

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

2023 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 13

№ 5

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

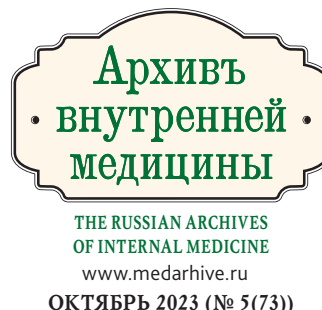
Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (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 30.09.2023 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: 10.20514/2226-6704-2023-5

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

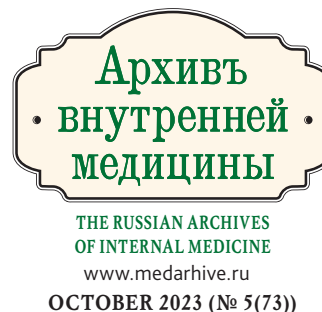
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical 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 Science, 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 30.09.2023
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: 10.20514/2226-6704-2023-5

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

Г.В. Порядин, А.Н. Захватов, И.А. Захаркин,
А.Ю. Паршина, А.А. Шаев

Патогенетические механизмы взаимосвязи остеоартрита и дисбиоза кишечника 325

Г.Ш. Сафуанова, А.С. Константинова,
Н.Р. Рябчикова, Д.Р. Сафуанова

Изменение показателей системы крови человека у больных COVID-19 335

Д.П. Кузнецова, Е.В. Ефремова, В.В. Гноевых

Нейрокогнитивные расстройства у пациентов с COVID-19:
спорные и нерешенные вопросы 344

Разбор клинических случаев

Д.Ю. Гамаюнов, А.Н. Калягин, Н.М. Балабина, А.В. Синьков,
Е.С. Чуйко, Е.Р. Киселева, К.Б. Гайнутдинов, А.В. Соржеев,
Е.О. Быков

Инфаркт миокарда 2 типа на фоне коронарного вазоспазма и инвазивная тактика
его диагностики и лечения 352

М.С. Бычкова, Е.В. Резник, Д. В. Устюжанин, Г.Н. Голухов

Дифференциальная диагностика амилоидоза сердца и гипертрофической
кардиомиопатии 360

Е.Ю. Пономарева, Н.А. Кошелева, Д.С. Седов

Мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с правосторонним
инфекционным эндокардитом на программном гемодиализе 371

А.В. Петров, А.А. Заяева, Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов,
Г.Н. Кошукова, И.А. Яцков, С.И.Р. Юнси

Трудности диагностики и ведения больных с артериитом Такаясу:
описание 5-летнего клинического наблюдения 377

А.В. Ягода, П.В. Корой, Д.П. Харченко, Е.В. Бондаренко

Болезнь Кастлемана. Ассоциация с системной склеродермией 385

Д.А. Кушнерова, В.С. Тихонова, И.А. Блохин,
А.П. Гончар

Синдром Циннера: серия случаев и обзор литературы 392

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.V. Poryadin, A.N. Zakhvatov, I.A. Zakharkin,
A.Yu. Parshina, A.A. Shaev*
Pathogenetic Mechanisms of the Relationship Between Osteoarthritis and Intestinal Dysbiosis 325
- G.Sh. Safuanova, A.S. Konstantinova,
N.R. Ryabchikova, D.R. Safuanova*
Changes in the Human Blood System in Patients with COVID-19 335
- D.P. Kuznetsova, E.V. Efremova, V.V. Gnoevykh*
Neurocognitive Disorders in COVID-19 Patients: Controversed and Unresolved Issues 344

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- D.Yu. Gamayunov, A.N. Kalyagin, N.M. Balabina, A.V. Sinkov,
E.S. Chujko, E.R. Kiseleva, K.B. Gajnutdinov, A.V. Sorzheev,
E.O. Bykov*
Type 2 Myocardial Infarction on the Background of Coronary Vasospasm and Invasive Tactics
of Its Diagnosis and Treatment 352
- M.S. Bychkova, E.V. Reznik, D.V. Ustyuzhanin,
G.N. Golukhov*
Differential Diagnosis of Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy 360
- E.Yu. Ponomareva, N.A. Kosheleva, D.S. Sedov*
Multidisciplinary Approach to the Management of a Patient with Right-Sided Infective
Endocarditis on Maintenance Hemodialysis 371
- A.V. Petrov, A.A. Zayaeva, J.V. Usachenko, V.A. Beloglazov,
G.N. Koshukova, I.A. Yatskov, S.I.R. Younsi*
Difficulties in the Diagnosis and Management of Patients with Takayasu's Arteritis:
A Description of a 5-Year Clinical Follow-Up 377
- A.V. Yagoda, P.V. Koroy, D.P. Kharchenko,
E.V. Bondarenko*
Castleman's Disease. Association with System Scleroderma 385
- D.A. Kushnerova, V.S. Tikhonova, I.A. Blokhin,
A.P. Gonchar*
Zinner Syndrome: Case Series and Literature Review 392

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: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-325-334

УДК: 616.34-008.87-06:616.72-002

EDN: AMTBWZ



Г.В. Порядин¹, А.Н. Захватов^{*2}, И.А. Захаркин²,
А.Ю. Паршина², А.А. Шаев²

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, Саранск, Россия

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОСТЕОАРТРИТА И ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

G.V. Poryadin¹, A.N. Zakhvatov^{*2}, I.A. Zakharkin²,
A.Yu. Parshina², A.A. Shaev²

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² — National Research Ogarev Mordovia State University, Medical institute, Saransk, Russia

Pathogenetic Mechanisms of the Relationship Between Osteoarthritis and Intestinal Dysbiosis

Резюме

Потенциальная взаимосвязь между дисбиозом кишечной микробиоты и остеоартритом подтверждается всё большим количеством исследований. Учитывая высокую социальную значимость и распространённость остеоартрита, а также доказательства того, что количественные и качественные изменения кишечной микробиоты оказывают влияние на его прогрессирование, представляется важным прояснить механизмы, лежащие в основе данной ассоциации.

Остеоартрит является многофакторным заболеванием суставов, в основе которого лежит, в первую очередь, прогрессирующее разрушение суставного хряща. Нарушенная метаболическая активность хондроцитов, проявляющаяся дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса, способствует персистирующему высвобождению молекулярных паттернов, связанных с повреждением. Это приводит к активации широкого спектра рецепторов врожденных иммунных клеток и является основой развития воспалительной реакции в суставе. Привлечение макрофагов в синовиальную оболочку и их активация, приводит к выработке провоспалительных цитокинов, приводя к развитию воспалительного состояния низкой степени активности в суставе, поддерживая синтез катаболических ферментов хондроцитам и усугубляя дегенерацию хряща.

Микробный дисбиоз, определяемый как неблагоприятное изменение разнообразия, структуры или метаболической активности кишечной микробиоты, является скрытым фактором риска, сопровождающимся метаболической эндотоксемией и, как следствие, повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, поддерживающих системное воспалительное состояние низкой степени активности и патофизиологические механизмы остеоартрита. Показано, что дисбиоз кишечника принимает участие в формировании других факторов риска остеоартрита, например, ожирения и метаболических нарушений.

Определение важных взаимосвязанных патофизиологических механизмов данных патологий будет способствовать разработке новых способов лечения патогенетической направленности с последующим их активным внедрением в клиническую практику.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, остеоартрит, метаболическая эндотоксемия, цитокины, воспаление

Конфликт интересов

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

*Контакты: Алексей Николаевич Захватов, e-mail: zachvatan78@mail.ru

*Contacts: Eugenia S. Mykhailichenko, e-mail: zachvatan78@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.05.2023 г.

Принята к публикации 07.08.2023 г.

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Захаркин И.А. и др. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОСТЕОАРТРИТА И ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА. Архив внутренней медицины. 2023; 13(5): 325-334. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-325-334. EDN: AMTBWZ

Abstract

The potential association between dysbiosis of the gut microbiota and osteoarthritis is confirmed by a growing number of studies. Given the social significance, the high prevalence of osteoarthritis, and evidences that quantitative and qualitative modification of the gut microbiota affects its progression, it seems important to clarify the underlying mechanisms of this association.

