», гипертрофией всей МЖП, а также концентрической гипертрофией ЛЖ.

Вклад авторов:

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

Игнатенко Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>):

интеграция авторского коллектива, разработка концепции, дизайна исследования, окончательное редактирование и утверждение рукописи

Тарадин Г.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>):

выполнение исследования, анализ и интерпретация данных, обзор литературных данных; согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Куглер Т.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>):

выполнение исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, представление результатов исследования, статистический анализ данных, оформление 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

Ignatenko G.A. (<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): alignment of author team, development of the concept, study design, the final editing and approval of the manuscript

Taradin G.G. (<https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): performing of the study, analysis and interpretation of data, review of literature sources; agreement of author to be responsible for all aspect of the work

Kugler T.E. (<https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>): performing of the study, data collection, analysis and interpretation of data, presentation of study results, statistical analysis of data; execution of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;CIR0000000000000938. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938.

3. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. 2020 Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. Gabrusenko S.A., Gudkova A.Y., Koziołova N.A., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541
4. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. Российский кардиологический журнал. 2014;(5):35-42. Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: genetic alterations, pathogenesis and pathophysiology. Russian Journal of Cardiology. 2014;(5):35-42. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42
5. Haland TF, Edvardsen T. The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy. J Echocardiogr. 2020;18(2):77-85. doi: 10.1007/s12574-019-00454-9. 8.
6. Syed IS, Ommen SR, Breen JF, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1(3):377-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.02.008.
7. Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. J Am Coll Cardiol. 1995;26(7):1699-708. doi: 10.1016/0735-1097(95)00390-8.
8. Parato VM, Antoncechi V, Sozzi F, et al. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Ultrasound. 2016;14(1):30. doi: 10.1186/s12947-016-0072-5.
9. Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS. The hypertrophic cardiomyopathy phenotype viewed through the prism of multimodality imaging: clinical and etiologic implications. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(9):2002-2016. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.020.
10. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, et al. Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an update from the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2022 Jun;35(6):533-569. doi: 10.1016/j.echo.2022.03.012.
11. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019; 32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
13. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. Am J Cardiol. 1981;48(3):418-28. doi: 10.1016/0002-9149(81)90068-0.
14. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol. 2009;54(3):220-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.006.
15. Stachera M, Przybyło P, Sznajder K, et al. Cardiac magnetic resonance in the assessment of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes and stages — pictorial review. Polish Journal of Radiology. 2021; 86(1):672-684. doi:10.5114/pjr.2021.112310.
16. Kitai T, Xanthopoulos A, Nakagawa S, et al. Contemporary diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the role of echocardiography and multimodality imaging. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 May 25;9(6):169. doi: 10.3390/jcdd9060169.
17. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. Mayo Clin Proc. 2006 Apr;81(4):459-67. doi: 10.4065/81.4.459.
18. Helmy SM, Maaouf GF, Shaaban AA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, hypertrophy patterns, and their clinical and ECG findings in a hospital at Qatar. Heart Views. 2011 Oct;12(4):143-9. doi: 10.4103/1995-705X.90900.
19. Oliveira DC, Assunção FB, Santos AA, et al. Cardiac magnetic resonance and computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy: an update. Arq Bras Cardiol. 2016 Aug;107(2):163-72. doi: 10.5935/abc.20160081.
20. Baxi AJ, Restrepo CS, Vargas D, Marmol-Velez A, Ocazone D, Murrillo H. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: genetics, pathophysiology, imaging, and management. Radiographics. 2016 Mar-Apr;36(2):335-54. doi: 10.1148/rg.2016150137.
21. Muresan ID, Agoston-Coldea L. Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy: genetics, clinics, and modular imaging. Heart Fail Rev. 2021;26(5):1023-1036. doi: 10.1007/s10741-020-09931-1.
22. Maron MS, Maron BJ. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2015;132:292-298. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014283.
23. Maron BJ, Maron MS. The remarkable 50 years of imaging in HCM and how it has changed diagnosis and management: from M-mode echocardiography to CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2016; 9(7):858-872. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.05.003.
24. Preveden A, Golubovic M, Bjelobrk M, et al. Gender related differences in the clinical presentation of hypertrophic cardiomyopathy — an analysis from the SILICOFCM Database. Medicina (Kaunas). 2022;58(2):314. doi: 10.3390/medicina58020314.
25. Argirò A, Ho C, Day SM, et al. Sex-related differences in genetic cardiomyopathies. J Am Heart Assoc. 2022;11(9):e024947. doi: 10.1161/JAHA.121.024947.
26. Sreenivasan J, Lloji A, Khan MS, Hooda U, Malik A, Sharma D, Shah A, Aronow WS, Michos ED, Naidu SS. Impact of body mass index on mortality in hospitalized patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2022;175:106-109. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.011.
27. Butt AK, Alkhatib D, Pour-Ghaz I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 Mar 2;10(3):106. doi: 10.3390/jcdd10030106.
28. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022;79(4):390-414. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.021.
29. Theis JL, Bos JM, Bartleson VB, et al. Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Dec 29;351(4):896-902. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.119.
30. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2011;57(23):2346-55. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.033.
31. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, et al; Working Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. Cardiovasc Ultrasound. 2010 Mar 17;8:7. doi: 10.1186/1476-7120-8-7.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-294-301

УДК 618.2-06:616.61-002.2-085

EDN: QJHNAB



Д.А. Вишняк*^{1,2}, А.Х. Каримова², Ю.А. Кулай²,
М.В. Чернобай¹, В.Р. Кoffeeва², Г.М. Хайруллина²,
Э.Т. Муллаярова², А.Г. Исаева²

¹ — БУ ВО образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет», кафедра внутренних болезней, Сургут, Россия

² — БУ Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», нефрологическое отделение, клинико-диагностическая поликлиника, Сургут, Россия

УСПЕШНОЕ ВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

D.A. Vishnyak*^{1,2}, A.H. Karimova², Yu.A. Kulai², M.V. Chernobai¹,
V.R. Koffeeva², G.M. Khairullina², E.T. Mullayarova², A.G. Isaeva²

¹ — Surgut State University, Surgut, Russia

² — Surgut District Hospital, Surgut, Russia

Successful Pregnancy with Terminal Renal Failure: Fiction or Reality (on the Example of Clinical Observation)

Резюме

195 миллионов женщин на Земле страдают от хронической болезни почек, что не препятствует им планировать материнство. Даже у абсолютно здоровых женщин беременность сопряжена с рисками. Эти риски увеличиваются, когда речь заходит о патологии почек. Известно, что беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохранной почечной функции сопровождается серьезными проблемами как для матери, так и для плода. Нами представлено клиническое наблюдение успешно выношенной беременности пациентки 23-х лет, имеющей терминальную почечную недостаточность. Коморбидность пациентки (хроническая болезнь почек, язвенный колит, анемия и др.) требовало комплексной терапии и междисциплинарного подхода, что было реализовано с первых дней наблюдения женщины. Высокопрофессиональная работа команды специалистов (нефрологи, реаниматологи, акушеры-гинекологи, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи функциональной диагностики, урологи и др.) определила успешный исход настоящего наблюдения. В статье расставлены акценты на факторах, отягчающих течение данного наблюдения, а также имеющих благоприятное влияние на исход.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, беременность, гемодиализ, заместительная почечная терапия

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

Благодарность за помощь

Коллектив авторов выражает благодарность специалистам ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Центру помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы» в лице профессора, д.м.н. Козловской Натальи Львовны, Бюджетному учреждению Ханты-Мансийского округа-Югры «Окружная клиническая больница» в лице к.м.н., главного внештатного нефролога ХМАО-Югры Пьянкиной Оксаны Владимировны за сотрудничество и оказанную помощь на всех этапах ведения пациентки, а также к.м.н., главному врачу Сургутской окружной клинической больницы Шестаковой Галине Никандровне,

*Контакты: Диана Анатольевна Вишняк, e-mail: Diana100187@yandex.ru

*Contacts: Diana A. Vishnyak, e-mail: Diana100187@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>

заведующему Центром диализа Сургутской окружной клинической больницы Малашенко Сергею Михайловичу и всем специалистам Центра диализа, где пациентка получала и продолжает получать помощь, главному акушер-гинекологу Сургутской окружной клинической больницы Денисовой Ольге Леонидовне и специалистам Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства», а также всем докторам, консультирующим и наблюдающим пациентку, мультидисциплинарная высококомпетентная помощь которых определила успешный исход настоящего наблюдения.

Статья получена 02.01.2023 г.

Принята к публикации 25.05.2023 г.

Для цитирования: Вишняк Д.А., Каримова А.Х., Кулай Ю.А. и др. УСПЕШНОЕ ВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ (на примере клинического наблюдения). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 294-301. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-294-301. EDN: QJHNAV

Abstract

195 million women on Earth suffer from chronic kidney disease — some of them are planning to become mothers. Even in absolutely healthy women, pregnancy is fraught with risks. These risks increase when it comes to kidney pathology. It is known that pregnancy in women with kidney diseases, even with preserved renal function, is accompanied by serious problems for both the mother and the fetus. We present a clinical observation of a 23-year-old patient with terminal renal insufficiency who successfully carried out the pregnancy. The patient's polymorbid condition (chronic kidney disease, ulcerative colitis, anemia, etc.) required complex therapy and an interdisciplinary approach, which was implemented from the first days of the woman's observation. The highly professional work of a team of specialists (nephrologists, resuscitators, obstetricians-gynecologists, gastroenterologists, infectious disease specialists, functional diagnostics doctors, urologists, etc.) determined the successful outcome of this observation. The article focuses on the factors aggravating this observation, as well as determining, on the contrary, a favorable outcome.

Key words: *chronic kidney disease, pregnancy, hemodialysis, renal replacement therapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Gratitude

The team of authors expresses gratitude to the specialists of the Federal State Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry of Healthcare of Russian Federation, the Center for Pregnant Women with Renal and Urinary Tract Pathology of the City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev in represented by Head of the Center, Professor, MD Kozlovskaya Natalia Lvovna, the District Clinical Hospital of the city of Khanty-Mansiysk in the person of PhD, Chief freelance nephrologist of KhMAO-Yugra Pyankina Oksana Vladimirovna for cooperation and assistance at all stages of patient management, as well as PhD, Chief physician of the Surgut Regional Clinical Hospital Shestakova Galina Nikandrovna, head of the Dialysis Center of Surgut Regional Clinical Hospital Malashenko Sergey Mikhailovich and all specialists of the Dialysis Center, where the patient received and continues to receive, to the chief obstetrician-gynecologist of Surgut Regional Clinical Hospital Denisova Olga Leonidovna and specialists of the Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care, as well as to all doctors consulting and observing the patient, whose multidisciplinary highly competent assistance determined the successful outcome of this observation.

Article received on 02.01.2023

Accepted for publication on 25.05.2023

For citation: Vishnyak D.A., Karimova A.H., Kulai Yu.A. et al. Successful Pregnancy with Terminal Renal Failure: Fiction or Reality (on the Example of Clinical Observation). The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 294-301. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-294-301. EDN: QJHNAV

СКД-ЕПИ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Нв — гемоглобин, Fe — сывороточное железо, АВ — артериовенозная фистула, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левая почка, МКН — минерально-костные нарушения НКВИ — новая коронавирусная инфекция Sars-CoV2, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НМИЦ — Национальный медицинский исследовательский центр, НТЖ — насыщение трансферрина железом, ПП — правая почка, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПУ — протеинурия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТП — толщина паренхимы, тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ЯК — язвенный колит

Введение

195 миллионов женщин на Земле страдают хронической болезнью почек (ХБП) что не препятствует им планировать материнство. Распространенность ХБП первой, второй стадии у женщин детородного возраста составляет не менее 3%, а ХБП третьей — пятой стадии — около 0,6–0,7% [1, 2].

Первое описание успешной беременности пациентки, находящейся на гемодиализе, принадлежит P.Confortini et al. (1971 год). В своих трудах он описал 35-летнюю женщину, выносившую и родившую ребенка весом 1950 г, получавшую терапию гемодиализом 24 часа в неделю [3].

И, если ранее вынашивание беременности при почечной недостаточности являлось ни больше, ни меньше, событием фантастическим и крайне редким, то сегодня мы говорим о возможных подобных сценариях, появляется все большее количество отечественной и зарубежной литературы, описывающей эпидемиологию, исходы и клиническое ведение беременности у женщин с ХБП, а также с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [4, 5, 11, 19, 21]. Показатель успешности этих беременностей увеличился с 25% в 1980-х годах до более чем 80-90% в настоящее время [3]. В Австралийском и Новозеландском

регистре диализа и трансплантации (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) показатель беременности у таких пациенток составлял 3,3 на 1000 пациенток в год в период с 1996 по 2008 год по сравнению с 0,54 и 0,67 в период с 1976 по 1985 год и с 1986 по 1995 год, соответственно [6, 7].

По запросу «pregnancy with Chronic kidney disease» («беременность при ХБП») в англоязычной текстовой базе данных PubMed в 2022 году отмечалось 2755 публикаций. За период с 1955 по 2022 года наблюдался рост числа рукописей, посвященных данной тематике, а наибольшее количество статей, обзоров, случаев приходится на последнее десятилетие. В нашей стране до настоящего времени имеются единичные публикации с описанием подобных клинических ситуаций, при этом большая часть из них также, как и в зарубежной литературе, посвящена тематике течения беременности на додиализных стадиях ХБП. Публикаций, посвященных особенностям гестации у женщин, находящихся на ЗПТ, крайне мало.

Очевидно, внедрение диализа произвело революцию в ведении пациентов с терминальной стадией заболеваний почек, однако, этот метод не позволяет полностью восстановить и восполнить многие нормальные физиологические процессы, в том числе и репродуктивную функцию. Несмотря на многочисленные достижения, беременность у женщины, находящейся на диализе, остается редким событием и сопряжена с высоким риском. В настоящее время признано, что все формы ранней ХБП связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов беременности, и это справедливо даже для «тривиальных» состояний, таких как нефролитиаз в анамнезе, предшествующее острое повреждение почек или ХБП 1 стадии [8, 9].

По данным систематического обзора 2011 года, частота неблагоприятных материнских событий у пациенток с ХБП составила 11,5 %, что более, чем в 5 раз выше, нежели у здоровых женщин (2 %) [1, 2]. Реальная же частота осложнений беременности у женщин с ХБП может существенно недооцениваться [1]. По мере ухудшения функции почек частота этих осложнений растет. В 1950 году перинатальная смертность в группе пациенток с креатинином сыворотки 132,5–265 мкмоль/л составляла 58 %, а при креатинине >265 мкмоль/л — 100 %, к 1980 году данный показатель снизился до 10 и 53 %, соответственно. По данным 1985–2007 гг., у женщин с сывороточным креатинином 125–180 мкмоль/л перинатальная смертность составляла 5 %, стойкая потеря почечной функции в послеродовом периоде более чем на 25 % от исходной — 20 %, частота развития ТХПН через год после родов — 2 %. При повышении уровня содержания креатинина в плазме крови >180 мкмоль/л эти показатели увеличивались до 10, 50 и 35 %, соответственно [10].

Таким образом, ведение беременности у пациенток, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, представляет актуальную проблему современной медицины, нефрологический взгляд на которую описан в следующем клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 23 года. Уроженка Таджикистана. Беременность I.

При поступлении на момент госпитализации в нефрологическое отделение Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в ноябре 2021 года, будучи беременной, предъявляла жалобы на выраженную слабость.

Из анамнеза стало известно, что в июне 2018 года впервые на фоне полного благополучия появились жалобы на жидкий стул до 10 раз в сутки без патологических примесей, а также неспецифическую разлитую неинтенсивную боль в животе. Обратилась к терапевту по месту жительства. В ходе обследования выявлены лабораторные изменения: анемия легкой степени тяжести (гемоглобин (Hb) 98–103 г/л), гиперотемия (мочевина 13,7–14 ммоль/л, креатинин 297–308 мкмоль/л), снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) до 15,9 мл/мин, СКФ (проба Реберга) — 12 мл/мин, гиперурикемия (384 мкмоль/л), протеинурия (ПУ) в разовой порции мочи 300 мг/л, микрогематурия, нефросклероз (правая почка — 70*37 мм, толщина паренхимы — 11 мм, левая почка — 69*41 мм, толщина паренхимы — 11 мм), кисты почек, что убедительно говорило в пользу наличия хронической патологии почек и являлось критерием установления диагноза ХБП. В ходе обследования был проведен дифференциальный диагноз с первичными и вторичными гломерулопатиями, аномалиями развития мочевыделительной системы. Наличие нефросклероза являлось противопоказанием к проведению ренобиопсии [11], затруднило верификацию истинной причины ТХПН в данном наблюдении.

Учитывая превалирование в клинической картине жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, пациентка находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении. В ходе проведения эндоскопического обследования обнаружены патогномичные признаки воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). Морфологическое исследование биоптата подтвердило язвенный колит. Была начата базисная терапия месалазином. В ходе последующего стационарного лечения и обследования в нефрологическом отделении были получены результаты, эквивалентные вышеперечисленным. После выписки пациентка состояла на динамическом наблюдении в центре ВЗК и кабинете ХБП Сургутской окружной клинической больницы. Стоит отметить, что медицинская документация этого периода была представлена не в полном объеме.

Настоящая беременность наступила в августе 2021 года. Полноценная предгравидарная подготовка не проводилась. Первая явка в женскую консультацию была своевременна.

При объективном обследовании обращали на себя внимание: рост — 153 см, вес — 35 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 14,9 кг/м², на коже нижних конечностей регистрировались участки гиперкератоза (ихтиоз), диурез

со слов пациентки был сохранным (1500-2500 мл в сутки). Артериальное давление весь период наблюдения соответствовало нормальным показателям и не требовало медикаментозной коррекции.

При обследовании во время госпитализации в профильное отделение по поводу впервые зарегистрированной беременности и наличия сопутствующей соматической патологии (ВЗК) в сентябре-октябре 2021 года в сроке гестации 4-8 недель нельзя было не отметить отрицательную динамику лабораторных показателей, отражающую тяжесть состояния: Нв — 80-100 г/л; сывороточное железо (Fe) — 5,3 мкмоль/л; общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) — 46 мкмоль/л; коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) — 11,5%; креатинин — 305-415 мкмоль/л; мочевины — 13-17 ммоль/л; СКФ (проба Реберга) — 12 мл/мин; витамин Д — 13 нг/мл, паратиреоидный гормон (ПТГ) 608 нг/мл, кальций, скорректированный на альбумин — 1,18 ммоль/л, фосфор 1,47-1,93 ммоль/л. Коррекция анемии проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению анемии при хронической болезни почек, учитывая параметры обмена железа, показатели гемограммы. С целью восполнения дефицита железа пациентка получала железа карбоксималтозат. При нормализации депо железа к терапии был добавлен стимулятор эритропоэза — альфа-1-эритропоэтин. По рекомендации акушер-гинеколога женщина получала ацетилсалициловую кислоту и магния гидроксид, начиная с 12 недели гестации.

Очевидно, что наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии, сопутствующих заболеваний было сопряжено с высоким риском развития осложнений как для матери, так и для плода, и, согласно приказу Минздрава России от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», данные показатели являлись абсолютным показанием и основанием для прерывания настоящей беременности. В вышеупомянутом приказе отмечается, что для прерывания беременности наличие ХПН любой этиологии с уровнем креатинина крови до зачатия выше 200 мкмоль/л или с прогрессирующим нарастанием креатинина крови в любой срок гестации — это прямое показание к прерыванию беременности, что было утверждено в ходе проведения междисциплинарного консилиума. Кроме того, посредством дистанционных телемедицинских технологий пациентка была консультирована специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова». Было рекомендовано прерывание беременности по медицинским показаниям с дальнейшим началом ЗПТ. В случае отказа от прерывания беременности необходимо инициировать ЗПТ не менее 20 час в неделю. Метод выбора — программный гемодиализ. Однако, ситуация осложнялась не только отказом пациентки от прерывания беременности, но и отказом от начала ЗПТ, что, безусловно, усугубляло

клиническую ситуацию. 06.11.2021 года пациентка выразила отказ от прерывания беременности, начала ЗПТ и продолжения стационарного лечения.

Следующая госпитализация в нефрологическое отделение состоялась спустя месяц в сроке гестации более 12 недель с целью дообследования, определения тактики ведения и возможности пролонгации настоящей беременности, решения вопроса о начале ЗПТ. По результатам обследования было отмечено прогрессирование системных осложнений тХПН: анемии (Нв — 98-77 г/л), гиперазотемии (креатинин — 380-449 мкмоль/л; мочевины — 18-24 ммоль/л), метаболического ацидоза (рН крови — 7,2); гиперпаратиреоза (ПТГ — 193 нг/мл); СКФ (проба Реберга) — 11,3 мл/мин, протеинурии (ПУ 1,95 г/с). В очередной раз был проведен мультидисциплинарный консилиум, а также дистанционная консультация посредством телемедицины с ведущими специалистами и учреждениями, занимающимися оказанием экспертной помощи подобной категории пациенток (ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Центр помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы» (профессор, д.м.н. Козловская Н.Л.), Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского округа-Югры «Окружная клиническая больница» (к.м.н. Пьянкина О.В.). Учитывая отказ от прерывания беременности и согласие на начало ЗПТ, 15 декабря 2021 года в сроке гестации 19 недель был начат программный гемодиализ через перманентный диализный катетер внутренней яремной вены. Бикарбонатный диализ с ультрафильтрацией до 0,05-0,1-0,2 л (диализатор Elisio 13M) проводился 6 раз в неделю по 2-3 ч., междиализная прибавка веса составляла 0,04-0,12-0,6 кг. Проводилась еженедельная коррекция «сухого веса» с учетом артериального давления, наличия отеков, срока гестации, веса плода и объема околоплодных вод. Достижение целевых значений уровня мочевины крови позволили сократить продолжительность сеансов гемодиализа до 2-3 часов ежедневно. 28 декабря 2021 года была сформирована артериовенозная (АВ) фистула нижней трети левого предплечья. В декабре 2021 года во время стационарного лечения в сроке гестации 17-19 недель женщина перенесла новую коронавирусную инфекцию Sars-CoV2 (НКВИ) легкой степени, противовирусная терапия не назначалась (рис. 1). Весь период гестации сопровождался регулярными госпитализациями, обследованием и лечением в нефрологическом отделении многопрофильного стационара.

12 мая 2022 года пациентке проведены срочные роды путем кесарева сечения по Штарку в сроке гестации 37 недель и 3 дня в Бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства». Вес плода составил 2980 гр, по шкале Апгар — 8-9 баллов. При динамическом наблюдении спустя 10 месяцев после рождения мальчик растет и развивается, согласно возрасту и полу.

	2018 июн	2018 август	2018 сентябрь, гастроэнтерол. отделение	2018 сентябрь, нефролог. отделение	2021 август	2020-2021 сентябрь, октябрь, гастроэнтерол. отделение	2021, Ноябрь- декабрь, нефролог. отделение
	Диарея, боль в животе						
Нв, г/л		98-103				80-100 Fe 5,3, ОЖСС 46, %НТЖ 11,5	98-77 НКВИ
Креатинин, ммоль/л		297- 308	ЯК, тотальное поражение	Нефросклероз с исходом в ХБПС5		305-365-415	380-449
Мочевина, ммоль/л		13-14			Наблюдение нефролога кабинета ХБП	13-16-17	18-24
Общий белок, г/л		84				86	81-73
Мочевая кислота, мкмоль/л		384				388	306
pH крови							7,2
ПТГ, нг/мл						641-208	193
pСКФ CKD-EPI КК Реберга, мл/м		15				17-12	11,3
Витамин Д, нг/мл						13	23
Кальций корр., ммоль/л						1,18	2,2
Фосфор, ммоль/л						1,47-1,77-1,93	1,75
ПУ		300 мг/л				150 мг/с	430 мг/л-1,95 г/с -0,13 г/с
УЗИ почек	нефросклероз (ПП 70*37 мм, ТП 11мм, ЛП 69*41 мм, ТП 11 мм), кисты почек		Месалазин 500 мг по 2 т. 3 раза в день, кетостерил, ферротерапия, эпозтин альфа 2500 МЕ п/к 3 р. в неделю, альфакальцидол 0,25 мкг/с, р-р натрия хлорида 0,9%, гемотрансфузия эр.массы, энтеральная смесь, ацетилсалициловая кислота+магния гидроксид, фолиевая кислота, НМГ				

Рисунок 1. Анамнез пациентки М., 23 года

	2018 june	2018 august	2018 september, gastroenterology department	2018 2018 september, nephrology department	2021 august	2021 september, october, gastroenterology department	2021, november- december, nephrology department
	Diarrhea, abdominal pain						
Нв		98-103				80-100 Fe 5,3, TIBC 46, %TS 11,5	98-77 Sars-CoV2
Creatinine		297- 308	Ulcerative colitis, total defeat	CKDC5		305-365-415	380-449
Urea		13-14			Observation of the nephrologist of the office of CKD	13-16-17	18-24
Total protein		84				86	81-73
Uric acid		384				388	306
pH							7,2
PTG						641-208	193
GFR CKD-EPI GFR Reberg		15				17-12	11,3
Vitamin D						13	23
Calcium.						1,18	2,2
Phosphorus						1,47-1,77-1,93	1,75
PU		300 mg/l				150 mg/d	430 mg/l-1,95 g/d -0,13 g/d
Ultrasound of the kidney	RN 70*37 mm, PT 11 mm, LN 69*41 mm, PT 11 mm)		Mesalazine 500 mg 2 t. 3 times a day, ketosteril, ferrotherapy, epoetin alpha 2500 IU p / k 3 r / week, alfacalcidol 0.25 mcg/ s, sodium chloride 0.9%, hemotransfusion er.mass, enteral mixture, acetylsalicylic acid+magnesium hydroxide, folic acid, NMH				

Figure 1. Anamnesis of patient M., 23 years old

После оперативного родоразрешения пациентка находилась на стационарном лечении в нефрологическом отделении, где было продолжено проведение сеансов гемодиализа 3 раза в неделю по 2-4 часа. Женщина внесена в лист ожидания для проведения трансплантации почки.

Клинический диагноз пациентки:
Основной диагноз: Нефропатия неясного генеза с исходом в ХБП С5Д А2. Программный гемодиализ с 15.12.2021 г. Сосудистый доступ: АВ-фистула нижней трети левого предплечья от 28.12.2021 г.

Осложнения основного заболевания: Минерально-костные нарушения (МКН) ХБП: гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина Д. Вторичная гиперурикемия. Анемия смешанного генеза (железодефицитная, анемия хронических заболеваний), средней степени тяжести. Метаболический ацидоз.

Сопутствующий диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение, неполная клиническая ремиссия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*-ассоциированная, клиническая ремиссия. Дефицит массы тела. Легкая белково-энергетическая недостаточность. Приобретенный ихтиоз, ремиссия. Кисты почек. Коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован (полимеразная цепная реакция положительная от 17.12.2021), легкое течение, реконвалесцент. Бессимптомная бактериурия. Вторичный функциональный уретерогидронефроз.

I срочные оперативные роды в 37 недель +3 дня. Лапаротомия по Джоелу-Коухену. Кесарево сечение по Штарку 12.05.2022.

Обсуждение

В современной литературе имеются немногочисленные случаи описания гестации, сопряженной с проведением ЗПТ. В исследовании И.Г. Никольской и соавт. 2011-2017 гг. представлены данные об осложнениях и исходах беременности у 311 женщин с различными стадиями ХБП. Однако среди этой большой когорты женщин только по 7 и 6 пациенток имели ХБП 4 и 5 стадии, соответственно (4%). В аналогичном исследовании китайских авторов, проанализировавших особенности течения и исходы беременности у 293 пациенток с ХБП, всего у 5 была диагностирована 4-я стадия [12]. Стоит отметить, что в городе Сургуте ранее не было опыта ведения подобных пациенток, поэтому данное клиническое наблюдение представляло особый интерес для специалистов различных медицинских направлений региона.

Очевидно, что для введения в ЗПТ у описываемой нами женщины были все показания. Оптимальным методом ЗПТ был признан гемодиализ. Однако, выбор метода ЗПТ во время беременности носит дискуссионный характер. Существуют данные «Pro» и «Contra» как в пользу гемодиализа, так и в пользу перитонеального диализа (табл.1). Положение о как можно более раннем начале ЗПТ до беременности или в первом ее триместре остается неоспоримым во всех существующих на данный момент работах, посвященных данному вопросу [13, 14]. Интенсификация гемодиализа улучшает исходы гестации (лучшие результаты для плода дости-

гаются при графике гемодиализа 24-28 часов в неделю [15] или 24-36 часов в неделю) [16]. Также возможно рассмотрение альтернативных стратегий (добавление интермиттирующего гемодиализа к перитонеальному диализу [17] и переход с перитонеального диализа на гемодиализ во втором триместре [18]). Однако, даже имея положительные результаты как в использовании гемодиализа, так и в использовании перитонеального диализа, идеальный вариант ЗПТ у беременных, возможно, никогда не будет определен [19].

Таблица 1. Выбор метода ЗПТ во время беременности: плюсы и минусы [2, 3, 6, 7]

Гемодиализ	
Плюсы	Минусы
• Меньше ограничений в питании, • Меньшее ограничение воды • Меньшая нагрузка при использовании техники	• Худший метаболический контроль (интермиттирующий диализ) • Повышает риск нестабильности гемодинамики • Необходимость гипокоагуляции • Более низкая независимость
Перитонеальный диализ	
Плюсы	Минусы
• Лучший метаболический контроль • (непрерывный диализ) • Меньший риск развития дестабилизации гемодинамики • Более высокая степень независимости • Отсутствие необходимости в антикоагулянтах • Сохранение резидуальной функции почек	• Более высокий риск инфекционных осложнений [¥] • Более высокий риск неинфекционных осложнений [¤] • Больше трудностей с управлением объемом • Более высокий % самопроизвольного прерывания беременности и меньший % наступления самопроизвольных родов • Увеличение частоты обменов [†]

Примечания: ¥ — перитонит/катетер-ассоциированная инфекция/ инфекция выходного отверстия; ¤ — дисфункция катетера для перитонеального диализа, вызванная обструкцией/смещением или связанная с этим боль; † — увеличение объема недопустимо, особенно в последнем триместре

Table 1. Hemodialysis and peritoneal dialysis pros and cons during pregnancy [2, 3, 6, 7]

Hemodialysis	
Pros	Cons
• Less dietary restrictions • Less water restriction • Less overload using the technique	• Worse metabolic control (intermittent dialysis) • Higher risk of hemodynamic instability • Need for hypocoagulation • Lower autonomy
Peritoneal dialysis	
Pros	Cons
• Better metabolic control (continuous dialysis) • Lower risk of hemodynamic instability • Higher degree of autonomy • No need for anticoagulation • Preserving residual kidney function	• Higher risk of infectious complications [¥] • Higher risk of non-infectious complications [¤] • More difficulty managing volume • Higher % of intrauterine growth restriction • Increase in the frequency of exchanges [†]

Примечания: ¥ — peritonitis/peritoneal dialysis catheter tunnel infection/outlet orifice infection; ¤ — peritoneal dialysis catheter dysfunction caused by obstruction/shifting or associated pain; † — volume increase is not tolerated, especially in the last trimester

В описанном наблюдении стоит обратить внимание, что введение в гемодиализ было произведено в начале беременности с соблюдением принципов интенсификации гемодиализа, при этом отмечалась удовлетворительная приверженность пациентки к лечению, ее хорошее самочувствие весь период гестации. Общая прибавка веса составила 10 кг, гемодинамика была стабильной на всем протяжении динамического наблюдения, отсутствовали признаки страдания плода, проводилась адекватная коррекция анемии, МКН-ХБП, интенсивное акушерское наблюдение. Сопутствующие заболевания находились в ремиссии на фоне поддерживающей базисной терапии.