Osteoarthritis is a multifactorial joint disease, which is based primarily on the progressive degeneration of articular cartilage. Impaired metabolic activity of chondrocytes, consisting in an imbalance in the extracellular matrix synthesis and degradation processes, causes the persistent release of molecular patterns associated with damage. This leads to the activation of a wide range of innate immune cells receptors and is the basis for the development of an inflammatory reaction in the joint. The involvement of macrophages in the synovial membrane and their activation leads to the production of pro-inflammatory cytokines, leading to the development of chronic low-grade inflammation in the joint, supporting the synthesis of catabolic enzymes by chondrocytes and escalating the cartilage degeneration.

Microbial dysbiosis, defined as an adverse modification in the diversity, structure, or metabolic activity of the gut microbiota, is a hidden risk factor, accompanied by metabolic endotoxemia and, consequently, by increased production of pro-inflammatory cytokines, that support the systematic low-grade inflammation and pathophysiological mechanisms of osteoarthritis. It has been shown that dysbiosis of the gut microbiota intestinal takes part in the formation of other osteoarthritis risk factors for, for example, obesity and metabolic disorders.

The identification of important interrelated pathophysiological mechanisms of these pathologies will contribute to the development of new pathogenetic treatment methods with their subsequent active introduction into clinical practice.

Key words: *gut microbiota, dysbiosis, osteoarthritis, metabolic endotoxemia, cytokines, inflammation*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.05.2023

Accepted for publication on 07.08.2023

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Zakharkin I.A. et al. Pathogenetic Mechanisms of the Relationship Between Osteoarthritis and Intestinal Dysbiosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 325-334. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-325-334. EDN: AMTBWZ

IL-1 β — interleukin-1 β — интерлейкин-1 β , DAMPs — damage-associated molecular patterns — молекулярные паттерны, связанные с повреждением, MMP — matrix metalloproteinase — матриксные металлопротеиназы, TNF — tumor necrosis factor — фактор некроза опухоли, ОА — остеоартрит

Введение

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространённых заболеваний опорно-двигательного аппарата, характеризующийся дегенерацией суставного хряща, ремоделированием субхондральной кости, воспалением синовиальной оболочки, и приводящий к ограничению движений в суставах, что является одной из ведущих причин инвалидности, и снижения качества жизни населения [1]. ОА страдают около 303 млн человек в мире, при этом в связи со старением населения и увеличением распространённости ожирения наблюдается тенденция роста заболеваемости. Так, распространённость данной патологии увеличилась на 8-10 % по сравнению с аналогичными данными 1990 года [2].

Факторы риска ОА включают старение, пол, травматическое повреждение суставов, ожирение, генетическую предрасположенность [3]. В настоящее время пусковой фактор ОА остается неопределённым. Недавние исследования, подтверждающие связь между сахарным диабетом 2 типа, ожирением и ОА, сосредоточили внимание на роли метаболического синдрома в индуцировании или усугублении повреждения суставов.

Связующим звеном между метаболическими нарушениями и началом ОА вероятно является хроническое системное воспаление низкой степени активности. Имеющиеся данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в возникновении данного воспалительного состояния важное место занимают процессы транслокации микробиоты желудочно-кишечного тракта [4]. Показано, что уровни липополисахарида сыворотки крови и синовиальной жидкости (LPS) представителей микробиоты кишечника имели тесную взаимосвязь со степенью тяжести и активностью воспалительного процесса в коленном суставе. Кроме того, представленные данные Zhao, et al. (2018) подтверждают наличие бактериальных нуклеиновых кислот в синовиальной жидкости у пациентов с ОА [5]. Исследованиями Dunn, et al. (2020) выявлено наличие нуклеиновых кислот грамотрицательных бактерий в хряще пациентов, восприимчивых к развитию ОА по сравнению с пациентами контрольной группы, имеющих определённую устойчивость к развитию дегенеративных повреждений суставных тканей [6].

Таким образом, данные результаты указывают о высокой значимости транслокации бактерий из микро-

биоты кишечника, посредством существующего нарушения барьерной функции кишечного эпителия в развитии воспалительно-дегенеративных процессов суставов. Систематизированный анализ проведённых исследований даёт основание для предположения существования причинно-следственных взаимосвязей между количественным и качественным составом кишечной микробиоты и вероятностью развития остеоартрита, позволяет оценить патогенетическую роль в активации системного и местного воспаления суставов, проникающих бактериально-ассоциированных молекулярных паттернов, и их прямое и косвенное влияние на синовиальную среду сустава [7-9].

В данном обзоре приведены результаты анализа литературных данных за период 2010 — 2023 гг. баз данных РИНЦ, PubMed, Scopus. В анализ включены данные авторов, проводивших клинические и экспериментальные исследования, обосновывающие потенциальные механизмы влияния дисбиоза кишечника на возникновение и прогрессирование остеоартрита различных локализаций.

Патогенетические аспекты формирования остеоартрита

Остеоартрит (ОА) — гетерогенное дегенеративное заболевание суставов различной этиологии, связанное с разрушением суставного хряща и объединённое сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом [10]. На течение ОА оказывают влияние метаболические, эпигенетические, генетические и клеточные нарушения. К факторам, повышающим риск развития и прогрессирования ОА относятся пожилой возраст, травмы, пол, ожирение, факторы питания, малоподвижный образ жизни [11-14].

Основными компонентами здорового сустава являются хрящ, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость, а также субхондральная кость, связки, капсула и периапартулярные мышцы. В основе ОА лежит поражение всех компонентов сустава: утолщение субхондральной кости, образование остеофитов, воспаление синовиальной оболочки (синовит), дегенерация связок, менисков, гипертрофия суставной капсулы, но в первую очередь — прогрессирующее разрушение суставного хряща. Хондроциты составляют клеточный компонент хряща и играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, действуя как датчики механических, ионных и осмотических сигналов в микроокружении хряща. В физиологических условиях хондроциты продуцируют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), включая коллаген II типа, гликопротеины, протеогликаны и гиалуроновую кислоту, необходимые для поддержания структуры и функции хряща [15].

Такие факторы как чрезмерная нагрузка, гиперактивность, нарушение конгруэнтности, приводят к избыточному механическому напряжению и хроническому повреждению хряща. Патология хряща на

клеточном и тканевом уровне характеризуется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса, обусловленным изменениями метаболической активности хондроцитов. Хондроциты снижают выработку компонентов ВКМ и увеличивают секрецию ферментов, разрушающих его, включая коллагеназы и агреканазу. Коллагеназы, а именно матриксные металлопротеиназы (MMPs) 1 и 13, являются основными факторами, приводящими к общей деградации коллагенового каркаса, в то время как агреканазы, а именно дезинтегриноподобные металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина (ADAMTS 4 и 5), являются протеолитическими ферментами, которые разрушают протеогликаны [16]. Повреждение хряща нарушает нормальную функцию сустава, приводя к нарушению конгруэнтности и снижению поглощения механических нагрузок.

Макрофаги являются основным источником медиаторов воспаления в суставе при ОА. Выработка активированными макрофагами провоспалительных цитокинов, IL-1 β (интерлейкин-1 β), IL-6 (интерлейкин-6), IL-8 (интерлейкин-8), TNF (фактор некроза опухоли), считается основным фактором продолжающегося разрушения сустава. Устойчивое разрушение хряща и окружающих тканей обеспечивает непрерывное поступление эндогенных стимулов, которые поддерживают локальное хроническое воспаление низкой степени активности [17]. Внеклеточные и внутриклеточные молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMPs), высвобождающиеся в синовиальную жидкость после повреждения ткани или клеточного стресса, инициируют воспалительную реакцию. DAMPs активируют паттерн-распознающие рецепторы (PRR), включая Toll-подобные рецепторы (TLR), нуклеотидсвязывающие доменоподобные рецепторы олигомеризации или NOD-подобные рецепторы (NLR) и рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGEs), которые экспрессируются на поверхности макрофагов, присутствующих в суставе, синовиоцитов и хондроцитов, и инициируют сигнальные каскады, приводящие к активации факторов транскрипции, которые участвуют в выработке медиаторов воспаления и ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Активация PRR хондроцитов связана с выработкой катаболических факторов [18]. Стимуляция рецепторов TLR2/TLR4 приводит к рекрутированию адаптерных белков, таких как MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88), TICAM-1 (TIR-содержащая адаптерная молекула 1), TICAM-2 (TIR-содержащая адаптерная молекула 2), в свою очередь активирующих сигнальные пути NF- κ B (ядерный фактор каппа-B), MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, NO (оксид азота), синтезу PGE2 (простагландин E2) и MMPs. NLRs опосредуют активацию инфламмасом, которые вызывают образование пор в клеточной мембране, связанных с высвобождением IL-1 α , β (интерлейкин-1 α , β) и IL-18 (интерлейкин-18) [19]. Система комплемента

также способствует развитию воспаления в суставе, поскольку DAMPs могут связывать и активировать каскад молекул комплемента, приводя к формированию мембраноатакующего комплекса, вызывающего в результате лизис клеток.