В то же время, отсутствие полноценной предгравидарной подготовки, наличие функционального уретерогидронефроза в сроке гестации 26-27 недель (расширение чашечек до 15-17 мм, лоханки до 18×24×27 мм, мочеточника в верхней трети до 6 мм) (дренирование не проводили), перенесенная НКВИ в 15-16 недель беременности, неоднократно регистрируемая бессимптомная бактериурия во время гестации, с целью санации которой пациентка получала антибактериальную терапию с учетом полученного результата бактериологического исследования мочи с определением антибиотикочувствительности (амоксциллин и клавулановая кислота, фосфомицин, цефтриаксон), сопутствующая патология (язвенный колит, язвенная болезнь желудка, ихтиоз), исходно имеющаяся кахексия, помимо декомпенсированной экстрагенитальной патологии (тХПН), безусловно, могли предопределить неблагоприятные исходы как для матери, так и для плода.

Известно, что беременность при ХБП относят к категории высокого риска перинатальных осложнений, однако, исходы таких беременностей в последнее время демонстрируют неплохие результаты. Благоприятный исход гестации возможен при условии всесторонней оценки рисков, планирования беременности, тщательного наблюдения по индивидуальному протоколу с динамической оценкой ключевых показателей гомеостаза, профилактики и лечением осложнений [20-22]. Именно слаженная, высокопрофессиональная работа мультидисциплинарной команды (нефрологи, акушеры-гинекологи, реаниматологи, гастроэнтерологи, инфекционисты, урологи, врачи функциональной диагностики), ведущей женщину на протяжении всей беременности, определили успешный исход настоящей гестации.

Для улучшения прогноза и предотвращения быстрого прогрессирования ХБП рекомендовано тщательное послеродовое наблюдение [20-22], которое стоит осуществлять у пациенток с заболеваниями почек.

Выводы

Высокая коморбидность пациентки определила необходимость комплексной терапии и междисциплинарного подхода, что было реализовано с первых дней наблюдения женщины. Высокопрофессиональная работа команды специалистов (нефрологи, реаниматологи, акушеры-гинекологи, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи функциональной диагностики, урологи и др.)

привела к успешному исходу настоящего наблюдения. Очевидно, что у беременных пациенток с ХБП регулярному динамическому контролю подвергаются основные функциональные показатели как самих женщин, так и плода. Относительно своевременное начало ЗПТ позволило добиться адекватной коррекции гиперазотемии, что, безусловно, привело к уменьшению эндогенной интоксикации, и, наряду со стратегиями, направленными на пролонгирование и сохранение беременности, обеспечило стабильное течение настоящей беременности и ее успешное завершение. В настоящее время мы можем утверждать, что успешное вынашивание беременности у женщин с терминальной почечной недостаточностью является не мифом, а самой настоящей реальностью.

Вклад авторов:

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

Вишняк Д.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, создание графического материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Каримова А.Х.: формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Кулай Ю.А.: формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Чернобай М.В.: формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, создание графического материала, окончательное утверждение рукописи для публикации

Кофеева В.Р.: формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Хайруллина Г.М.: формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Муллаярова Э.Т.: формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Исаева А.Г.: формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Authors' contribution:

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

Vishnyak D.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, writing an article, creating graphic material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Karimova A.H.: formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of data, final approval of the manuscript for publication

Kulai Yu.A.: formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of data, final approval of the manuscript for publication

Chernobai M.V.: formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, writing an article, creating graphic material, final approval of the manuscript for publication

Kofeeva V.R.: formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of data, final approval of the manuscript for publication

Khairullina G.M.: formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of data, final approval of the manuscript for publication

E.T. Mullayarova: formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of data, final approval of the manuscript for publication

Isaeva A.G.: formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of data, final approval of the manuscript for publication

Список литературы/ References:

1. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А. и др. Особенности ведения беременности у пациентки с хронической болезнью почек 4 стадии. *Нефрология*. 2019; 23(2): 109-116. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-109-116>
2. Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Yu.V., Demyanova K.A. et al. Features of pregnancy of a patient with a chronic kidney stage. *Nephrology*. 2019; 23(2): 109-116. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-109-116> [in Russian].
3. Piccoli GB, Attini R, Vasario E et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 May; 5(5): 844-55. doi: 10.2215/CJN.07911109.
4. Confortini P, Galanti G., Ancona G. et al. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1971; 8: 74-80.
5. Oliverio AL, Hladunewich MA. End-Stage Kidney Disease and Dialysis in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Nov; 27(6): 477-485. doi: 10.1053/j.ackd.2020.06.001. PMID: 33328064; PMCID: PMC7781109.
6. Shaw J, Katopodis C, Hladunewich MA, et al. Changing dialysis modality during pregnancy: a case report. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2018; 38(6): 456-458. doi: 10.3747/pdi.2018.00054. PMID: 30413638.
7. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014; 9(1): 143-149. doi: 10.2215/CJN.03560413. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24235285; PMCID: PMC3878697.
8. Manisco G, Poti' M, Maggiulli G, et al. Pregnancy in end-stage renal disease patients on dialysis: how to achieve a successful deliver. *Clin Kidney J*. 2015; 8(3): 293-299. doi: 10.1093/ckj/sfv016. Epub 2015 Mar 19. PMID: 26034591; PMCID: PMC4440463.
9. Cabiddu G, Mannucci C, Fois A, et al. Pre-eclampsia is a valuable opportunity to diagnose chronic kidney disease: a multicentre study. *Nephrology. Dialysis. Transplantation*. 2021; 37(8):1488-1498. doi: 10.1093/ndt/gfab225. PMID: 34338783; PMCID: PMC9317168.
10. Tangren J.S., Wan Md Adnan W.A.H., Powe C.E., et al. Risk of Preeclampsia and Pregnancy Complications in Women with a History of Acute Kidney Injury. *Hypertension*. 2018; 72: 451-459. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11161
11. Ribeiro CI, Silva N. Pregnancy and dialysis. *J Bras Nefrol*. 2020 Jul-Sep; 42(3): 349-356. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0028. PMID: 32776086; PMCID: PMC7657054.
12. Шилов Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, 2019; 856 с.
13. Shilov E.M., Smirnova A.V., Kozlovskaya N.L. Nephrology. Clinical recommendations. GEOTAR-Media, 2019; 856 p [in Russian].
14. Никольская И.Г., Новикова С.В., Баринаева И.В. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12(5):21-30.
15. Nikolskaya I.G., Novikova S.V., Barinova I.V. Chronic kidney disease and pregnancy: etiology, pathogenesis, classification, clinical picture, perinatal complications. *Russian Obstetrician-Gynecologist Bulletin*. 2012; 12(5): 21-30 [in Russian].
16. He Y, Liu J, Cai Q et al. The pregnancy outcomes in patients with stage 3-4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function. *J Nephrol* 2018 Dec; 31(6): 953- 960. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0509-z>. Epub 2018 Jul 19
17. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, et al. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18(4): 276-284. doi: 10.1111/nep.12044. PMID: 23441694.
18. Shah S, Christianson AL, Meganathan K et al. Differences and factors associated with pregnancy in ESKD. Patients on dialysis in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019.
19. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 401. doi: 10.1186/s12882-019-1560-2. PMID: 31672135; PMCID: PMC6822421.
20. Villa G, Montagna G, Segagni S. La gravidanza in dialisi cronica: esperienza personale e revisione della letteratura [Pregnancy in chronic dialysis. A case report and a review of the literature]. *G Ital Nefrol*. 2007; 24(2): 132-40. Italian. PMID: 17458828.
21. Haase M, Morgera S, Bamberg CH, et al. A Systematic approach to managing pregnant dialysis patients—the importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(11): 2537-42. doi: 10.1093/ndt/gfi044. Epub 2005 Aug 22. PMID: 16115858.
22. Ribeiro CI, Silva N. Pregnancy and dialysis. *J Bras Nefrol*. 2020 Jul-Sep; 42(3):349-356. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0028. PMID: 32776086; PMCID: PMC7657054
23. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Рыбакова О.Б. и др. Успешная беременность у пациентки на программном гемодиализе, ожидающей трансплантацию почки. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(7): 599-604. DOI 10.18786/2072-0505-2017-45-7-599-604
24. Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G., Rybakova O.B. et al. Successful pregnancy in a patient on programmed hemodialysis awaiting kidney transplantation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(7): 599-604. DOI 10.18786/2072-0505-2017-45-7-599-604 [in Russian].
25. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Козловская Н.Л. и др. Беременность при хронической болезни почек. Планирование гестации и оздоровления в схемах и алгоритмах. *Медиабюро Статус Презенс*, 2022: 188 с.
26. Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Kozlovskaya N.L. et al. Pregnancy with chronic kidney disease. Planning of gestation and recovery in schemes and algorithms. *Media Bureau Status Presence*, 2022: 188 p. [in Russian].
27. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. *Альманах клинической медицины*. 2015; (37): 52-69.
28. Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Novikova S.V. Complications and outcomes of pregnancy in chronic renal failure. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; (37): 52-69. [in Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-302-311

УДК 616.155.294-036-07

EDN: RWVPDX



М.М. Ребровская*¹, А.А. Климовская², Е.В. Ефремова¹,
Н.С. Шаповал¹, О.Н. Сигитова³

¹ — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновск, Россия

² — ГУЗ городская поликлиника № 1 имени С.М. Кирова, Ульяновск, Россия

³ — ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

ФЕНОМЕН ЛОЖНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

М.М. Rebrovskaya*¹, А.А. Klimovskaya², Е.В. Efremova¹,
N.S. Shapoval¹, O.N. Sigitova³

¹ — Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk, Russia

² — City polyclinic № 1 named after S.M. Kirov, Ulyanovsk, Russia

³ — Kazan State Medical University, Kazan, Russia

False Thrombocytopenia Phenomenon. Algorithm for Diagnostic Problem Solution and Description of Clinical Case

Резюме

Лабораторные методы исследования активно применяются клиницистами для уточнения и установления диагноза, но часто возникают случаи, которые сбивают с толку практикующих врачей и заставляют проводить широкий дифференциально-диагностический поиск. Выявление тромбоцитопении в общем анализе крови требует тщательного обследования пациента, соотношения результатов анализа с клинико-анамнестическими данными и критического отношения к лабораторным показателям. Одним из ложных диагностических феноменов, затрудняющих правильную интерпретацию снижения числа тромбоцитов, является псевдотромбоцитопения, ассоциированная с применением консерванта этилендиаминтетрауксусной кислоты. В данной статье представлен клинический случай пациентки с ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопенией, до выявления которой были проведены полный сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, дополнительные методы обследования, изучен обширный дифференциально-диагностический ряд.

Ключевые слова: этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА, тромбоцитопения, псевдотромбоцитопения, ложная тромбоцитопения, лабораторный феномен, дифференциальная диагностика

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 27.03.2023 г.

Принята к публикации 05.07.2023 г.

Для цитирования: Ребровская М.М., Климовская А.А., Ефремова Е.В. и др. ФЕНОМЕН ЛОЖНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 302-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-302-311. EDN: RWVPDX

*Контакты: Мария Михайловна Ребровская, e-mail: rebrovskayamary@mail.ru

*Contacts: Mariya M. Rebrovskaya, e-mail: rebrovskayamary@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5166-758X>

Abstract

Medical practitioners often face the problem of false diagnostic phenomena. Laboratory research methods are actively used by clinicians to clarify and establish a diagnosis. But there often occur some cases that are confusing and force to carry out a wide differential diagnostic search. The detection of thrombocytopenia in the complete blood count requires careful examination of the patient, the ratio of the analysis results with clinical and anamnestic data and a critical relation to laboratory indicators. One such phenomenon is pseudothrombocytopenia associated with using of the preservative ethylenediaminetetraacetic acid in a complete blood count. This article presents a clinical case of patient with EDTA-associated pseudothrombocytopenia, before the detection of which a complete collecting of complaints and history, physical examination, additional survey methods were carried out, an extensive differential diagnostic series was studied.

Key words: *ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA, pseudothrombocytopenia, false thrombocytopenia, laboratory phenomenon, differential diagnosis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.03.2023

Accepted for publication on 05.07.2023

For citation: Rebrovskaya M.M., Klimovskaya A.A., Efremova E.V. et al. False Thrombocytopenia Phenomenon. Algorithm For Diagnostic Problem Solution And Description Of Clinical Case. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 302-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-302-311. EDN: RWVPDX

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, ПТП — псевдотромбоцитопения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

Актуальность

ЭДТА-зависимая, или ЭДТА-ассоциированная псевдотромбоцитопения — лабораторный феномен, при котором возникают диагностические ошибки, связанные прежде всего с обнаружением значительного снижения уровня тромбоцитов в крови. В зарубежной научной литературе чаще используется термин ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении (EDTA-induced pseudothrombocytopenia).

Первые упоминания о псевдотромбоцитопении, ассоциированной с ЭДТА, были сделаны в исследованиях M.J. Mant (1975г.) и R. Manthorpe (1981г.). Тогда это явление имело распространенность до 1,2% в популяции, но по мере появления новых клинических случаев, актуальность данной проблемы возросла. Продемонстрировано, что ЭДТА-зависимая ПТП более часто встречается среди госпитализированных пациентов, чем среди амбулаторных [2]. В 1991 г. N. Berkman с соавт. опубликовали работу по исследованию 18 пациентов с ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопенией, проходивших стационарное лечение, а также проанализировали 34 известных на тот момент случая, описанных в литературе. Авторы пришли к выводу, что данный феномен возникает у лиц с аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, патологией печени и атеросклерозом [8]. Современные источники предоставляют различные данные о ЭДТА-ассоциированной ПТП. В работе Папаян К.А. с соавт. показано, что данный феномен встречается в равной степени как у лиц с хроническими заболеваниями, так и в здоровой популяции. Распространенность составляет 1:1000, при этом ассоциация с кровотечениями и тромбозами отсутствует [1]. Данные Полякова А.С. с соавт. говорят о встречаемости ложной тромбоцитопении, ассоциированной с ЭДТА у обследованных здоровых лиц в 20% случаев и у пациентов с различными патологиями — в 50% [2],

что указывает на высокую частоту выявления ПТП в популяции. Повсеместное распространение автоматических гематологических анализаторов, где так необходима этилендиаминтетрауксусная кислота в качестве стабилизатора крови, привело к более редкому использованию ручного подсчета тромбоцитов в приготовленном мазке крови и, как следствие, к более частой регистрации ЭДТА ПТП [1].

Патогенез ЭДТА-зависимой ПТП мало изучен, но известно о наличии специфических антител, которые вызывают агрегацию тромбоцитов в пробирке с кровью при использовании ЭДТА. ЭДТА — консервант, широко применяемый в лабораторной диагностике для стабилизации венозной крови. Это вещество способно подавлять агрегацию тромбоцитов за счёт образования малодиссоциирующих комплексов с ионами кальция, что приводит к ослаблению взаимодействия кальция с рецепторами мембраны тромбоцитов и выключению его из процесса свёртывания крови [1].

Какова же роль ЭДТА при развитии ложной тромбоцитопении? В венозной крови под действием ЭДТА связываются ионы кальция, что вызывает диссоциацию двух субъединиц комплекса Pb/IIIa -гликопротеинового рецептора на мембране тромбоцитов. Таким образом, изменяется конформация рецептора и обнажается закрытый прежде эпитоп — участок, с которым и связываются специфические антитела. Следствием этого являются активация и агрегация тромбоцитов в пробирке с ЭДТА [1]. Кроме того, известны такие реакции под действием других консервантов-антикоагулянтов, таких как гепарин натрия, цитрат натрия [5]. И все же, имеющиеся исследования ложных тромбоцитопений в большей степени касаются использования ЭДТА. Механизм развития агрегации тромбоцитов под действием ЭДТА можно представить в виде схемы (рис. 1).