Внеклеточные DAMP происходят из внеклеточного матрикса и высвобождаются в результате механического или протеолитического повреждения хряща: фибронектин, гиалуронан, бигликан, тенасцин-С, синдекан-4, фрагменты коллагена II типа и агреканина, концентрация которых в синовиальной жидкости при ОА значительно нарастает, формируя порочный круг хрящевой деструкции. Например, фибронектин способствует воспалительной реакции макрофагов посредством активации TLR и JNK2 (янус-киназа 2), а также сигнального пути p38 MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы p38), приводящего к продукции TNF, IL-1 β и IL-8 [20]. Фибронектины также запускают катаболические процессы в хряще, активируя хондроциты для выработки провоспалительных цитокинов и MMP-1 и 3. Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция (CPPD) и основного фосфата кальция (BCP), могут взаимодействовать как с TLR, так и с NLR макрофагов, что приводит к активации инфламмасом и последующему высвобождению провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, а также могут индуцировать выработку NO и MMPs хондроцитами посредством активации сигнального пути TLR2-NF- κ B [21].

Внутриклеточные DAMPs представляют собой эндогенные молекулы, которые действуют как молекулы сигнала опасности и участвуют в различных воспалительных заболеваниях: HMGB1 (протеин B1 группы белков с высокой подвижностью), белки s100, белки теплового шока, IL-1 α , IL-33 (интерлейкин-33) и ряд других [22]. Пассивное высвобождение этих молекул может быть результатом некроза и гибели клеток, в то время как активное высвобождение опосредуется через секретируемые внеклеточные пузырьки [23]. Сосудистая экссудация является еще одним источником DAMPs. Уровни фибриногена, Gc-глобулина, α 1-микроглобулина и α 2-макроглобулина повышаются в синовиальной жидкости при ОА и коррелируют с тяжестью заболевания. Перечисленные молекулы активируют макрофаги и другие врожденные клетки TLR4-зависимым образом, что приводит к выработке IL-1 β , IL-6 и TNF.

Старение является основным фактором, способствующим развитию ОА. Развивается секреторный фенотип стареющих клеток (SASP), характеризующийся повышенной выработкой провоспалительных агентов, катаболических медиаторов и DAMP в тканевом микроокружении. Длительное высвобождение этих предикторов приводит к развитию низкоактивного системного провоспалительного состояния («inflammaging»), которое усиливает дегенеративные процессы тканей. Хондроциты подвергаются клеточному старению из-за митохондриальной дисфункции, окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулула, накопления поврежденных клеточных

белков и повреждения клеточной ДНК. Накопление стареющих хондроцитов ставит под угрозу способность хондроцитов поддерживать гомеостаз хряща и способствует выработке воспалительных цитокинов, DAMPs и ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс [24].

Взаимосвязь между дисбактериозом и остеоартритом

Общность патогенетических механизмов развития ОА и дисбиоза кишечника проявляется в наличии схожих факторов риска: возраст, пол, гиподинамия, характер питания с употреблением избыточного количества жиров и углеводов, ожирение, индуцирующих ОА, которые участвуют в его развитии либо напрямую, либо косвенно посредством модуляции кишечной микробиоты. Микробный дисбиоз может рассматриваться как один из пусковых факторов, играющий ключевую роль в возникновении ОА, при этом микробные паттерны способны стимулировать имеющиеся механизмы развития ОА [25].

Наиболее признанным связующим звеном между дисбиозом и формированием ОА является хроническое воспаление низкой степени активности. Дисбиоз влияет на патогенез ОА как на системном, так и на местном уровнях через механизмы активации врожденного иммунитета [26]. Имеющийся дисбаланс кишечной микрофлоры посредством активации врожденных иммунных рецепторов и стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов ведет к нарушению регуляции образования трансмембранных (окклюдины, клаудины) и внутриклеточных (ZO-1, ZO-2, ZO-3) замыкающих белков, являющихся основными компонентами плотных контактов апикальной части энтероцитов. В частности, γ -IFN (γ -интерферон) снижает экспрессию как ZO-1, так и окклюдина. Кроме того, нарушение регуляции сборки плотных контактов может быть связано с увеличением активности зонилина, физиологического регулятора проницаемости кишечника, который патологически стимулируется провоспалительными цитокинами, а также бактериальными патогенами в контексте дисбиотического микробиома [27]. Нарушение целостности плотных соединений энтероцитов приводит к усилению проницаемости кишечного барьера, что создает условия для избыточного проникновения бактериально-ассоциированных молекулярных паттернов (липополисахарид, пептидогликан, флагеллин, бактериальная ДНК) в кровотоки. Возникающая при этом эндотоксемия приводит к провоспалительной реакции резидентных иммунных клеток, в том числе в хрящах и синовиальной оболочке [28].

Макрофаги являются важным компонентом врожденной иммунной системы и играют важную роль в возникновении и прогрессировании ОА. Воспаление, связанное с макрофагами, является движущим фактором структурного повреждения и прогрессирования ОА. Например, вырабатываемые представителями

Streptococcus spp. метаболиты, пройдя через кишечный барьер, либо активируют макрофаги в синовиальной оболочке, что приводит к воспалению и повреждению суставов, либо попадают в кровоток, активируя макрофаги до провоспалительных макрофагов, вызывая, таким образом, системное воспаление, которое вызывает или усугубляет повреждение суставов [29]. Соотношение макрофагов M1/M2 определяет тяжесть заболевания. Первый тип индуцирует апоптоз хондроцитов и снижает синтез компонентов внеклеточного матрикса, в то время как последний, через экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) стимулирует хондрогенез и образование коллагена II и протеогликана [30].

Макрофаги ткани сустава активируются при стимуляции паттерн-распознающих рецепторов молекулярными паттернами, связанными с повреждением, не только в результате структурного повреждения суставов, но и вследствие эндотоксемии при дисбиозе. Так, липополисахарид активирует врожденный иммунный ответ через связывание комплекса CD14–LPS–LBP (CD14–липополисахарид–липополисахарид-связывающий белок) и TLR4, а также корецепторного миелоидного дифференцировочного белка-2 (MD-2), экспрессируемых на клеточной поверхности различных типов клеток, особенно макрофагов [31]. Это приводит к повышению уровня транскрипционного фактора NF- κ B, продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF, IL-1 β , IL-6, активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL) и IL-8, которые, в свою очередь, повышают продукцию MMPs, снижают синтез коллагена и протеогликана, и еще больше усиливают активацию транскрипционного фактора NF- κ B, что приводит к вторичному воспалению суставных тканей.

Кроме того, липополисахарид клеточной стенки бактерий (ЛПС) активирует хондроциты, индуцируя выработку подкомпонента комплемента C1r, фактора комплемента B, комплемента C3, мимекана и белка, связанного с пентраксином 3 (PTX3). Это приводит к активации каскада комплемента и выработке активных белков комплемента, которые могут связываться с рецепторами или откладываться на синовиальных клетках, что приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов [32]. Таким образом, ЛПС не только индуцирует врожденный иммунный ответ посредством активации TLR4, но также усугубляет существующее хроническое воспаление низкой степени тяжести, переводя ОА в состояние хронического заболевания.