В настоящее время отсутствуют единые клинические рекомендации для установления диагноза ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении. Согласно данным литературы, для установления диагноза

ЭДТА-зависимой ложной тромбоцитопении можно выделить определенные критерии (таб. 1).
В качестве клинического примера приводится наше собственное клиническое наблюдение.

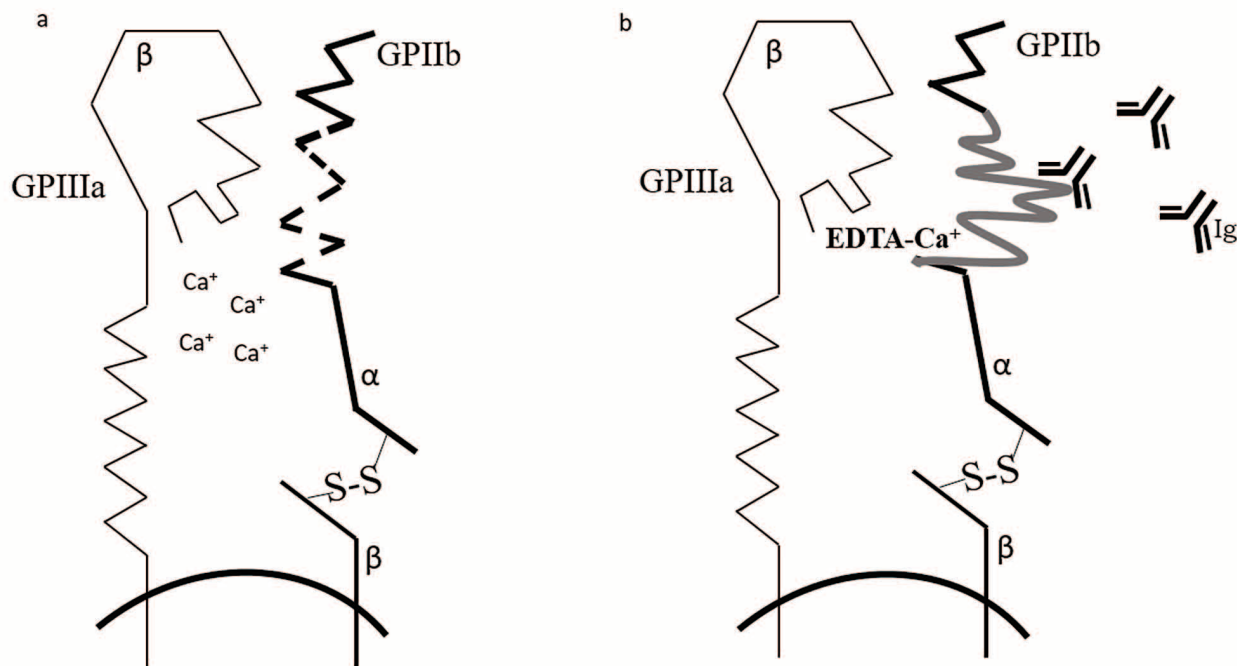


Рисунок 1. Строение рецептора GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцита, и его структура до реакции с ЭДТА (a) и изменение конформации участка белка под действием ЭДТА с обнажением ранее скрытого эпитопа, с которым связываются специфические антитела (b). ЭДТА, этилендиаминтетрауксусная кислота; Ca⁺, ионы кальция
Figure 1. The structure of the GP IIb/IIIa receptor on the platelet surface before reaction with EDTA (a) and the change in the conformation of the protein site by EDTA with the outcrop of a previously hidden epitope and specific antibodies bind with it (b). EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; Ca⁺, calcium ions

Таблица 1. Диагностические критерии ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении. ЭДТА, этилендиаминтетрауксусная кислота.

Диагностические критерии ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении	
Уровень тромбоцитов в общем анализе крови	<100×10 ⁹ /л
В пробах крови с консервантом ЭДТА при повторных анализах	Прогрессивное снижение количества тромбоцитов со временем
При подсчете количества тромбоцитов в мазке крови по Фонио	Нормальный уровень тромбоцитов
Проявления геморрагического синдрома	Отсутствуют
Показатели других форменных элементов, уровень гематокрита	В пределах нормы
Показатель среднего объема тромбоцитов	В пределах нормы

Table 1. Diagnostic criteria for EDTA-associated pseudotrombocytopenia. EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid

Diagnostic criteria for EDTA-associated pseudotrombocytopenia	
The number of platelets in the complete blood count	<100×10 ⁹ /L
In blood samples with using EDTA we find in repeated tests	Progressive platelet count reduction over time
When calculating the number of platelets in a blood smear according to Fonio	Normal platelet count
Manifestations of hemorrhagic syndrome	There are no any symptoms
Indicators of other formed blood elements, hematocrit level	In the normal range
The average volume of platelets	In the normal range

Описание клинического случая

Пациентка Н., 62 лет в рамках диспансерного наблюдения приглашена участковым терапевтом для проведения стандартного лабораторного и инструментального обследования (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404Н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации отдельных групп взрослого населения») в поликлинику по месту жительства. По результатам общего анализа венозной крови от 01.02.23 уровень тромбоцитов составил $41 \times 10^9/\text{л}$ (значения нормы находятся в пределах $180\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$) при нормальных значениях других клеток крови (эритроциты $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $8,4 \times 10^9/\text{л}$), а также значения гематокрита — 44,0 %. Пациентка направлена терапевтом к гематологу. До консультации гематолога пациентка самостоятельно обратилась в частную лабораторию для повторного забора крови: анализ крови из вены от 03.02.23 показал уровень тромбоцитов $17 \times 10^9/\text{л}$, лабораторией дан комментарий «проверено по мазку». Уровень других клеток крови, значение гематокрита также соответствовали норме.

Пациентка обратилась за вторым мнением в другое лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ), где получила консультацию врача-терапевта. При объективном осмотре врачом-терапевтом: общее состояние удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Телосложение правильное, повышенного питания. Антропометрические данные: рост 164 см, вес 75 кг, индекс массы тела (ИМТ) $27,89 \text{ кг}/\text{м}^2$, объем талии 86 см. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые, сыпи нет, данные за кожно-геморрагический синдром отсутствуют. Границы сердца не расширены. В легких при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в мин. Ритм сердца правильный, при аускультации тоны сердца ясные, шумы отсутствуют. Артериальное давление (АД) 125/80 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в минуту, пульс симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются, перкуторно не увеличены. Стул, мочеиспускание не нарушены. Неврологический статус: двигательная и чувствительная сферы в норме. При опросе установлено отсутствие у пациентки жалоб на носовые, десневые, а также другие видимые кровотечения. Из анамнеза: оперирована по поводу врожденного порока сердца — перевязка открытого артериального протока открытым доступом в возрасте 6 лет. Страдает артериальной гипертензией с 45 лет, в настоящее время АД контролируемое до целевых цифр (130/80 мм рт.ст.). Сахарный диабет 2 типа в течение 4 лет, принимает пероральную сахароснижающую терапию (метформин 1500 мг). Дважды перенесла подтвержденную новую коронавирусную инфекцию (в ноябре 2021 г., сентябре 2022 г.) легкой степени

тяжести. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (у отца артериальная гипертензия, два перенесенных инфаркта миокарда; у матери — артериальная гипертензия, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет 2 типа; у родной сестры — ранняя артериальная гипертензия), по онкологическим заболеваниям (низкодифференцированная аденокарцинома желудка у отца). Имеет высокую приверженность к терапии, постоянно принимает антигипертензивные препараты (эналаприл, индапамид), сахароснижающие (метформин), гиполипидемические (аторвастатин). Аллергологический анамнез отрицательный. Введение нового лекарственного препарата или коррекция дозы прежних не производились в течение года, последняя вакцинация была проведена полгода назад векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2.

В лаборатории ЛПУ, куда пациентка обратилась за получением второго мнения, были произведены забор крови из вены при помощи вакутейнера с использованием консерванта этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и забор капиллярной крови из пальца сухим стеклянным капилляром без применения консервантов. Были приготовлены мазки капиллярной крови для подсчета тромбоцитов по Фонио. Также венозная кровь была взята для определения Д-димера, показателей коагулограммы, биохимических показателей крови. Проведены контроль общего анализа мочи, кал на скрытую кровь, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек.

Полученные результаты (08.02.23): количество тромбоцитов венозной крови, взятой вакутейнером с применением консерванта ЭДТА с подсчетом в автоматическом анализаторе, $11 \times 10^9/\text{л}$. Отмечена явная тенденция к снижению тромбоцитов в анализах венозной крови в динамике (первый анализ — $41 \times 10^9/\text{л}$, второй анализ — $17 \times 10^9/\text{л}$, третий анализ — $11 \times 10^9/\text{л}$, частная лаборатория подтвердила использование ЭДТА в качестве консерванта для общего анализа крови), что является одним из критериев ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении (рис. 2).

При подсчете тромбоцитов по Фонио в мазке капиллярной крови уровень тромбоцитов составил $372 \times 10^9/\text{л}$.

Коагулограмма соответствовала норме: протромбиновое время 9,9 секунд (9,0–14,0), протромбиновый индекс 105,5 % (70,0–120,0), международное нормализованное отношение (МНО) 0,94 (0,80–1,20), активированное частичное тромбопластиновое время АЧТВ 23,9 секунд (22,0–34,0), фибриноген 3,9 г/л. Д-димер от 08.02.23 74,4 нг/мл. Гликированный гемоглобин составил 6,5 %. Креатинин сыворотки крови 76 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД EPI, 2021 72,4 мл/мин/1,73 м². Общий анализ мочи (08.02.23) без особенностей. Кал на скрытую кровь отрицательный.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек (08.02.23) выявлен жировой гепатоз и диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

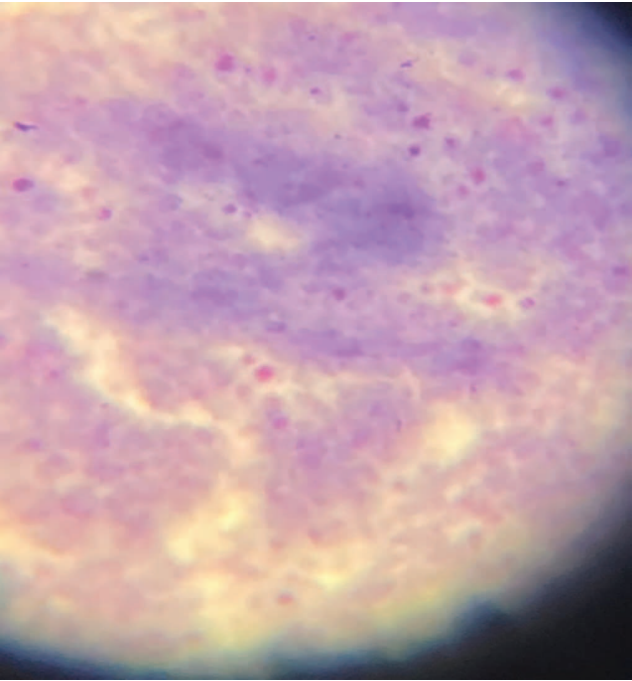


Рисунок 2. Картина венозной крови в пробирке в анализе (08.02.23) с применением ЭДТА Пациентки Н. Видны агрегированные тромбоциты, вступившие в реакцию с консервантом, в виде фиолетовых полос

Figure 2. Venous blood pattern in test tube (08.02.23) using EDTA of Patient N. Aggregated platelets reacted with preservative are visible as violet bands



Рисунок 3. Изменение количества тромбоцитов крови у пациентки в динамике, число внутри круга соответствует числу тромбоцитов $X \times 10^9/L$. ЭДТА, этилендиаминтетрауксусная кислота; поликлиника № 1 — лечебное учреждение по месту жительства; поликлиника № 2 — лечебное учреждение, куда обратилась пациентка Н. за вторым мнением

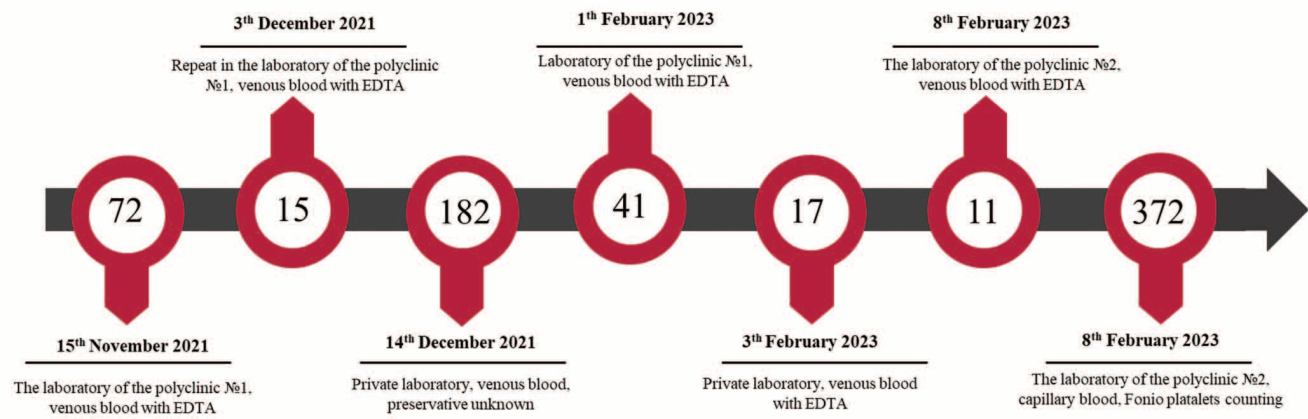


Figure 3. The changes in the patient’s blood platelet count over time, the number inside the circle corresponds to the number of platelets $X \times 10^9/L$. EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; polyclinic № 1 — a medical institution at the place of residence; polyclinic № 2 — is a medical institution where patient N. went for a second opinion

Для подтверждения диагностической гипотезы были проанализированы предыдущие результаты анализов пациентки. В 2021 году в поликлинике по месту жительства у пациентки также были выявлены низкие показатели количества тромбоцитов в общем анализе крови 15.11.21 ($72 \times 10^9/\text{л}$) с тенденцией к снижению при повторной сдаче анализа 03.12.21 ($15 \times 10^9/\text{л}$). Частная лаборатория выявила уровень тромбоцитов в пределах нормальных значений 14.12.21 ($182 \times 10^9/\text{л}$). Название консерванта, который применялся в то время в частной лаборатории, установить не удалось. После получения результата анализа, соответствующего норме, пациентка не обращалась более в лечебные учреждения по этому вопросу. Все данные о количестве тромбоцитов в динамике представлены с помощью временной шкалы (рис. 3).

На основании полученных данных, пациентке установлен клинический диагноз: Гипертоническая бо-

лезнь II стадии. Контролируемая АГ. Абдоминальное ожирение. Отягощенная наследственность по ССЗ. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,0\%$. Риск 3 (высокий). Целевое АД $<130 / <80$ мм рт. ст. Неалкогольная жировая болезнь печени (стадия фиброза требует уточнения). ЭДТА-ассоциированная псевдотромбоцитопения.

Диагноз ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении в дальнейшем был подтвержден гематологом.

Пациентке даны рекомендации контроля общего анализа крови с определением тромбоцитов в мазке по Фонио без ЭДТА в динамике через 3 месяца, контроль показателей коагулограммы, и уровня Д-димера через 6 месяцев.