Бактериальный пептидогликан стимулирует внутрисуставные синовиальные фибробласты и индуцирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMPs), провоспалительных цитокинов путем активации рецептора TLR2. Пептидогликан также инициирует системный врожденный иммунитет посредством распознавания NLRs, что приводит к активации инфламмасом и увеличению выработки провоспалительных цитокинов [33].

Кишечная микробиота участвует в развитии ОА, влияя и на адаптивный иммунитет. Т-клетки играют биологическую роль в контроле воспаления и репарации. Они продуцируют кatabолические цитокины, которые стимулируют протеазы к разрушению хрящевого матрикса, модулируют секрецию противовоспалительных цитокинов и экспрессию рецепторов к цитокинам, то есть обладают потенциалом влиять на прогрессирование ОА. ЛПС, активируя TLR4, вызывает воспалительный каскад, при котором высвобождаются интерфероны и воспалительные цитокины, которые действуют как факторы транскрипции, индуцируя созревание наивных иммунных клеток [34]. Дисбиоз может определять преимущественное направление дифференцировки примитивных CD4+ Т-клеток в эффекторные Т-клетки. Баланс между Treg-клетками и эффекторными Т-клетками подмножеств Th1, Th2 и Th17 имеет решающее значение для иммунного гомеостаза, дисбаланс которого может привести к хроническому воспалению, в том числе в суставах. Биологически активные вещества, биосинтез которых зависит от микробиоты, влияют на биологию Т-клеток. Например, бутират, вырабатываемый кишечной микробиотой, способствует поддержанию иммунного гомеостаза кишечника, индуцируя дифференцировку Treg-клеток. Кроме того, бутират ингибирует коллаген-индуцированный артрит через ось Treg-клетки / IL-10 / Th17-клетки [35].

Другим хорошо известным фактором риска развития ОА является ожирение, которое зачастую связано с формированием дисбиоза кишечника. С механической точки зрения связь между ожирением и ОА обусловлена чрезмерной нагрузкой на суставы в результате увеличения массы тела. Изменения кишечной микробиоты тесно связаны с развитием ожирения и резистентности к инсулину. Эндотоксемия при дисбиозе способствует преобразованию макрофагов жировой ткани фенотипа M2 в фенотип M1 и их активации, ведущей к повышенной секреции провоспалительных цитокинов и адипокинов, что усугубляет системное воспаление низкой степени тяжести, способствуя воспалению в суставе [36]. Гипергликемия способствует усилению воспалительной реакции и окислительному стрессу в суставной ткани, тем самым усугубляя ОА. Кроме того, провоспалительной гиперпродукции и возникающей эндотоксемии может способствовать избыточное количество жировой ткани, сопровождающееся гиперпродукцией адипокинов, таких как лептин, резистин, висфатин и адипонектин [37]. Лептин, секретирующийся как жировой тканью, так и посредством дополнительной стимуляции его секреции за счет транслокации эндотоксинов в системный кровоток, путем связывания с рецептором лептина (Ob-Rb), способствует экспрессии IL-6 через сигнальные пути янус-киназы 2/сигнального белка и активатора транскрипции 3 (JAK2/STAT3), митоген-активированных протеинкиназ p38 (p38 MAPK) [38]. Кроме того, лептин может усиливать экспрессию других факторов, таких как IL-1, матриксных металлопротеиназ-9 и 13 (MMP-9, MMP-13).

Дисбиоз ассоциирован со значительно повышенной экспрессией генов, связанных с синтезом свободных жирных кислот (FFAs) и транспортом FFAs в печени. Уровень метаболитов FFAs в синовиальной жидкости, таких как миристиновая кислота, олеиновая кислота и ланостерол, положительно коррелируют с прогрессированием ОА [39]. Липотоксические эффекты усугубляют синовит у пациентов с ОА. Гиперхолестеринемия способствует системному воспалительному ответу, а накопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в синовиальной жидкости и хондроцитах, что наблюдается у пациентов с ОА, способствует развитию местных воспалительных реакций и дегенерации хряща [40].

Структура и функции микробного сообщества кишечника тесно связаны с питанием. В патофизиологию ОА также вовлечены различные диетические факторы, такие как насыщенные жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), антиоксиданты и аминокислоты. Некоторые микробные метаболиты взаимодействуют с воспалительными сигнальными путями и, таким образом, влияют на иммунитет хозяина, что может ускорить развитие ОА. Например, холин и карнитин могут метаболизироваться кишечной микробиотой в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [41]. ТМАО, повышает уровни TNF- α и IL-1 β , снижает уровни противовоспалительного фактора IL-10 и способен вызывать окислительный стресс, который играет ключевую роль в патогенезе ОА [42].

Кишечная микробиота оказывает прямое и косвенное влияние на метаболизм костной ткани, влияя на усвоение витаминов, кальция, уровень половых гормонов. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) повышают уровни фактора роста инсулина-1 (IGF-1) в сыворотке и костном мозге, таким образом кишечная микробиота оказывает анаболическое действие на костную ткань [43]. Кишечная микробиота оказывает значительное влияние на костную массу через сигнальные пути NOD1 и NOD2. MAMPs (микроб-ассоциированные молекулярные паттерны), распределяемые в костных органах, оказывают прямое влияние на ремоделирование кости посредством стимуляции врожденных иммунных рецепторов костных клеток [44].

Двунаправленная связь между мозгом и кишечником в значительной степени зависит от кишечной микробиоты [45]. Микробиота кишечника влияет на функцию ЦНС, стимулируя энтероэндокринные клетки, которые вырабатывают нейропептиды, а также бактериальные нейротрансмиттеры, особенно метаболиты серотонина (5-HT) и триптофана. Дисбаланс между ЦНС и кишечной нервной системой организма участвует в развитии описанных выше метаболических механизмов и, как следствие, способствует прогрессированию ОА. Гиперактивность микроглии в спинном роге лежит в основе механизмов болевой сенсibilизации на центральном уровне при ОА [46]. SCFAs, стимулируя созревание микроглии и регулируя гомеостатическое метаболическое состояние возможно участвуют в регуляции боли, связанной с ОА [47].

Подтверждают вовлеченность дисбиоза кишечника в патогенез остеоартрита данные исследования микробного профиля суставных тканей больных ОА. В исследовании Dunn et al. (2020) методом секвенирования гена 16s рРНК идентифицированы микробные нуклеиновые кислоты на поврежденных и интактных образцах суставного хряща пациентов с ОА коленного, тазобедренного суставов, а также пациентов контрольной группы. Установлены достоверные различия в микробном профиле коленного и тазобедренного суставов. Образцы суставного хряща пациентов с ОА коленного сустава характеризовались множеством представителей типа Firmicutes, тогда как образцам суставного хряща пациентов с ОА тазобедренного сустава более свойственны представители типа Proteobacteria, в частности Beta- и Gammaproteobacteria. Результаты сравнивали с аналогичным исследованием образцов суставного хряща чувствительных к ОА мышей линии C57BL6 и резистентных к ОА мышей линии MRL. В результате, мыши линии MRL, защищенные от ОА, имели микробный профиль, сходный с результатами исследования образцов хряща пациентов контрольной группы, тогда как чувствительные к ОА мыши линии B6 имели микробные сигнатуры, сходные с таковыми образцов суставного хряща пациентов с ОА [46]. Это даёт основание предположить, что ряд бактериальных видов, ассоциированных с ОА, способны индуцировать и поддерживать его развитие.

Вопросом остаётся путь контаминации суставного хряща. В этой связи представляется интересным обнаружить, что эти результаты секвенирования различаются в пределах одного и того же сустава. Возможно, это связано с тем, что эрозированные участки хряща подвержены воздействию продуктов кровотока в большей степени, и поэтому изменение микробного профиля происходит гораздо быстрее по сравнению с интактными участками.