Пациентка дала письменное согласие на публикацию данных.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика различных видов тромбоцитопении

Дифференциальная диагностика тромбоцитопении			
Группы заболеваний		Заболевание/состояние	Механизм развития
Истинные	Наследственные тромбоцитопении	Тромбастения Гланцмана; аномалия Мая-Хегглина; синдром Вискотта-Олдрича; синдром Бернара-Сулье; синдром «серых» тромбоцитов; анемия Фанкони; амегакариоцитемия врожденная	Мутации генов тромбоцитов, изменяющие их морфологию: микро- и макроформы (гигантские тромбоциты), изменение гранул тромбоцитов (клетки серого цвета из-за снижения а-гранул), а также лейкоцитарные включения
	Приобретенные иммунные тромбоцитопении	Первичная иммунная тромбоцитопения — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)	Выработка аутотромбоцитарных антител IgG против различных комплексов на поверхности тромбоцитов, преимущественно, против гликопротеина IIb/IIIa. Дисбаланс Т-клеточного иммунного звена
		Вторичные иммунные — на фоне заболеваний: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, лимфопролиферативные заболевания, лекарственно-индуцированная ТП, острый лейкоз, миелодиспластический синдром	Перекрестные патогенетические реакции — гетерогенность нарушений в различных звеньях иммунитета — нарушение иммунной регуляции и аутоагрессия как механизм развития основного заболевания с последующим формированием нескольких клонов аутоантител против тромбоцитов
	Приобретенные неиммунные тромбоцитопении	Тромбоцитопения потребления: ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица), гемолитико-уремический синдром, тромботические микроангиопатии на фоне заболеваний с поражением эндотелия — пороки сердца, атеросклероз сосудов, сахарный диабет	Образование внутрисосудистых тромбов, окклюзия сосудов, усиленная деструкция тромбоцитов
		Секвестрация тромбоцитов (болезнь Гоше, лимфомы, цирроз печени)	Усиление депонирования тромбоцитов в увеличенной селезенке на фоне портальной гипертензии (спленомегалия)
Ложные		Гемодилюция	У пациентов после массивных кровопотерь и инфузионной терапии средами, не содержащими тромбоциты
		Недостаточная продукция тромбоцитов: апластическая анемия, острые и хронические миело- и лимфопролиферативные заболевания, тромбоцитопения, индуцированная химио- и лучевой терапией.	При апластической анемии– из-за жировой инфильтрации в костном мозге; при остром лейкозе, хронических лимфо- и миелопролиферативных заболеваниях, метастазах в костный мозг — из-за подавления роста опухолевым субстратом; при миелодиспластическом синдроме — нарушение мегакариопоэза; при химио- или лучевой терапии, употреблении алкоголя — прямое токсическое действие на тромбоциты
		ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения	Образование агрегатов тромбоцитов в мазке крови под действием применяемого консерванта-антикоагулянта — ЭДТА

Table 2. Differential diagnostics of various thrombocytopenia types

The differential diagnostics of thrombocytopenia			
Group of disorders		Disease/condition	Mechanism of development
True pathology	Hereditary thrombocytopenia	Glantzman's thrombasthenia; the May-Hegglin anomaly; Wiskott-Aldrich syndrome; Bernard-Soulier syndrome; grey platelet syndrome; Fanconi anemia; congenital amegakaryocytopenia	Mutations of platelet genes that change their morphology: micro- and macroforms (giant platelets), changes in platelet granules (gray cells due to decrease in a-granules), as well as leukocyte inclusions
		Primary immune thrombocytopenia — idiopathic thrombocytopenic purpura (Verlhof's disease)	Production of autotrombocytic IgG antibodies against various complexes on the platelet surface, predominantly against glycoprotein IIb/IIIa. T-cell immune link imbalance
	Acquired immune thrombocytopenia	Secondary immune — against the background of diseases: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, chronic viral hepatitis, HIV, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, lymphoproliferative diseases, drug-induced TP, acute leukemia, myelodysplastic syndrome	Cross-pathogenetic reactions — heterogeneity of disorders in various immune units — immune dysregulation and autoaggression as a mechanism for the development of the underlying disease, followed by the formation of several clones of autoantibodies against platelets
		Consumption thrombocytopenia: DIC syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschkowitz's disease), hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathies against the background of diseases with endothelial damage — heart defects, vascular atherosclerosis, diabetes mellitus	Intravascular thrombus formation, vascular occlusion, enhanced platelet destruction
		Platelet sequestration (Gaucher's disease, lymphomas, cirrhosis)	Increased platelet deposition in enlarged spleen with portal hypertension (splenomegaly)
	Acquired not immune thrombocytopenia	Hemodilution	In patients after massive blood loss and infusion therapy with platelet-free media
		Insufficient platelet production: aplastic anemia, acute and chronic myelo- and lymphoproliferative diseases, thrombocytopenia induced by chemo- and radiation therapy.	In aplastic anemia — due to fat infiltration in the bone marrow; in acute leukemia, chronic lympho- and myeloproliferative diseases, metastases to the bone marrow — due to suppression of the growth by the tumor substrate; in myelodysplastic syndrome — megakaryocytopoiesis disorder; in chemo- or radiation therapy, alcohol consumption — direct toxic effect on platelets
		EDTA-dependent pseudotrombocytopenia	Formation of platelet aggregates in a blood smear under the action of a preservative anticoagulant — EDTA

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы выявления ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении. Диагностический поиск, обусловленный дважды полученными результатами тромбоцитопении с тенденцией к снижению, а также отсутствие проявлений геморрагического синдрома заставили задуматься о наличии у пациентки поражения тромбоцитарного звена гемостаза при нормальных плазменных факторах, за счет чего в клинике могло не быть кровотечений. Результаты коагулограммы не отличались от допустимых значений. Дифференциальный диагноз был проведен со следующими состояниями: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лекарственно-индуцированная, вакцин-индуцированная тромбоцитопении, тяжелые патологии печени, онкологические заболевания [9]. Диагностический поиск при тромбоцитопении представлен в виде таблицы (таб. 2).

Однако, данные анамнеза, клинического осмотра и результаты лабораторного и инструментального исследований не подтвердили гипотезы.

В ходе обследования у коморбидной пациентки (абдоминальное ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия) были выявлены признаки неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Имеются данные

о наличии спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с НАЖБП и сопутствующей артериальной гипертензией и ожирением, а также у пациентов с изолированной НАЖБП. При этом у пациентов отмечается повышение среднего объема тромбоцитов с уменьшением их числа в анализе крови вследствие агрегации [3]. К одной из причин ложного снижения уровня тромбоцитов в анализе крови у таких пациентов относится феномен ЭДТА-ассоциированной или ЭДТА-зависимой тромбоцитопении, которая и была подтверждена у нашей пациентки. G. Trindade с соавт. в 2021г. описали клиническое наблюдение ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении на фоне гепатолиенального шистосомоза Мансона [7]. Накопленные клинические данные позволяют предполагать важную роль патологии печени и селезенки в патогенезе развития ложного феномена ПТП.

В представленном клиническом наблюдении пациентка в анамнезе имела два эпизода подтвержденной новой коронавирусной инфекции. В исследованиях Американского общества клинической патологии (American Society for Clinical Pathology) была показана роль перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в развитии как преходящей ПТП (в течение трех недель у пациента с острой тяжелой

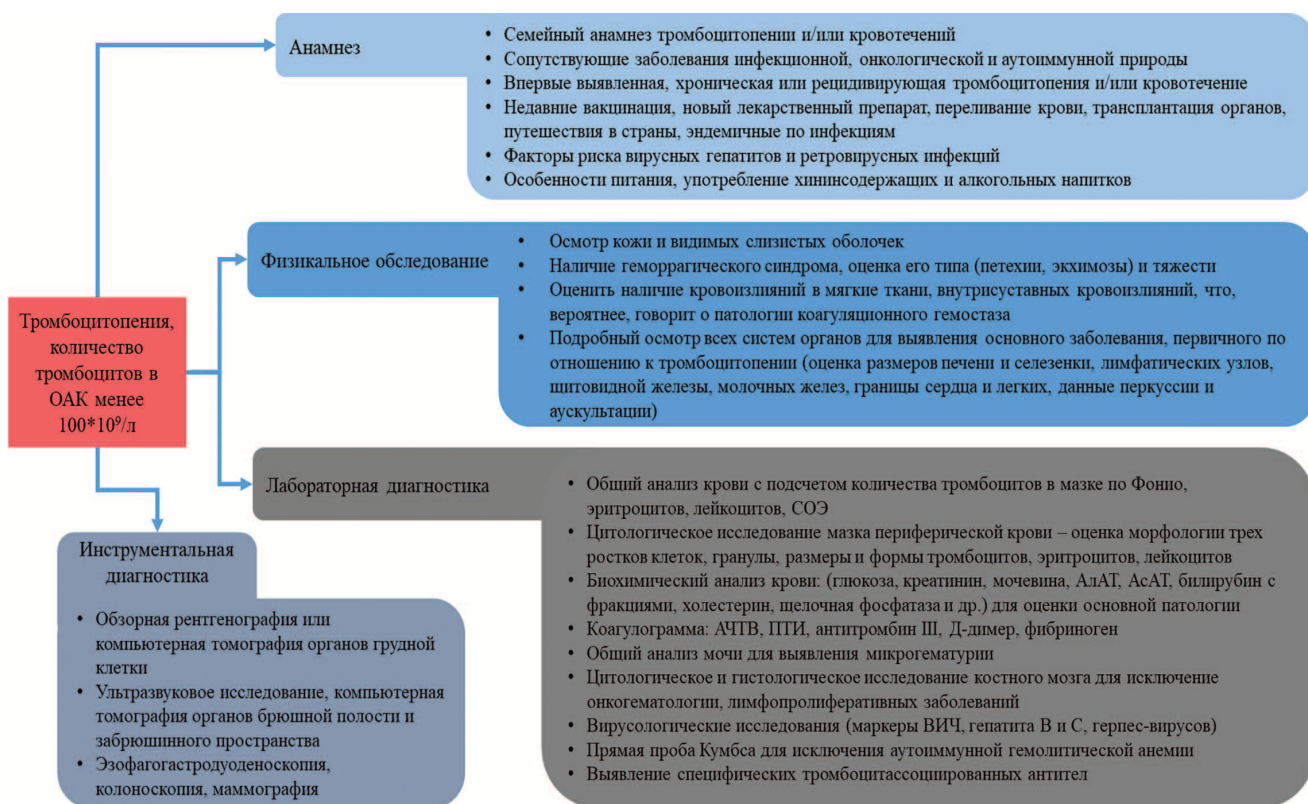


Рисунок 4. Тактика врача при обнаружении тромбоцитопении в общем анализе крови

Примечание: ОАК — общий анализ крови; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛат — аланинаминотрансфераза; АсАт — аспарагинаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

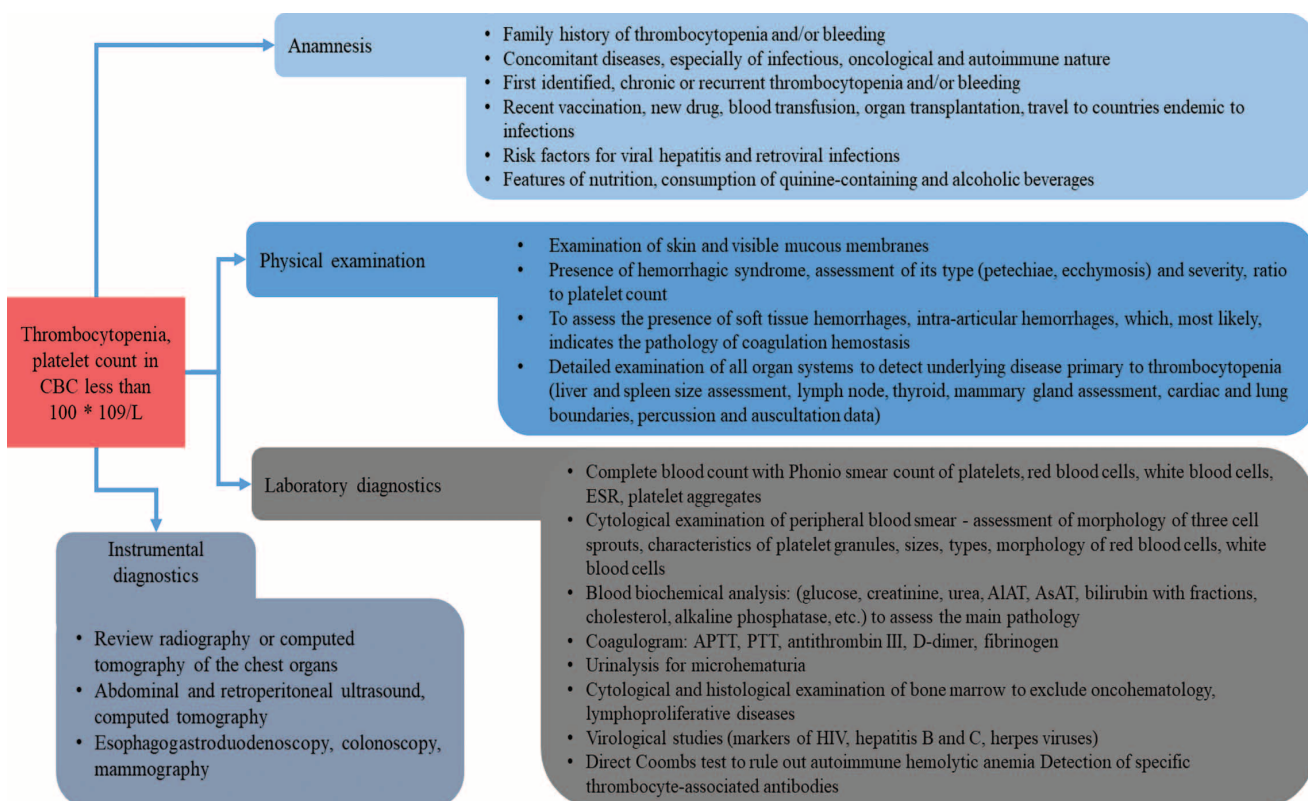


Figure 4. Physician tactics when thrombocytopenia is detected in a complete blood count

Note: CBC — complete blood count; ESR — erythrocyte sedimentation rate; АIAT — alanine aminotransferase; AsAT — asparagine aminotransferase; АРТТ — activated partial thromboplastin time; PTT — prothrombin index; HIV — human immunodeficiency virus

коронавирусной пневмонией), так и имевшейся в течение 9 месяцев после выздоровления 60-летнего пациента. У пациента весь период (9 месяцев) в крови сохранялись антитела к нуклеокапсиду и спайковому белку коронавируса, что позволило исследователям предположить связь ЭДТА с IgG и IgM к SARS-CoV2. Также допускается возможность развития феномена ЭДТА-псевдотромбоцитопении в результате сероконверсии во время масштабной вакцинации [6].

Таким образом, причины развития ЭДТА-зависимой ПТП у нашей пациентки могли быть различны, в том числе, неалкогольная жировая болезнь печени на фоне сахарного диабета или перенесенная коронавирусная инфекция.

В работе, посвященной связи ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении и генетической особенности — полиморфизма в гене рецептора тромбоцитов к фибриногену, показано отсутствие статистически значимых результатов о значении этого маркера из-за исследования ограниченной группы пациентов, что требует дальнейшего анализа. Авторы А.С. Поляков, Е.В. Гончарова сделали вывод, что обнаружение данного лабораторного феномена не должно рассматриваться как предиктор развития каких-либо заболеваний, но лица с выявленной псевдотромбоцитопенией данного генеза подлежат диспансерному наблюдению за показателями крови в динамике [2]. С другой стороны, данные авторов говорят о более высоком уровне смертности у пациентов, имеющих ЭДТА ПТП, а также о том, что данный феномен является независимым фактором риска развития онкологической патологии [10].

Интересное наблюдение описали М. Nagler с соавт., где показали, что у пациентов с ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопенией могут меняться гистограммы не только тромбоцитов, но и лейкоцитов. На клиническом примере пациентки с подозрением на острый лейкоз на фоне выраженной тромбоцитопении они показали активацию лимфоцитарных клеток в ответ на агрегацию тромбоцитов под действием ЭДТА. Автоматический анализатор может принимать скопления тромбоцитов за лейкоциты, что приводит к искажению данных общего анализа крови. Авторы призывают тщательно оценивать паттерны гистограмм лейкоцитов и тромбоцитов, что позволит установить ЭДТА-зависимую псевдотромбоцитопению и избежать ошибок в лечении [11].

Установить точный фактор развития заболевания на настоящий момент не представляется возможным, но целесообразен мониторинг за течением имеющихся хронических заболеваний — артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, а также динамический контроль за показателями крови.