В исследовании Zhao et al. (2018) также методом секвенирования гена 16s рРНК происходила идентификация бактериальных нуклеиновых кислот в образцах синовиальной ткани и синовиальной жидкости больных ОА и ревматоидным артритом. Обнаружены существенные различия флоры: так *Agrobacterium*, *Comamonas*, *Kocuria*, *Meiothermus* и *Rhodoplanes* характерны для образцов синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом, в то время как *Atopobium*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Bacteroides uniformis*, *Turicibacter*, *Leptotrichia*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas* и *Streptococcus* более свойственны образцам синовиальной ткани пациентов с ОА [47].

Тем не менее, делать выводы относительно прямой роли бактерий и какого-либо конкретного вида в развитии или прогрессировании ОА в рамках проанализированных исследований затруднительно. Для этого потребуются дальнейшие исследования с вовлечением изучения бактериальных метаболитов, что поспособствует лучшему пониманию потенциальных изменений в микробиоме хряща как новом факторе

патогенеза ОА. Также необходим анализ того, когда и как происходит контаминация хряща своим микробиомом, оценка его возрастных изменений, и как следствие, возрастном повышении восприимчивости к ОА.

Прояснение потенциальной патогенной роли определенных видов бактерий в развитии ОА предоставит возможность для разработки новых терапевтических средств. Например, O-Sullivan et al. (2022) приводят данные, демонстрирующие, что пробиотик *Lactobacillus acidophilus* значительно изменяет структуру микробиоты желудочно-кишечного тракта на экспериментальной модели, способствуя накоплению бактерий рода *Akkermansia* и семейства *Lachnospiraceae* с полезными противовоспалительными эффектами. Выявлено системное воздействие, проявляющееся снижением уровня провоспалительных цитокинов и медиаторов боли. Гистологическое исследование подтвердило, что *Lactobacillus acidophilus* также оказывает благоприятное влияние на сохранение целостности сустава, вследствие ингибирования пути RUNX2 (Runt-связанный транскрипционный фактор 2) / MMP13 [48]. Будущие исследования могут предоставить дополнительные доказательства значительного потенциала стратегий профилактики и лечения ОА, включающих применение пробиотиков.

Заключение

Таким образом, несмотря на ограниченность имеющихся исследований, все данные последовательно указывают на вовлеченность кишечного дисбиоза в инициацию и прогрессирование ОА. Дисбиоз участвует в развитии ОА, усугубляя имеющиеся факторы риска, такие как ожирение, метаболический синдром и травмы суставов, активируя иммунную систему, оказывая влияние на дифференцировку Т-клеток, метаболизм организма, нарушая процессы нормального взаимодействия между ЦНС и вегетативной нервной системой кишечника. Наиболее вероятным связующим механизмом между этими двумя расстройствами является общее хроническое воспаление низкой степени активности. Хроническая системная воспалительная реакция хоть и не является специфичной для ОА, но играет важную роль в его развитии посредством поддержания местного воспаления синовиальной оболочки и катаболических реакций хондроцитов, приводящих к дегенерации суставного хряща (Рис.1).

Сохранение состояния здоровья кишечной микробиоты имеет фундаментальное значение для предотвращения возникновения и прогрессирования целого ряда заболеваний, в том числе и ОА. Возможно, что профиль микробиома кишечника может быть

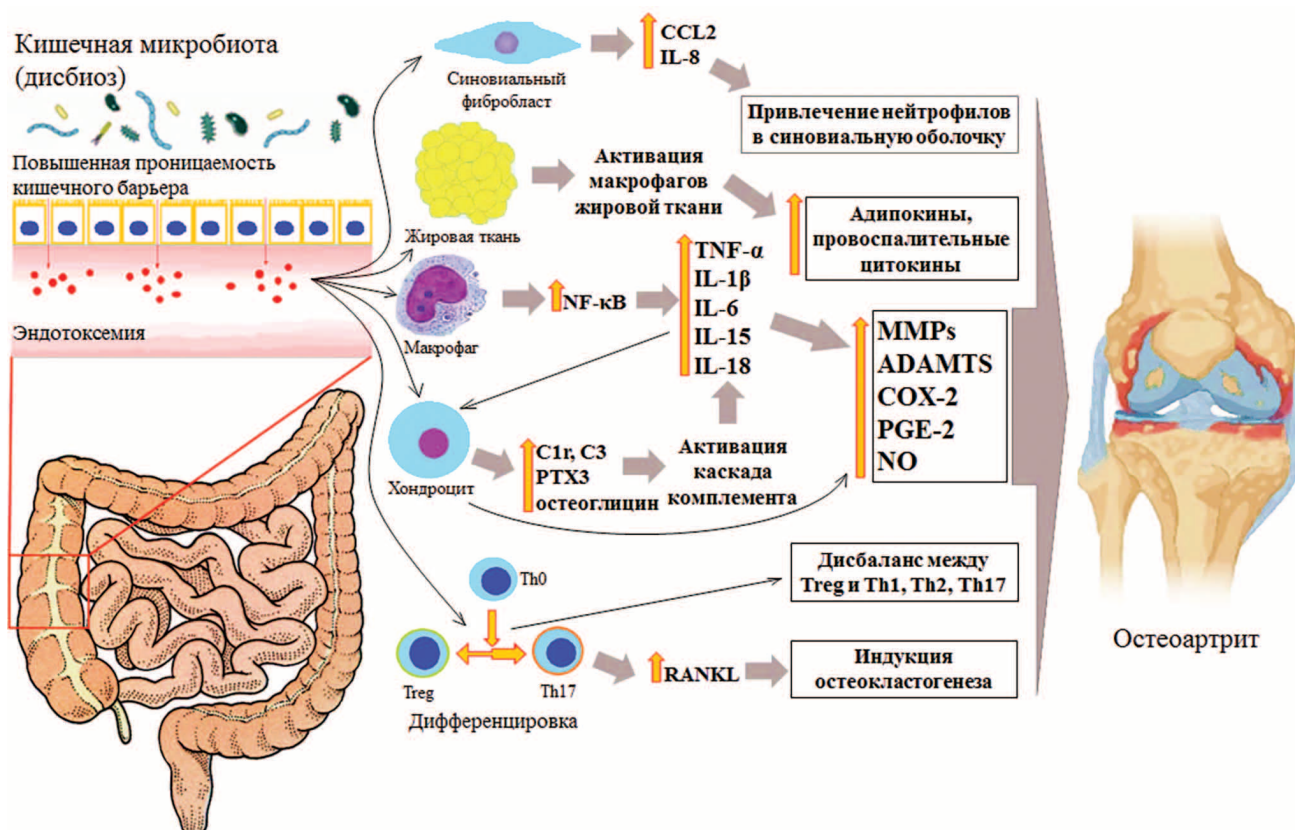


Рисунок 1. Патогенетическая взаимосвязь дисбиоза кишечника и остеоартрита

Примечания. TNF — фактор некроза опухоли; IL-1β — интерлейкин-1β; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8; CCL2 — лиганд хемокина CC-типа 2; NF-κB — ядерный фактор каппа-B; C1r — субкомпонент комплемента C1r; C3 — компонент комплемента C3; PTX3 — пентраксин 3; MMPs — матричные металлопротеиназы; ADAMTS — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами; COX-2 — циклооксигеназа-2; PGE-2 — простагландин E2; NO — оксид азота; RANKL — активатор мембраносвязанного рецептора NF-κB; Th0 — наивный Т-хелпер; Th1 — Т-хелпер 1 типа; Th2 — Т-хелпер 2 типа; Th17 — Т-хелпер 17 типа; Treg — Т-регуляторная клетка