Ниже приведена тактика врача при выявлении тромбоцитопении (рис. 4).

Заключение

Выявление низкого количества тромбоцитов в общем анализе крови требует проведения широкого дифференциально-диагностического поиска. Существует

большое количество патологий, которые сопровождаются истинной тромбоцитопенией. Лечебную тактику будет определять, в первую очередь, соответствие клинических проявлений полученным лабораторным данным, что является главным отличием истинной патологии от ложного феномена.

Представленный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы выявления лабораторных феноменов в условиях амбулаторного звена.

Необходимо информировать практикующих врачей, а также сотрудников лабораторий о распространенности ложных диагностических феноменов и дальнейшей тактике при их обнаружении. Оценка уровня тромбоцитов при помощи гематологических анализаторов является достаточно быстрым и дешевым методом исследования, но в то же время требует применения антикоагулянта [12]. Если в лаборатории используется консервант-антикоагулянт ЭДТА, целесообразно информировать специалистов о возможном выявлении зависимой от него тромбоцитопении и дальнейшей тактике. При получении низкого количества тромбоцитов в гематологическом анализаторе необходимо осуществлять подсчет тромбоцитов в мазке крови по Фонио, что является эталонным и к тому же доступным методом для диагностики этого состояния.

Для подтверждения лабораторных феноменов крайне важным является междисциплинарное взаимодействие клиницистов и врачей лабораторной диагностики (а при их отсутствии — лаборантов), обсуждение спорных диагностических случаев и совместное принятие решений.

Кроме того, в представленном клиническом случае правильный диагностический поиск определялся корректным сбором жалоб, анамнеза и физикальным осмотром пациентки, что позволило бы избежать тактических ошибок. Лабораторные и инструментальные методы диагностики нередко выдают артефакты, которые не укладываются в клиническую картину и анамнез, поэтому всегда должны критически оцениваться лечащим врачом. У данной пациентки предполагался серьезный гематологический диагноз, что не могло не отразиться на качестве жизни, привести к повышенной тревожности и депрессии до верификации лабораторного феномена.

Учитывая современную доступность медицинской информации и возможностей самостоятельного обследования и интерпретации пациентами полученных результатов, от клиницистов требуется постоянное повышение знаний не только о распространенных патологиях, но и о редких состояниях, в том числе, лабораторных феноменах.

Вклад авторов:

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

Ребровская М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5166-758X>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Климовская А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2399-991X>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Ефремова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Шаповал Н.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-3753>): обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Сигитова О.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>): обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Author Contribution:

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

Rebrovskaya M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5166-758X>): development of concept and design, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing of the article text, approval of the final version of the article before submission for publication

Klimovskaya A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2399-991X>): analysis and interpretation of data, writing of the article text, approval of the final version of the article before submission for publication

Efremova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): analysis and interpretation of the data, review of publications on the topic of the article, writing of the article text, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Shapoval N.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-3753>): review of publications on the topic of the article, writing of the article text, approval of the final version of the article before submitting for publication

Sigitova O.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>): review of publications on the subject of the article, writing of the article text, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Список литературы / References:

1. Папаян К.А., Цветкова Т.Г., Андреева Э.Ф. и др. Значение своевременной диагностики ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении в клинической практике. FORCIPE. 2018; 1(1): 4-8. doi:616-097:616.151.5:612.12:615.273.5:616.15-07:616.155.294.
Papayan K.A., Tsvetkova T.G., Andreeva E.F. et al. Significance of timely diagnosis of EDTA-associated pseudotrombocytopenia in clinical practice. FORCIPE. 2018; 1(1): 4-8. doi: 616-097:616.151.5:612.12:615.273. 5:616.15-07:616.155.294 [in Russian].
2. Поляков А.С., Гончарова Е.В., Бологов С.Г. и др. Современное состояние проблемы ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении, значение в патогенезе полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора к фибриногену. Сборник трудов к 90-летию стеральной пункции. Гены и клетки. 2016; 11(3): 123-128.
Polyakov A.S., Goncharova E.V., Bologov S.G. et al. Current state of the problem of EDTA-associated pseudotrombocytopenia, meaning in pathogenesis of polymorphism in the fibrinogen

platelet receptor gene. Collection of works on the 90th anniversary of sternal puncture. Genes and cells. 2016; 11(3): 123-128. [in Russian].

3. Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. Гастроэнтерология. 2018; 52(4): 216-221. doi:10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141.
Bazhenova N.M. Aggregation capacity of platelets in hypertensive patients in combination with non-alcoholic fatty liver disease against the background of obesity. Gastroenterologia. 2018; 52(4): 216-221. doi: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141 [in Russian].
4. Shimasaki A., Kato T., Ozaki Y. Studies of platelet aggregation in six cases of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. The Japanese journal of clinical hematology. 1994 Jun; 35(6): 529-34. PMID: 8078186.
5. Narasimha A., Kumar H., C. S. B. R. Prasad. Anticoagulant induced artefacts in peripheral blood smears. Indian journal of hematology and blood transfusion. 2008 Jun; 24(2): 43-8. doi: 10.1007/s12288-008-0027-6.
6. Bereczki D., Nagy B., Kerenyi A. et al. EDTA-Induced Pseudothrombocytopenia up to 9 Months after Initial COVID-19 Infection Associated with Persistent Anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG Seropositivity. Laboratory medicine. American Society for Clinical Pathology. 2022 Mar 7; 53(2): 206-209. doi: 10.1093/labmed/lmab050.
7. Trindade G., Pereira T.A., Caporali J. et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a clinical management alert. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2021 Oct 1; 115(10): 1168-1173. doi: 10.1093/trstmh/tra034.
8. Berkman N., Michaeli Y., Or R. et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. American journal of hematology. 1991 Mar; 36(3): 195-201. doi: 10.1002/ajh.2830360307.
9. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. Онкогематология. 2017; 12(1):78-82. doi:10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K. et al. Differential diagnosis of thrombocytopenia. Oncohematology. 2017; 12(1):78-82. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87 [in Russian].
10. Ohashi-Fukuda N., Inokuchi R., Sato H. et al. Poorer prognosis with Ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia: a single-center case-control study. Medicine. 2015; 94(15): e674. ISSN 0025-7974 DOI: 10.1097/MD.0000000000000674.
11. Nagler, M., Keller, P., Siegrist, D. et al. A case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: simple recognition of an underdiagnosed and misleading phenomenon. BioMed Central Clinical Pathology. 2014; 14(19): doi: 10.1186/1472-6890-14-19.
12. Минникова А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 3: 32-33. doi: 615.471.03:616.155.25-074.
Minnikova A.I. Analytical capabilities of hematological analyzers in platelet assessment (literature review). Clinical laboratory diagnostics. 2012; 3:32-33. doi: 615.471.03:616.155.25-074 [in Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-312-320

УДК 616.12-005.4-036.12+616.379-008.61-08

EDN: ZFMFOO



С.Т. Энгиноев^{1,2*}, Ю.Б. Мартянова¹, Е.В. Ефремова³,
И.И. Чернов¹

¹ — ФГБОУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

² — ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ», Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Астрахань, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ И ТРОМБОЗА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ — НОСИТЕЛЯ ГЕНА ФАКТОРА V ЛЕЙДЕНА С ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ

S.T. Enginoyev^{1,2*}, Yu.B. Martyanova¹, E.V. Efremova³, I.I. Chernov¹

¹ - Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Astrakhan, Russia

² — Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Astrakhan, Russia

³ — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

A clinical case of successful treatment of coronary artery dissection and left ventricular thrombosis in a young man carrier of factor V Leiden gene and transient ischemic attack

Резюме

Одной из причин транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта являются объемные образования левых отделов сердца, в том числе, интракардиальные тромбы. Одним из предрасполагающих факторов тромбообразования является наличие Лейденской мутации, как наиболее распространенной формы наследственной тромбофилии в европейской популяции. В то же время, одной из причин острой сосудистой катастрофы может являться спонтанная диссекция коронарных артерий. Особую сложность представляет дифференциальная диагностика, требующая дополнительных методов обследования (внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография) помимо проведения коронарографии. Представленный клинический случай описывает диагностику и успешное лечение спонтанной диссекции передней межжелудочковой артерии, тромбоза левого желудочка, выявление мутации гена фактора V Лейдена у молодого мужчины с анамнезом транзиторной ишемической атаки.

Ключевые слова: тромб левого желудочка; опухоль сердца; образование сердца; тромбэктомия; транзиторная ишемическая атака

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 04.03.2023 г.

Принята к публикации 31.05.2023 г.

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

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

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

Для цитирования: Энгиноев С.Т., Мартянова Ю.Б., Ефремова Е.В. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ И ТРОМБОЗА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ — НОСИТЕЛЯ ГЕНА ФАКТОРА V ЛЕЙДЕНА С ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 312–320. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-312-320. EDN: ZFMFOO

Abstract

One of the causes of transient ischemic attack or ischemic stroke are mass formations in the left heart. One of the predisposing factors for thrombosis is the presence of the Leiden mutation, as the most common form of hereditary thrombophilia in the European population. At the same time, spontaneous dissection of the coronary arteries (SCA) can be one of the reasons of an acute vascular accident. Of particular difficulty is differential diagnosis, which requires additional examination methods (intravascular ultrasound, optical coherence tomography) in addition to coronary angiography. The presented clinical case describes the diagnosis and successful treatment of spontaneous anterior interventricular artery dissection, left ventricular thrombosis, detection of factor V Leiden gene mutation in a young man with a history of transient ischemic attack.

Key words: *left ventricular thrombus; heart tumor; heart formation; thrombectomy; transient ischemic attack*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 04.03.2023

Accepted for publication on 31.05.2023

For citation: Enginoyev S.T., Martyanova Yu.B., Efremova E.V. et al. A clinical case of successful treatment of coronary artery dissection and left ventricular thrombosis in a young man carrier of factor V Leiden gene and transient ischemic attack. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 312–320. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-312-320. EDN: ZFMFOO

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДВ — диагональная ветвь, КАГ — коронарография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Одной из причин транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ишемического инсульта являются объемные образования тромбогенного характера, локализующиеся в левых отделах сердца. Причем, в зависимости от морфологии тромба, отдаленные риски эмболизации и кардиоваскулярных событий увеличиваются до 22–37% [1, 2]. Одним из предрасполагающих факторов тромбообразования является наличие Лейденской мутации, как наиболее распространенной формы наследственной тромбофилии в европейской популяции [3]. Лейденская мутация относится к «классическим» наследственным тромбофилиям с дефицитом анти-тромбина. Наиболее частыми проявлениями тромботических осложнений являются тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), но могут наблюдаться другие локализации, в том числе, церебральные, порталные и печеночные [4, 5].

В то же время, одной из причин острой сосудистой катастрофы может являться спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА). По данным научной литературы, от 1 до 4% всех ОКС связаны с СДКА [6, 7]. Причем, истинная распространенность СДКА неизвестна, учитывая неспецифичность клинической картины и сложности диагностического поиска. Заболевание чаще встречается у молодых женщин, у мужчин регистрируется менее одной трети случаев [8, 9]. В настоящее время существует международное сообщество «Inspire», поддерживаемое «The Women Heart Support Community», одной из целей которого является сбор и распространение информации о пациентках,

переживших СДКА. При проведении коронароангиографии (КАГ) при СДКА выявляются такие признаки как наличие лоскута интимы в просвете сосуда, внесосудистое распространение контраста, просвет истинного и ложного сосудов (двойной ход сосуда), снижение просвета сосуда за счет гематомы. Согласно классификации J.Saw выделяют три типа СДКА: 1 тип с очевидным прокрашиванием артериальной стенки, 2 тип с диффузным стенозом различной степени и 3 тип, имитирующий атеросклероз [10]. Однако, данных КАГ не всегда бывает достаточно для корректной постановки диагноза. Для дифференциального поиска СДКА могут потребоваться дополнительные методы обследования (внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), оптическая когерентная томография). Особую сложность представляют клинические ситуации, характеризующиеся наличием предрасполагающих факторов и коморбидной патологии у пациента. В научной литературе описаны единичные случаи СДКА, связанной с лейденской мутацией фактора V. Представляем собственный клинический случай лечения спонтанной диссекции передней межжелудочковой артерии с тромбозом левого желудочка (ЛЖ) и ТИА у молодого мужчины — носителя мутации гена фактора V Лейдена.

Клинический случай

Пациент А., 36 лет, был госпитализирован в кардиохирургическое отделение № 1 (10.01.2022г.) Федерального государственного бюджетного учреждения

«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань) (ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ), с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, повышенную утомляемость.

Из анамнеза: больным себя считает около года, когда появилась одышка при физических нагрузках, боли в икроножных мышцах при длительной ходьбе, повышенная утомляемость. Со слов пациента (медицинская документация не представлена), в 2017, 2018 гг. были госпитализации по поводу тромбоза вен верхней конечности справа, большой подкожной вены справа с проведением консервативного лечения с непродолжительным использованием пероральных антикоагулянтов. Настоящее ухудшение пациент отмечает с 5.01.2022 г., когда во время управления автомобилем почувствовал слабость в левых верхней и нижней конечностях, левой половине лица. В течение 10-15 мин симптомы регрессировали, неврологом данное состояние было расценено как ТИА. По месту жительства пациенту была выполнена трансторакальная эхокардиография, где обнаружено объемное образование ЛЖ. С диагнозом «объемное образование ЛЖ» пациент был направлен на госпитализацию в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Астрахань). На момент поступления пациент принимал ривароксабан 20 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг и клопидогрел 75 мг. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистому заболеванию (инсульт у отца). Вредные привычки — ранее курил 10 лет, перерыв 5 лет, в настоящее время — курение электронных сигарет. COVID-19 не болел.

Предварительный диагноз при поступлении: Образование ЛЖ. Ишемическая болезнь сердца требует подтверждения. ТИА (05.01.2022). Хроническая сердечная недостаточность 2 А стадии, функциональный класс II (NYHA).

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение гиперстеническое (индекс массы тела — 34,3 кг/м²). Кожные покровы чистые, физиологической окраски, цианоза нет. Температура тела — 36,7°C. Сатурация кислородом — 98 %. При аускультации легких определяется везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в мин. При аускультации сердца: ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 68 в мин, тоны сердца приглушены, патологические шумы не выслушиваются. Пульс на лучевых артериях симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения, дефицита нет. Артериальное давление 140/90 мм рт.ст. на обеих руках. Шум на сонных артериях отсутствует. Язык влажный, чистый. Живот мягкий и безболезненный при поверхностной пальпации. Периферических отеков нет.

В общем анализе крови при поступлении отмечался лимфоцитоз 48,4 %. Гомоцистеин в крови составил 13,3 ммоль/л (референсные значения 5,46-16,2 ммоль/л), антитела к фосфолипидам не превышали 10 Ед/мл. Активность антитромбина III определялась как 85 % (референсные значения 83-128 %), концентрация протеина С — 124 % (референсные значения 70-140 %), протеина S свободного — 97,4 % (референсные значения 74,1-146,1 %). По данным общего анализа мочи при поступлении выявлена протеинурия 0,38 г/л.