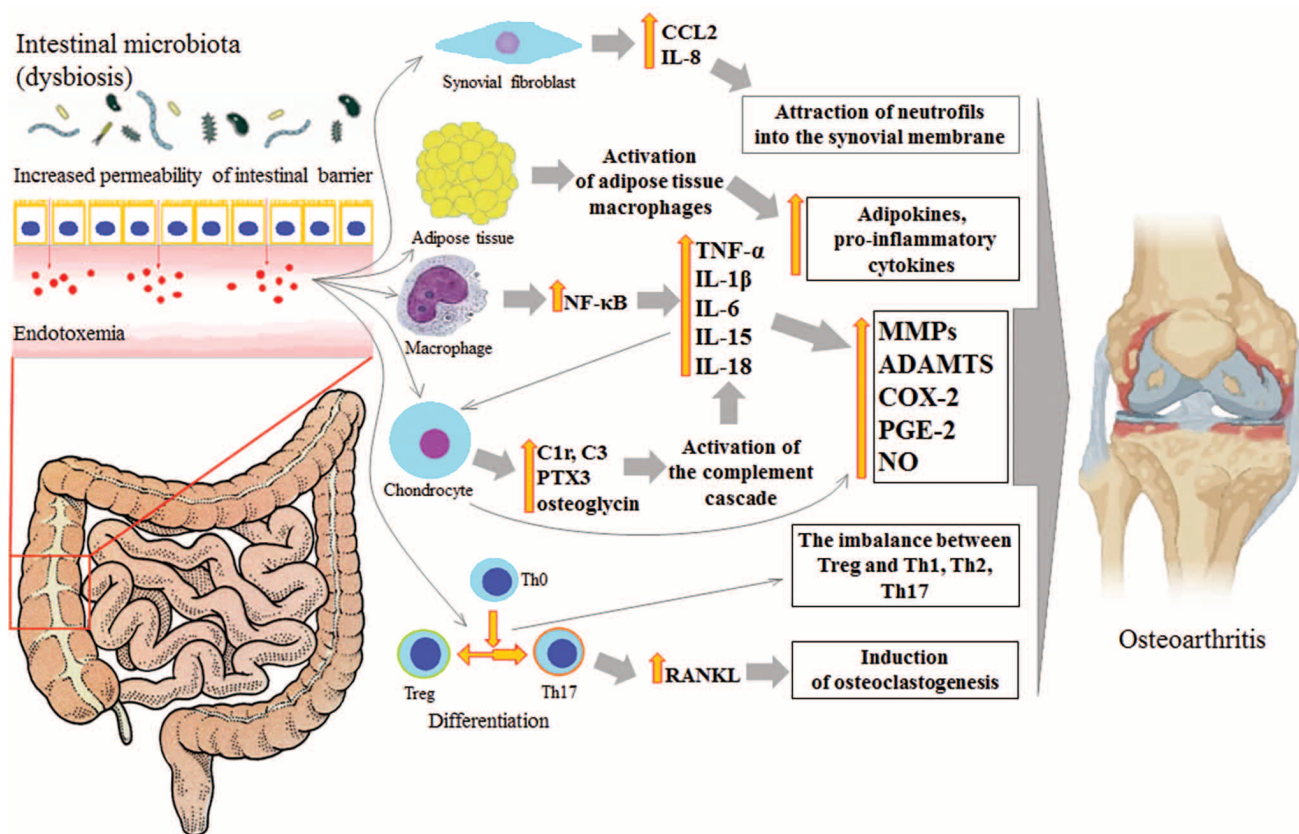


Figure 1. Pathogenetic relationship of intestinal dysbiosis and osteoarthritis

Notes. TNF — tumor necrosis factor; IL-1 β — interleukin-1 β ; IL-6 — interleukin-6; IL-8 — interleukin-8; CCL2 — C-C motif ligand 2; NF- κ B — nuclear factor kappa light-chain-enhancer of activated B cells; C1r — complement C1r subcomponent; C3 — complement C3 component; PTX3 — pentraxin 3; MMPs — matrix metalloproteinases; ADAMTS — a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motif; COX-2 — cyclooxygenase-2; PGE-2 — prostaglandin E2; NO — nitric oxide; RANKL — receptor activator of NF- κ B ligand; Th0 — undifferentiated T-helper cell; Th1 — T-helper cell type 1; Th2 — T-helper cell type 2; Th17 — T-helper cell type 17; Treg — regulatory T cell

использован в качестве инструмента для прогнозирования и выявления потенциальных нарушений. Более того, можно ожидать, что в ближайшем будущем целенаправленные манипуляции с микробиомом кишечника станут неотъемлемой частью стратегий терапии остеоартрита. Однако детальные механизмы взаимосвязи между дисбиозом и ОА остаются скрытыми и требуют дополнительного изучения.

Вклад авторов:

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

Порядин Г.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Захватов А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Захаркин И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7132-4887>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Паршина А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Шаев А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5151-123X>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Author Contribution:

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

Poryadin G.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): conception and design; verification of critical intellectual content, collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Zakhvatov A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): conception and design; collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Zakharkin I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7132-4887>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Parshina A.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work.

Shaev A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5151-123X>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Список литература/References:

1. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, Regional and National Burden of Osteoarthritis 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(6): 819–828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
2. Zhao X., Shah D., Gandhi K., et al. Clinical, humanistic, and economic burden of osteoarthritis among noninstitutionalized adults in the United States. *Osteoarthr Cartil.* 2019; 27(11): 1618–1626. DOI: 10.1016/j.joca.2019.07.002.
3. Berenbaum F., Wallace I.J., Lieberman D.E., et al. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(11): 674–681. DOI: 10.1038/s41584-018-0073-x.
4. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(3): 473–493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.
5. Zhao Y, Chen B, Li S, et al. Detection and Characterization of Bacterial Nucleic Acids in Culture-Negative Synovial Tissue and Fluid Samples From Rheumatoid Arthritis or Osteoarthritis Patients. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 14305. DOI: 10.1038/s41598-018-32675-w.
6. Dunn CM, Velasco C, Rivas A, et al. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations With Knee and Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(7): 1111–1122. DOI: 10.1002/art.41210.
7. Rios JL, Bomhof MR, Reimer RA, et al. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 3893. DOI: 10.1038/s41598-019-40601-x.
8. Contartese D, Tschon M, De Mattei M, et al. Sex specific determinants in osteoarthritis: a systematic review of preclinical studies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(10): 3696. DOI: 10.3390/ijms21103696.
9. de Sire A, de Sire R, Petito V, et al. Gut-Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People With Osteoarthritis. *Nutrients.* 2020; 12(2): 574. DOI: 10.3390/nu12020574.
10. Урясьев О.М., Заигрова Н.К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение. *Земский врач.* 2016; 1-2(29-30): 27-35. Uryas'ev O.M., Zaigrova N.K. Osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Zemsky doctor.* 2016; 1-2(29-30): 27-35 [In Russian].
11. Mills S, Stanton C, Lane JA, et al. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients.* 2019; 11(4): 923. DOI: 10.3390/nu11040923.
12. Guss JD, Ziemian SN, Luna M, et al. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2019; 27(1): 129–139. DOI: 10.1016/j.joca.2018.07.020.
13. Terkawi M.A., Matsumae G., Shimizu T., et al. Interplay between Inflammation and Pathological Bone Resorption: Insights into Recent Mechanisms and Pathways in Related Diseases for Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(3): 1786. DOI: 10.3390/ijms23031786.
14. Thomson A., Hilken C.M.U. Synovial Macrophages in Osteoarthritis: The Key to Understanding Pathogenesis? *Front. Immunol.* 2021; 12: 678757. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678757.
15. Lambert C., Zappia J., Sanchez C., et al. The Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) as Potential Targets to Treat Osteoarthritis: Perspectives From a Review of the Literature. *Front. Med.* 2020; 7: 607186. DOI: 10.3389/fmed.2020.607186.
16. Larkin DJ, Kartchner JZ, Doxey AS, et al. Inflammatory markers associated with osteoarthritis after destabilization surgery in young mice with and without Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE). *Front. Physiol.* 2013; 4: 121. DOI: 10.3389/fphys.2013.00121.
17. Bosch M.H.J. Inflammation in osteoarthritis: Is it time to dampen the alarm(in) in this debilitating disease? *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195(2): 153–166. DOI: 10.1111/cei.13237.
18. Hwang H.S., Park S.J., Cheon E.J., et al. Fibronectin fragment-induced expression of matrix metalloproteinases is mediated by MyD88-dependent TLR-2 signaling pathway in human chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 320. DOI: 10.1186/s13075-015-0833-9.
19. Zhou Q., Zhu Z., Hu X., et al. HMGB1: A critical mediator for oxidized-low density lipoproteins induced atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 956–957. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.203.
20. Aulin C., Lassacher T., Palmblad K., et al. Early stage blockade of the alarmin HMGB1 reduces cartilage destruction in experimental OA. *Osteoarthr. Cartil.* 2020; 28 (5): 698–707. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.003.
21. Chen K., Jiao Y., Liu L., et al. Communications Between Bone Marrow Macrophages and Bone Cells in Bone Remodeling. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 598263. DOI: 10.3389/fcell.2020.598263.
22. Toh W.S., Brittberg M., Farr J., et al. Cellular senescence in aging and osteoarthritis. *Acta Orthop.* 2016; 87(363): 6–14. DOI: 10.1080/17453674.2016.1235087.
23. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev.* 2019; 55: 100946. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100946.
24. Liu Y, Ding W, Wang HL, et al. Gut Microbiota and Obesity-Associated Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2019; 27(9): 1257–1265. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.009.
25. Ulici V, Kelley KL, Azcarate-Peril MA, et al. Osteoarthritis Induced by Destabilization of the Medial Meniscus Is Reduced in Germ-Free Mice. *Osteoarthr. Cartil.* 2018; 26(8): 1098–1109. DOI: 10.1016/j.joca.2018.05.016.
26. McAllister M.J., Chemaly M., Eakin A.J., et al. NLRP3 as a Potentially Novel Biomarker for the Management of Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2018; 26(5): 612–619. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.901.
27. Rosenberg J.H., Rai V., Dilisio M.F., et al. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: Potentially novel therapeutic targets. *Mol. Cell. Biochem.* 2017; 434: 171–179. DOI: 10.1007/s11010-017-3047-4.
28. Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2020; 28(5): 555–561. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.007.
29. Lorenz W., Buhrmann C., Mobasher A., et al. Bacterial Lipopolysaccharides Form Procollagen-Endotoxin Complexes That Trigger Cartilage Inflammation and Degeneration: Implications for the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15(5): 111. DOI: 10.1186/ar4291.
30. Huang Z., Kraus V.B. Does Lipopolysaccharide-Mediated Inflammation Have a Role in OA? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(2): 123–129. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.158.