По результатам трансторакальной эхокардиографии (10.01.2022г.): конечно-диастолический объем ЛЖ составил 85 мл; конечно-систолический объем ЛЖ — 40 мл; фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson — 55 %; правый желудочек: базальный отдел — 3 см; левое предсердие — 3,3 см; объем левого предсердия — 42 мл. Камеры сердца не расширены. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Нарушения локальной сократимости сегментов ЛЖ: гипокинезия верхушки ЛЖ. В полости ЛЖ лоцируется подвижное гиперэхогенное образование на ножке,

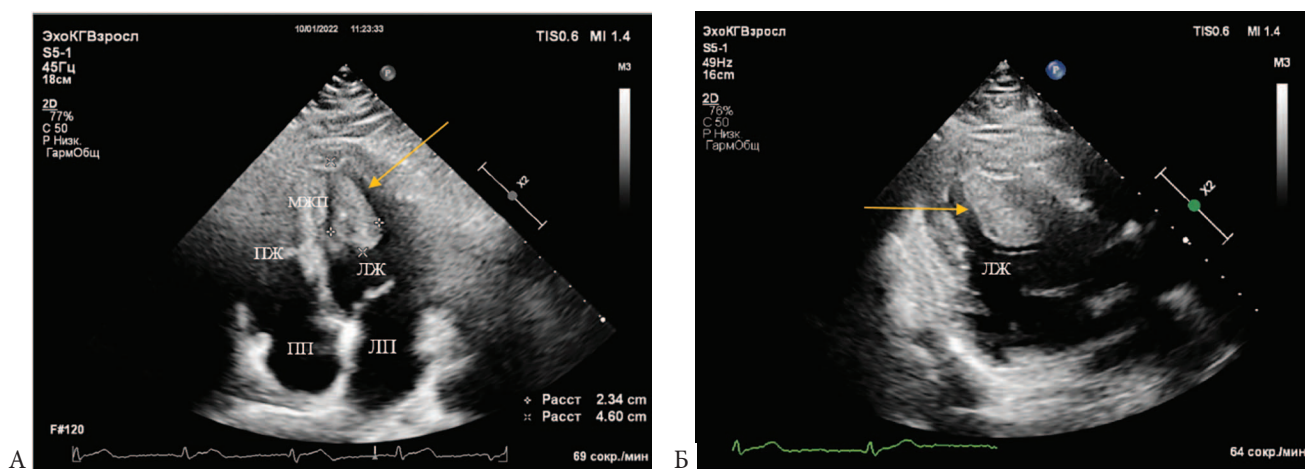


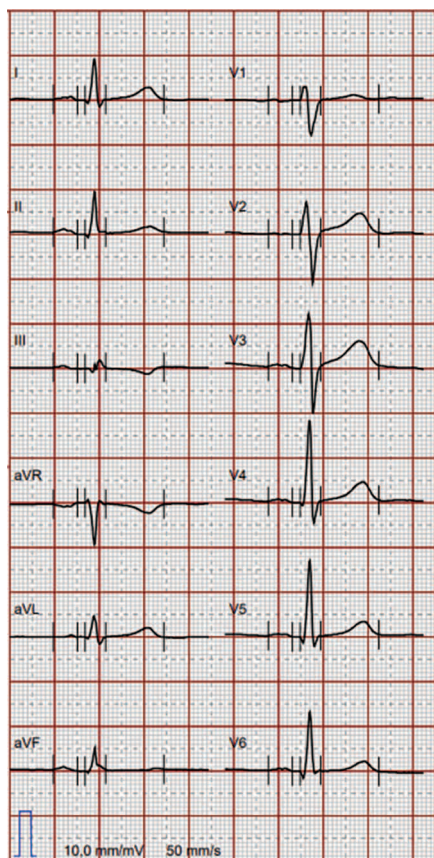
Рисунок 1. Трансторакальная эхокардиография пациента

Figure 1. Transthoracic echocardiography of patient

Примечание. Трансторакальная эхокардиография. а — верхушечный доступ, позиция четырехкамерная в фазу диастолы. В полости ЛЖ визуализируется подвижное гиперэхогенное образование на ножке, размерами 4,6 x 2,3 см. б — парастеральный доступ, позиция по длинной оси в фазу диастолы

Note. Transthoracic echocardiography. а — apical approach, four-chamber position in the diastolic phase. In the LV cavity, a mobile hyperechoic mass on a pedicle is visualized, attached to the apex, 4.6 x 2.3 cm in size. б — parasternal approach, position along the long axis in the diastolic phase

крепящееся к верхушке, размерами 4,6 x 2,3 см (тромб? опухоль?). Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Систолическая функция правого желудочка не нарушена. Систолическое давление в легочной артерии 24 мм рт.ст. Перикард и плевральные полости без особенностей (рис. 1).



По данным электрокардиографии (10.01.2022г.) отмечался синусовый ритм с ЧСС 76 ударов в мин. Электрическая ось сердца горизонтальная (рис. 2).

По результатам выполненной КАГ (10.01.2022г.) определялась эксцентричная атеросклеротическая бляшка 40 % в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в средней трети (рис. 3).

Пациенту была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием (11.01.2022г.) При кино-режиме МРТ: глобальная сократимость миокарда ЛЖ не снижена (ФВ 56 %). Отмечается гипокинез верхушки, на остальном протяжении нарушений сегментарной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Определяется повышенная трабекулярность передней и боковой стенки ЛЖ на уровне среднего и апикального сегментов, не достигающая критериев некомпактного миокарда.

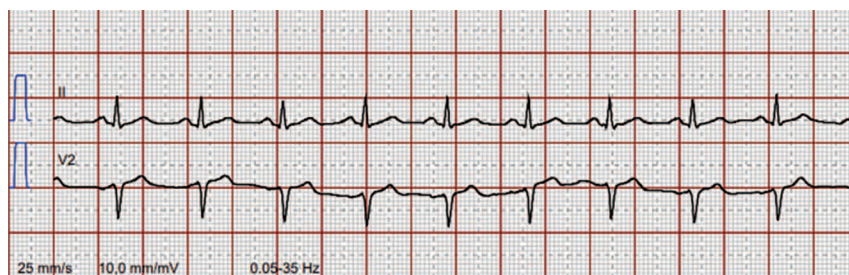


Рисунок 2. Электрокардиография пациента

Figure 2. Electrocardiography of patient

Примечание. Синусовый ритм с ЧСС 76 ударов в мин. Электрическая ось сердца горизонтальная
Note. Sinus rhythm with a heart rate of 76 beats per minute. The electrical axis of the heart is horizontal

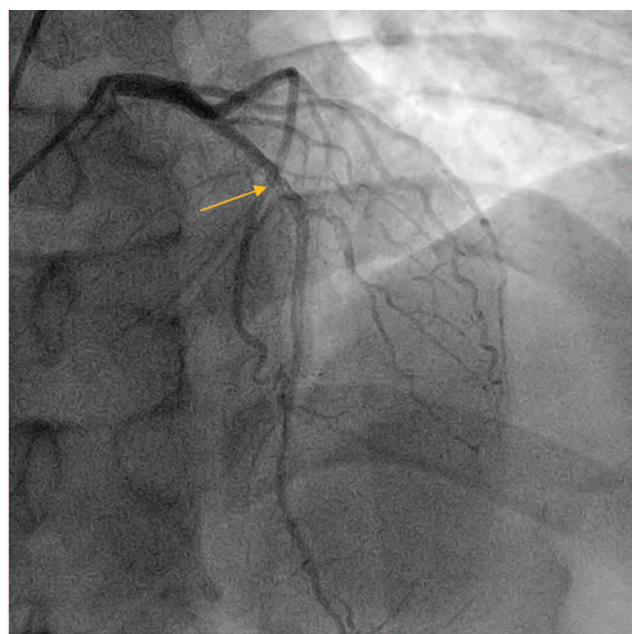


Рисунок 3. Коронарография пациента при поступлении

Figure 3. Coronary angiography of patient at admission

Примечание. Определяется эксцентричная атеросклеротическая бляшка 40 % в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в средней трети
Note. An eccentric atherosclerotic plaque of 40 % is determined in the anterior interventricular artery (AIA) in the middle third

Межжелудочковая перегородка на уровне базального и среднего сегментов не утолщена. Гипертрофия миокарда перегородки — 1,06 см и нижней стенки — 0,8 см апикального сегмента ЛЖ. В полости ЛЖ определяется тромб, который крепится к верхушке ЛЖ, протяженностью 4,4×2,4 см. После введения контрастного препарата отмечается его трансмуральное накопление

миокардом верхушки и передней стенки ЛЖ в апикальном сегменте (рис. 4).

С целью исключения ишемических очагов в головном мозге пациенту была выполнена МРТ головного мозга (11.01.2022г.). По данным исследования — объемных образований и ишемических изменений и внутримозговых кровоизлияний не выявлено.

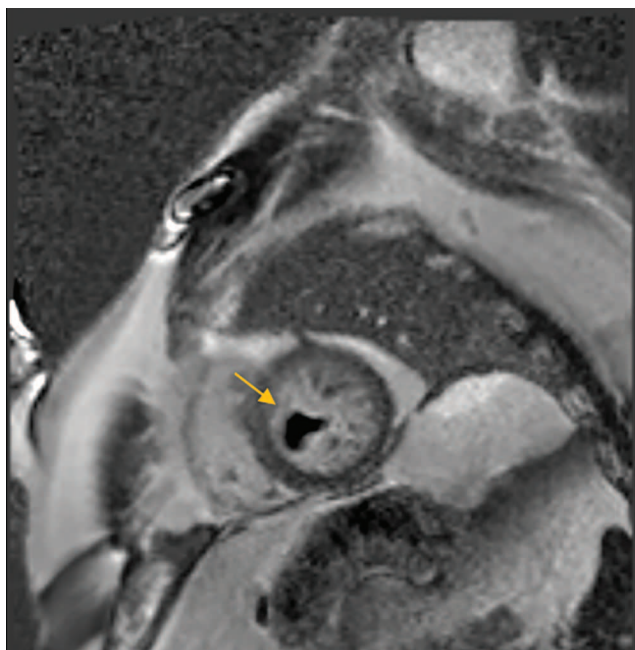
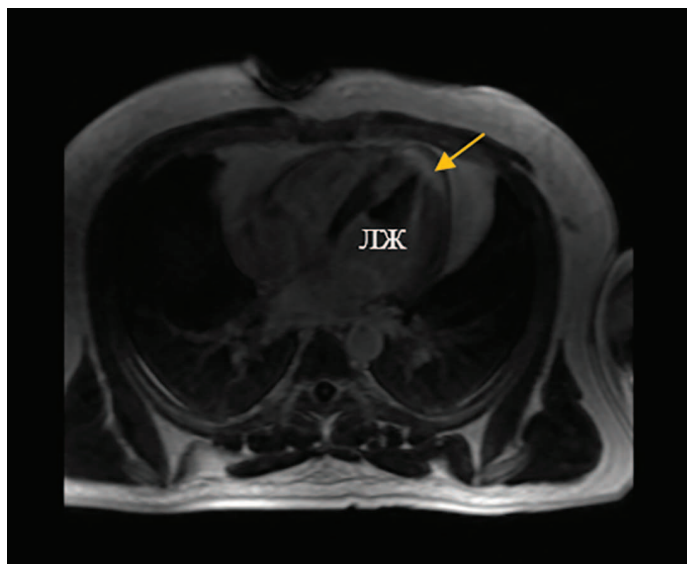
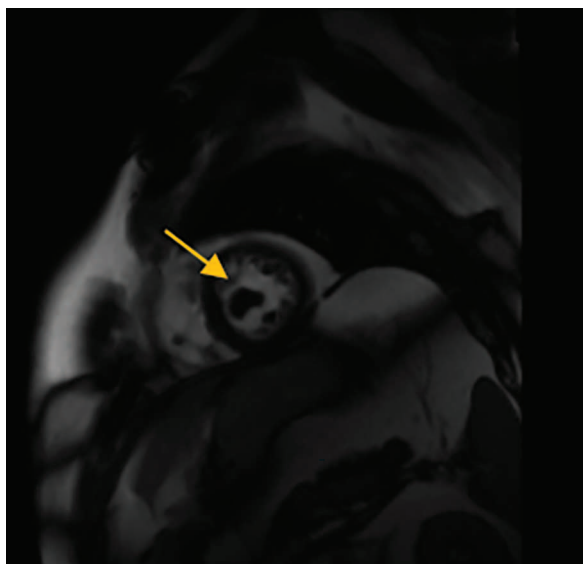
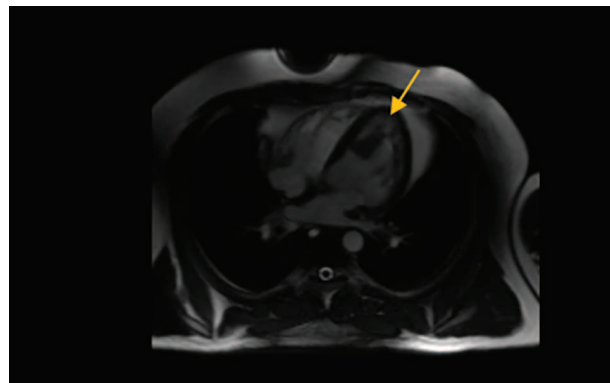
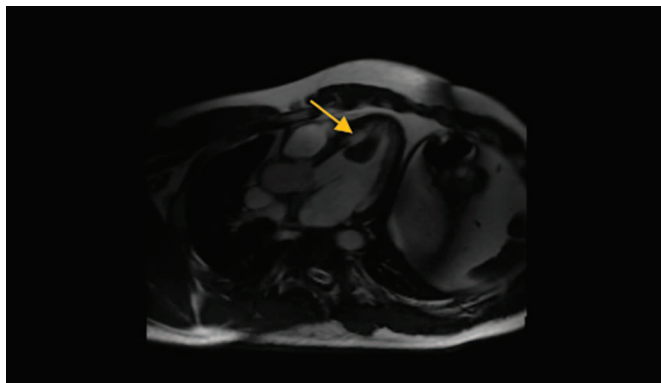


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием пациента

Figure 4. Cardiac magnetic resonance imaging with intravenous contrast in patient

Примечание. При кино-режиме МРТ: Отмечается гипокинез верхушки, на остальном протяжении нарушений сегментарной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) не выявлено. Определяется повышенная трабекулярность передней и боковой стенки ЛЖ на уровне среднего и апикального сегментов, не достигающая критериев некомпактного миокарда. В полости ЛЖ определяется тромб, который крепится к верхушке ЛЖ, протяженностью 4,4×2,4 см. После введение контрастного препарата отмечается его трансмуральное накопление миокардом верхушки и передней стенки ЛЖ в апикальном сегменте

Note. In the MRI film mode: Apex hypokinesis is noted, and no violations of segmental contractility of the left ventricular (LV) myocardium were detected in the rest of the course. An increased trabecularity of the anterior and lateral wall of the left ventricle at the level of the middle and apical segments is determined, which does not reach the criteria for a non-compact myocardium. In the cavity of the left ventricle, a thrombus is detected, which is attached to the apex of the LV, 4.4×2.4 cm long. After the introduction of a contrast agent, its transmural accumulation is noted by the myocardium of the apex and anterior wall of the LV in the apical segment

Учитывая высокий риск эмболических осложнений, решено было выполнить тромбэктомию (13.01.2022г.).

Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография (13.01.2022г.) показала: фракция выброса ЛЖ по Simpson 55 %. Камеры сердца не расширены. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Выявлен гипокинез верхушки ЛЖ. В полости ЛЖ лоцируется подвижное гиперэхогенное образование

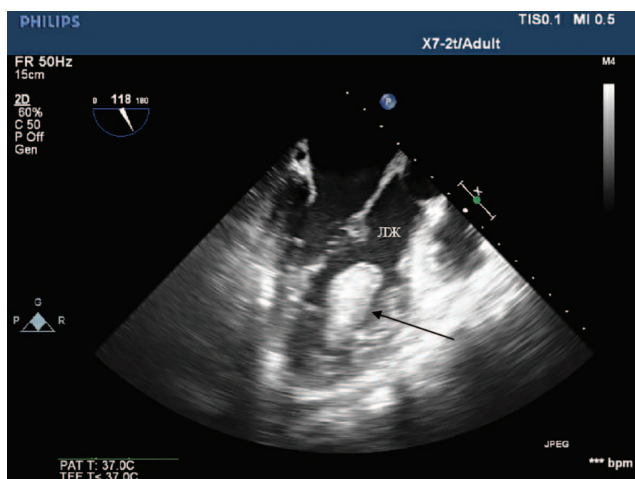


Рисунок 5. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография пациента

Figure 5. Intraoperative transesophageal echocardiography of patient

Примечание. В полости левого желудочка лоцируется подвижное гиперэхогенное образование на тонкой ножке, крепящееся к верхушке, размерами 4,6×2,3 см.
Note. In the cavity of the left ventricle, a mobile hyperechoic formation on a thin stalk is located, attached to the apex, 4.6×2.3 cm in size.



Рисунок 6. Интраоперационный вид образования левого желудочка

Figure 6. Intraoperative view of the left ventricular mass

на тонкой ножке, крепящееся к верхушке, размерами 4,6×2,3 см. Незначительные регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах (рис. 5).

Через правостороннюю миниторакотомию в 4-ом межреберье выполнено удаление объемного опухолевидного образования из ЛЖ (рис. 6). Интраоперационно при ревизии в ЛЖ образование грушевидной формы, плотное, без капсулы, длиной 4 см, шириной от 1 до 2 см, фиксированное прочным фиброзированным основанием к миокарду верхушки ЛЖ. Образование удалено в пределах здоровых тканей, на разрезе — мясистая структура с участками плотного фиброза.

Гистологический материал был отправлен на исследование в патологоанатомический центр. Было получено гистологическое заключение «тромботические массы с очагами организации».

Учитывая определение тромботических масс по данным МРТ и результаты гистологического исследования, для верификации ишемического генеза клинической картины была проведена повторная экспертная оценка КАГ, при которой было заподозрено расслоение ПМЖА. Принято решение о проведении внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).

При повторной коронарографии (на 6-ые сутки от поступления) был выявлен в ПМЖА и второй диагональной ветви пролонгированный участок двойного контрастирования просвета с сужениями до 75 % (рис. 7А). При проведении ВСУЗИ визуализировался двойной просвет диссекции на протяжении 45-50 мм, частично тромбированный, сформировавшийся на фоне атеросклеротической бляшки, истинный просвет артерии в дистальных отделах obturировался полностью катетером ВСУЗИ (хроническое расслоение ПМЖА 1 тип с реканализованным тромбом) (рис. 7Б). Было выполнено стентирование ПМЖА стентом с лекарственным покрытием (PROMUS, Boston Scientific, Массачусетс, США) 2,75 x 32 мм и 3,5 x 32мм (рис.8). В результатах контрольной КАГ — стеноз ПМЖА устранен, артерия проходима на всем протяжении, дистальное русло сохранено.

Учитывая анамнез заболевания, клиническую картину и результаты проведенных исследований, пациент был обследован на наличие Лейденской мутации гена фактора V — обнаружен вариант полиморфизма, predisposing к нарушению фолатного цикла, в гетерозиготной форме.

На основании полученных данных пациенту верифицирован диагноз: «Тромбофилия (гетерозигота по фактору V Лейдена)».

На 8-ые сутки пациент был выписан домой с клиническим диагнозом:

Основной: Образование (тромб) ЛЖ. МКБ-10: D15.1

Основной: Нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Диссекция ПМЖА, диагональная ветвь (ДВ) (1 тип по данным ВСУЗИ). МКБ-10: I25.1

Осложнение основного: ТИА (кардиоэмболический подтип) в бассейне передней средней мозговой артерии от 05.01.22. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ (ФВ 55 %), 2 А стадии по Стражеско — Василенко, функциональный класс II (NYHA). МКБ-10: I50.0

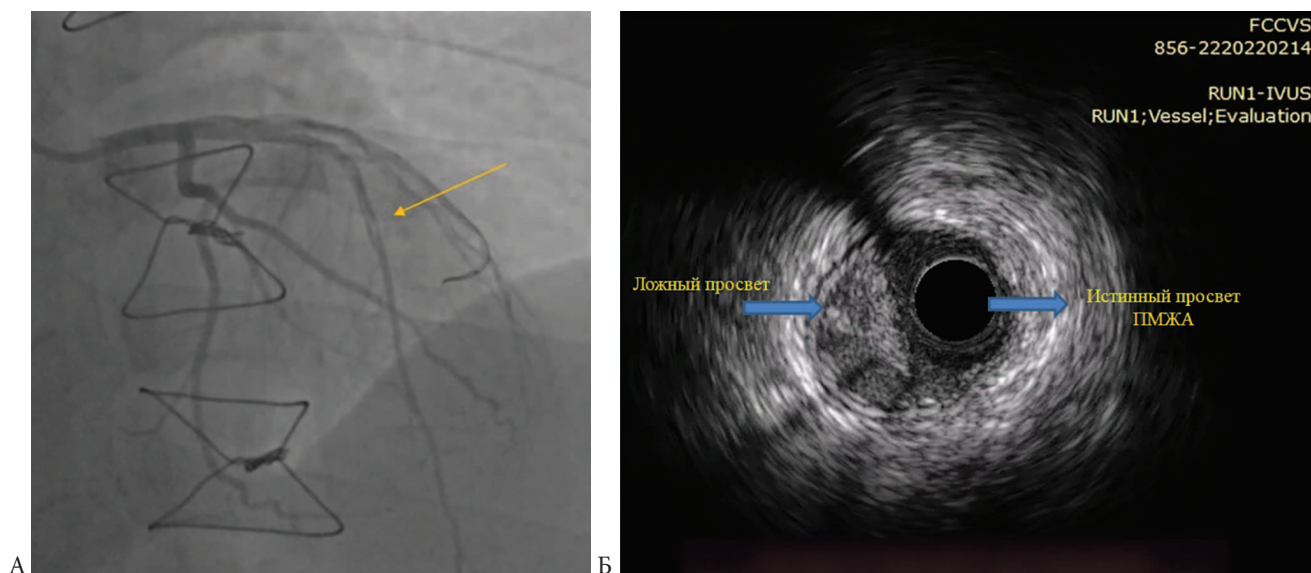


Рисунок 7. Коронарография и ВСУЗИ после операции (на 6-ые сутки от поступления) пациента

Figure 7. Coronary angiography and IVUS after surgery (on the 6th day from admission) of patient

Примечание: А — коронарография в послеоперационном периоде (расслоение передней межжелудочковой артерии 1-тип с реканализованным тромбом; Б — внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)

Note: А — coronary angiography in the postoperative period (dissection of the anterior interventricular artery type 1 with recanalized thrombus; В — intravascular ultrasound (IVUS)



Рисунок 8. Контрольная коронарография после стентирования ПМЖА пациента

Figure 8. Control coronary angiography after anterior interventricular artery stenting of patient

Сокращения: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия

Abbreviations: IVUS, intravascular ultrasound, AVA, anterior interventricular artery

Операция: Удаление объемного образования ЛЖ от 13.01.2022. Чрескожная транскатетерная коронарная ангиопластика ПМЖА с имплантацией стентов PROMUS 2.75 x 32 мм и 3,5 x 32 мм от 16.01.2022.

Сопутствующий: Тромбозы вен правой верхней и нижних конечностей (2017, 2018 гг.). Тромбофилия (гетерозигота по фактору V Лейдена).

Пациенту были даны рекомендации по медикаментозной терапии: тройная антитромботическая терапия на шесть месяцев (ривароксабан 20 мг + ацетилсалициловая кислота 75 мг + клопидогрел по 75 мг x 1 раз в сутки), затем двойная антитромботическая терапия на шесть месяцев (клопидогрел 75 мг + ривароксабан 20 мг x 1 раз в сутки), после которой продолжить монотерапию ривароксабаном 20 мг x 1 раз в сутки; небиволол 7,5 мг 1 раз в сутки, фиксированная комбинация периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг 1 раз в сутки под контролем АД; верошпирон 25 мг 1 раз в сутки (1 месяц с контролем уровня калия и скорости клубочковой фильтрации с дальнейшим решением вопроса о коррекции терапии); розувастатин 40 мг x 1 раз в сутки (под контролем уровня липопротеинов низкой плотности).

При динамическом наблюдении пациента через 6 месяцев — рецидива тромбоэмболических осложнений не наблюдалось, чувствовал себя удовлетворительно.

Впоследствии пациент самостоятельно отменил принимаемую терапию и перенес острое нарушение мозгового кровообращения (через 7 месяцев после выписки). В настоящее время терапия возобновлена в прежнем объеме.

Обсуждение

При подозрении на наличие объемного образования сердца у пациентов эхокардиография традиционно используется в качестве первичного метода визуализации [11]. Однако, имеются сложности в дифференциальной диагностике образований сердца по данным эхокардиографии, особенно у молодых пациентов. Трансторакальная эхокардиография

при высокой специфичности (98 %) обладает меньшей чувствительностью по сравнению с МРТ сердца (29 % против 82-88 %) [12]. МРТ сердца с контрастированием, предоставляет дополнительную ценную диагностическую информацию, что особенно важно при планировании хирургического вмешательства при 100 % специфичности метода исследования [13]. По данным МРТ сердца у нашего пациента был выявлен тромбоз ЛЖ. С целью исключения развития (или формирования) тромбоза как осложнения ИБС/ИМ (или на фоне ишемических событий), пациенту была выполнена КАГ [14]. Однако первичная оценка КАГ не показала явных причин тромбообразования. Только при повторной экспертной оценке была заподозрена СДКА.

За последнее десятилетие изменилась концепция в клинической оценке СДКА как неатеросклеротической нетравматической причины острого коронарного синдрома (ОКС) и внезапной сердечной смерти [6]. СДКА является нечастым, но хорошо известным клиническим состоянием, которое может проявляться в виде ОКС, обморока или сердечной недостаточности. Распространенность данного состояния составляет от 0,1 до 0,24 % всех пациентов, перенесших КАГ по поводу стабильной ишемической болезни сердца или ОКС [7]. Зачастую, как и в нашем случае, сложно выявить диссекцию коронарной артерии только по данным коронарографии, требуются дополнительные исследования такие как оптическая когерентная томография или ВСУЗИ [6, 7, 10].

Варианты лечения СДКА включают медикаментозную терапию, раннюю реваскуляризацию с чрескожным вмешательством (ЧКВ) или коронарное шунтирование. ЧКВ предпочтительнее для изолированной диссекции одного сосуда, коронарное шунтирование — для пациентов с расслоением левой коронарной артерии или нескольких сосудов [9].

В представленном клиническом случае в качестве тактики лечения было выбрано стентирование ПМЖА, которое привело к восстановлению проходимости артерии. Наличие у пациента ТИА, тромбоза ЛЖ в дифференциальном диагностическом поиске привело к установлению диагноза «Тромбофилия (гетерозигота по фактору V Лейдена)». Причем, несмотря на наличие острого тромбоза, приема антикоагулянтных препаратов и коморбидности, генетический тест методом полимеразной цепной реакции позволяет выявить Лейденскую мутацию [15].

В литературе встречаются единичные случаи, описывающие сочетания СДКА у пациентов с Лейденской мутацией. Tahir Khan с соавт. (2013) описали редкий случай СДКА (правой коронарной артерии) с мутацией V фактора Лейдена у молодого мужчины 31 года [16]. Данному пациенту были имплантированы стенты. J.H. Joо с соавт. (2019) опубликовали другой случай СДКА и тромбозом ЛЖ у женщины 64 лет, в котором была успешно применена консервативная тактика [17].

Дальнейшая тактика пациента в представленном клиническом случае предполагает длительный прием

антитромботической терапии. Приверженность пациента к терапии является обязательным условием профилактики возможных сердечно-сосудистых катастроф [18]. При долгосрочной вторичной кардиоваскулярной профилактике приверженность к терапии не превышает 50 % [19]. С позиции пациентоориентированного подхода и преемственности терапии, после проведения высокотехнологичной медицинской помощи необходимо мониторинг выполнения рекомендаций в амбулаторных условиях по месту жительства, что не всегда возможно в реальной клинической практике. В представленном клиническом случае, несмотря на достаточную информированность пациента о возможных неблагоприятных событиях при отмене терапии, при дальнейшем наблюдении отмечалась неудовлетворительная приверженность к выполнению рекомендаций, что привело к развитию острого нарушения мозгового кровообращения. В дальнейшем пациент возобновил назначенную терапию и находится на постоянном наблюдении по месту жительства.

Заключение

Данный клинический случай поднимает ряд важных и нерешенных вопросов междисциплинарного ведения пациентов, в том числе необходимость включения в дифференциальный поиск причины сердечно-сосудистых катастроф СДКА, что обуславливает комбинированную диагностику с использованием ВСУЗИ. Необходимо учитывать коморбидность пациентов, в том числе, наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Учитывая возраст, факторы риска и характер сердечно-сосудистой патологии, своевременная диагностика тромбофилии позволит улучшить прогноз пациентов. В лечении пациента с тромбофилией, перенесшего СДКА и интракардиальный тромбоз, корректная и своевременная кардиохирургическая тактика неразрывно связана с консервативной, обеспечивающей профилактику сердечно-сосудистых событий, терапией. Преемственность лечения, формирование удовлетворительной приверженности к терапии, а также мониторинг выполнения рекомендаций — основа в лечении коморбидного пациента, позволяющая улучшить прогноз. В отсутствии приверженности к длительной консервативной терапии любое успешное высокотехнологичное кардиохирургическое лечение не сможет предотвратить дальнейших рецидивов, что наглядно описывает представленный клинический случай.

Вклад авторов:

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

Энгиноев С.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4344-2672>): разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Мартянова Ю.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4344-2672>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации
Шапошникова Е.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-1189>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации
Ефремова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации
Чернов И.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Author Contribution:

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

Enginiev S.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4344-2672>): development of the concept and design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Martyanova Yu.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4344-2672>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Shaposhnikova E.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-1189>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Efremova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): review of publications on the topic of the article, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Chernov I.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Chernov I.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Chernov I.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Список литературы/References:

- Massucci M, Scotti A, Lip GYH et al. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7: 158–167. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa066
- Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, et al; ACTION Study Group. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 1676–1685. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.057
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41(1): 154–64. doi:10.1007/s11239-015-1316-1
- de Moerloose P., Reber G., Perrier A. et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2000; 110(1): 125–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02039.x.
- Stolz E, Kemkes-Matthes B, Pötzsch B et al. Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand.* 2000; 102(1): 31–6.
- Nishiguchi T., Tanaka A., Ozaki Y. et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016; 5(3): 263–70. doi: 10.1177/2048872613504310.
- Yang C, Alfadhel M, Saw J. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Latest Developments and New Frontiers. *Curr Atheroscler Rep.* 2020. 30; 22(9): 49. doi: 10.1007/s11883-020-00866-4.
- Cader FA, Banerjee S, Gulati M. Sex Differences in Acute Coronary Syndromes: A Global Perspective. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Jul 27; 9(8): 239. doi: 10.3390/jcdd9080239.
- Vanzetto G, Berger-Coiz E, Barone-Rochette G, et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg.* 2009; 35: 250–4. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.023.
- Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014 Dec 1; 84(7): 1115–22. doi: 10.1002/ccd.25293.
- Levine G.N., McEvoy J.W., Fang J.C. et al. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 146(15): e205–e223. doi: 10.1161/CIR.0000000000001092.
- Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018; 20:7 2. doi: 10.1186/s12968-018-0494-3
- Velangi P.S., Choo C., Chen K.A. et al. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019; 12: e009723. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009723
- Lee J.M., Park J.J., Jung H.W., et al. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism, comparison of anticoagulation, surgical removal, and antiplatelet agents. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20(1): 73–93. doi: 10.5551/jat.13540.
- Зотова И.В., Затеищikov Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(3): 4024. doi:10.15829/1560-4071-2020-4024
- Zotova I.V., Zateyshchikov D.A. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(3): 4024. doi:10.15829/1560-4071-2020-4024 [In Russian]
- Khan T., Danyi P., Topaz O., et al. Spontaneous coronary artery dissection in a young man with a factor v leiden gene mutation: a case report and review of the literature. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2013; 22: 251–4. doi: 10.1055/s-0033-1347932.
- Joo J.H., Caldera A.E., Divakaran V.G. Spontaneous coronary artery dissection with left ventricular thrombus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2019; 32: 99–100. doi: 10.1080/08998280.2018.1507974.
- Pedretti R.F.E., Hansen D., Ambrosetti M. et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol.* 2023 Jan 24; 30(2): 149–166. doi: 10.1093/eurjpc/zwac204.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125: 882–887.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.