31. Zhao LR, Xing RL, Wang PM, et al. NLRP1 and NLRP3 Inflammasomes Mediate LPS/ATP-induced Pyroptosis in Knee Osteoarthritis. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17(4): 5463–5469. DOI: 10.3892/mmr.2018.8520.
32. Woodell-May J.E., Sommerfeld S.D. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *J. Orthop Res.* 2020; 38(2): 253–257. DOI: 10.1002/jor.24457.
33. Hao F, Tian M, Zhang X, et al. Butyrate Enhances CPT1A Activity to Promote Fatty Acid Oxidation and iTreg Differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2021; 118(22): 2014681118. DOI: 10.1073/pnas.2014681118.
34. Murugesan S., Nirmalkar K., Hoyo-Vadillo C., et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37: 621–625. DOI: 10.1007/s10096-017-3143-0.
35. Zeddou M. Osteoarthritis Is a Low-Grade Inflammatory Disease: Obesity's Involvement and Herbal Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019: 2037484. DOI: 10.1155/2019/2037484.
36. Xiong H., Li W., Ke J., et al. Leptin Levels in the Synovial Fluid of Patients With Temporomandibular Disorders. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2019; 77(3): 493–498. DOI: 10.1016/j.joms.2018.09.012.
37. Rodríguez-Carrio J, Salazar N, Margolles A, et al. Free Fatty Acids Profiles Are Related to Gut Microbiota Signatures and Short-Chain Fatty Acids. *Front. Immunol.* 2017; 8: 823. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00823.
38. Kim S., Hwang J., Kim J., et al. Metabolite Profiles of Synovial Fluid Change With the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(5): 605–610. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.05.018.
39. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, et al. L-Carnitine in Omnivorous Diets Induces an Atherogenic Gut Microbial Pathway in Humans. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(1): 373–387. DOI: 10.1172/jci94601.
40. Canyelles M., Tondo M., Cedó L., et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link Among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10): 3228. DOI: 10.3390/ijms19103228.
41. Ohlsson C., Nigro G., Boneca I.G., et al. Regulation of Bone Mass by the Gut Microbiota Is Dependent on NOD1 and NOD2 Signaling. *Cell Immunol.* 2017; 317: 55–58. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.05.003.
42. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(6): 1689. DOI: 10.3390/ijms19061689.
43. Morris JL, Letson HL, Gillman R, et al. The CNS Theory of Osteoarthritis: Opportunities Beyond the Joint. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49(3): 331–336. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.008.
44. Pan T.T., Pan F., Gao W., et al. Involvement of Macrophages and Spinal Microglia in Osteoarthritis Pain. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021; 23(5): 29. DOI: 10.1007/s11926-021-00997-w.
45. Erny D, Dokalis N, Mezö C, et al. Microbiota-Derived Acetate Enables the Metabolic Fitness of the Brain Innate Immune System During Health and Disease. *Cell Metab.* 2021; 33(11): 2260–2276. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.10.010.
46. Lorenzo D, GianVincenzo Z, Carlo Luca R, et al. Oral-Gut Microbiota and Arthritis: Is There an Evidence-Based Axis? *J. Clin. Med.* 2019; 8(10): 0. DOI: 10.3390/jcm8101753.
47. Kalinkovich A., Livshits G. A Cross Talk Between Dysbiosis and Gut-Associated Immune System Governs the Development of Inflammatory Arthropathies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49(3): 474–484. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.007.
48. O-Sullivan I, Natarajan Anbazhagan A, Singh G, et al. Lactobacillus acidophilus Mitigates Osteoarthritis-Associated Pain, Cartilage Disintegration and Gut Microbiota Dysbiosis in an Experimental Murine OA Model. *Biomedicines.* 2022; 10(6): 1298. DOI: 10.3390/biomedicines10061298.

Obes Surg. 2023 Aug 16. doi: 10.1007/s11695-023-06767-0. Online ahead of print.

Долгосрочное рандомизированное контролируемое 15-летнее исследование пациентов после бариатрической хирургии по поводу морбидного ожирения

Filip Möller, Jakob Hedberg, Martin Skogar, Magnus Sundbom

PMID: 37584851

Актуальность: при морбидном ожирении обходного желудочного анастомоза по Ру (RYGB) может быть недостаточно, поэтому некоторые хирурги рекомендуют более мальабсорбтивную процедуру — билиопанкреатическое отведение с переключением на двенадцатиперстную кишку (БЛД/СД). В настоящее время недостаточно доказательств относительно результатов после 10 лет наблюдения, особенно после БЛД/СД. Цель этого рандомизированного контролируемого исследования состояла в том, чтобы сравнить отдаленные результаты БЛД/СД и RYGB у пациентов с морбидным ожирением, с индексом массы тела (ИМТ) >50 кг/м². **Методы:** 13–17-летнее проспективное одноцентровое одностороннее слепое рандомизированное исследование, в котором 47 пациентов (ИМТ > 48 и подходящих для бариатрической хирургии) были рандомизированы 1:1 в группы БЛД/СД и RYGB (25 мужчин, 24 БЛД/СД, 39,1±9,9 года, ИМТ 54,5±6,1 кг/м²). Первичная конечная точка — потеря веса. Исследование финансировалось за счет шведского государственного финансирования клинических исследований (ALF). **Регистрационный номер исследования:** ISRCTN10940791. **Результаты:** в исследовании приняли участие 34 (18 БЛД/СД) из 42 (81,0%). БЛД/СД приводило к более высокой потере ИМТ (20,4±7,9 по сравнению с 12,4±8,6, p=0,008) и более высокому проценту общей потери массы тела (37,5%±12,2 по сравнению с 22,8%±14,8, p=0,004). БЛД/СД ассоциировалось с более низким уровнем глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также более низким уровнем гемоглобина. Нежелательные явления чаще встречались после БЛД/СД (2,7 против 0,9 на пациента, p=0,004). Инструмент глобальной оценки BAROS (система бариатрического анализа и отчетности) продемонстрировал превосходные показатели для БЛД/СД (p=0,047). **Вывод:** по сравнению с RYGB, БЛД/СД приводит к лучшей потере веса и метаболическому контролю, а также к лучшему показателю BAROS, однако за счет большего количества побочных эффектов.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-335-343

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

EDN: ELNGUF



Г.Ш. Сафуанова*¹, А.С. Константинова²,
Н.Р. Рябчикова¹, Д.Р. Сафуанова³

¹ — Кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр Гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА У БОЛЬНЫХ COVID-19

G.Sh. Safuanova*¹, A.S. Konstantinova²,
N.R. Ryabchikova¹, D.R. Safuanova³

¹ — Department of Therapy and General Medical Practice with a Course of Geriatrics. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia

² — State Budgetary Healthcare Institution «Kuvatov Republican Clinical Hospital» of the Ufa Healthcare Department, Ufa, Russia.

³ — Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Changes in the Human Blood System in Patients with COVID-19

Резюме

Как известно, вирус SARS-CoV-2 влияет практически на все системы, органы и ткани человека, вызывая их поражение в большей или меньшей степени. Наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, во всем мире указывает на значительные изменения, происходящие в системе кроветворения и морфологии клеток крови. Настоящий обзор посвящен анализу литературных данных о влиянии вируса SARS-CoV-2 на изменения показателей системы крови человека, что имеет важное значение в практической работе всех специалистов здравоохранения.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, анемия, тромбоцитопения, коагулопатия

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 19.04.2023 г.

Принята к публикации 10.08.2023 г.

Для цитирования: Сафуанова Г.Ш., Константинова А.С., Рябчикова Н.Р. и др. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА У БОЛЬНЫХ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 335-343. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-335-343. EDN: ELNGUF

*Контакты: Гузьяль Шагбановна Сафуанова, e-mail: safuanova@bk.ru

*Contacts: Guzyal Sh. Safuanova, e-mail: safuanova@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>

Abstract

As is known, the SARS-CoV-2 virus affects almost all human systems, organs and tissues, causing their damage to a greater or lesser extent. Follow-up of COVID-19 patients worldwide indicates significant changes occurring in the hematopoiesis system and morphology of blood cells. This review is devoted to the analysis of literature data on the effect of the SARS-CoV-2 virus on changes in the indicators of the human blood system, which is important in the practical work of all healthcare professionals.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, anemia, cytopenia, thrombocytopenia, coagulopathy

Conflict of interest

The authors declare that this work, its subject, subject and content do not affect competing interests. Source of financing

Sources of funding

The authors claim that there is no funding for the study

Article received on 19.04.2023

Accepted for publication on 10.08.2023

For citation: Safuanova G.Sh., Konstantinova A.S., Ryabchikova N.R. et al. Changes in the Human Blood System in Patients with COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 335-343. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-335-343. EDN: ELNGUF

RT-DC – цитометрия деформируемости в реальном времени, ПВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, WF – фактор фон Виллебранда, СРБ – С-реактивный белок, IL-6 – интерлейкин 6, АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент

В 2019 г. в Китайской Народной Республике в городе Ухань произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, в последующем распространившаяся по всей планете в виде пандемии. В настоящее время ученые всего мира продолжают интенсивное изучение данного заболевания с целью оптимизации профилактических мероприятий, понимания его повреждающего воздействия на органы и системы, для разработки новых средств диагностики и лечения. Наиболее часто при коронавирусной инфекции диагностировалась двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4 % пациентов развивался острый респираторный дистресс-синдром. Часто у больных наблюдался гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоземболиями, изменениями показателей крови, поражением центральной нервной системы, миокарда, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и иммунной систем, с возможным развитием сепсиса и септического шока. В данном обзоре мы проанализировали литературные данные по изменениям системы крови у больных перенесших COVID-19. В приведенных научных исследованиях показано, что при SARS-CoV-2 возможны значительные изменения в системе кроветворения, а также морфологические изменения клеток крови, что имеет важное значение в понимании проблемы, в практической работе врачей и дальнейших исследованиях.

Анемия при COVID-19 (гемоглобинопатии и дисметаболизм железа)

По литературным данным, учеными была выявлена способность вируса SARS-CoV-2 выделять белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a, которые вызывают гемолиз эритроцитов и повреждение альвеол. Вирусный белок ORF8 и поверхностный гликопротеин вируса связываются с порфирином в молекуле гемоглобина, после чего другие белки вируса-ORF1ab, ORF10 и ORF3a вытесняют ионы железа из гема $\beta 1$ цепи гемоглобина, что приводит к дефициту железа в них. Высвободившийся

атом железа приводит к окислительному повреждению органических молекул клеток, и их разрушению, что усиливает воспаление в паренхиме легких, их повреждению и в совокупности к общей гипоксии [1]. Эти процессы, в конечном итоге, приводят к изменению структуры паренхимы легких, проявляющихся на компьютерной томографии (КТ) в виде картины подобной «матовому стеклу».

Показано, что SARS-CoV-2 способен нарушать метаболизм железа. Суть данного состояния заключается в том, что строение белка шипа SARS-CoV-2, который распознает рецепторы клеток хозяина, и вызывает его проникновение в цитоплазму, сходно с гепсидином [2]. Гепсидин является основным регулятором обмена железа. Он взаимодействует с ферропортином эпителиальной клетки и способствует проникновению железа в клетку. В физиологических условиях гепсидин регулируется количественным содержанием железа в сыворотке крови. При повышении уровня железа в организме гепсидин разрушает ферропортин, не давая попасть в клетку излишнему количеству железа и наоборот. Гепсидиноподобное влияние белка шипа SARS-CoV-2 приводит к выраженному нарушению метаболизма железа, увеличению ферритина и железа, отложению его в тканях в избыточном количестве, в конечном итоге к разрушению и гибели клеток [3].

Таким образом, совокупность гемоглобинопатии и дисметаболизма железа может серьезно повлиять на способность эритроцитов осуществлять транспорт O_2 с гипоксией, вызывая при этом тканевые изменения, связанные с гиперферритинемией.

Гемолитическая анемия при COVID-19 также развивается по причине окислительного повреждения свободным ионом железа, что ведет к разрушению эритроцитов. На рисунке 1 представлена атака гемоглобина неструктурным вирусным белком, описанная в работе Wenzhong L. et al (2020).

Поэтому среди клеток эритроидного ряда при COVID-19, по данным некоторых авторов, наиболее частыми отклонениями были микроанизоцитоз (44 %), пойкилоцитоз (30 %) и ретикулоцитоз (6,3 % случаев).

В сочетании с тельцами Жолли, мегалобластами, нормобластами и сидеробластами, а также снижением общего количества эритроцитов и уровня гемоглобина, эти изменения указывают на гемолитическую анемию и регенераторную активацию костного мозга с незавершенным эритропоэзом. Об этом же свидетельствует увеличение среднего объема эритроцитов в сочетании со снижением среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах [4].

Имеются интересные данные об увеличении риска COVID-19 у лиц с группой крови А по сравнению с группами крови, в которых отсутствует эритроцитарный антиген. Наименьший риск заболевания выявлен у лиц с 1 группой крови О. Возможно, во взаимодействии коронавируса SARS-CoV-2 с эритроцитами участвует дополнительный рецептор CD147 [5].

Лейкоцитарная формула при COVID-19

По некоторым данным в инкубационном периоде и в начальной фазе заболевания, когда появляются неспецифические симптомы, уровень лейкоцитов и лимфоцитов в крови находился в пределах нормы или снижался незначительно. Наиболее часто при развернутой стадии заболевания авторы описывают лимфоцитопению, нейтрофилию. Общее количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным, так как это не специфический показатель. Однако, при более тяжелом течении заболевания COVID-19 или летальном исходе, наблюдается лейкоцитоз и лимфопения. У выживших пациентов самый низкий уровень лимфоцитов выявлен примерно на 7-й день появления симптомов вирусной пневмонии с последующим выздоровлением. Нарушения гранулоцитарного миелопоэза проявляются абсолютным или относительным нейтрофилизом в сочетании с палочкоядерными гранулоцитами до 20 % и лейкомоидной реакцией миелоидного типа с появлением в периферической крови миелоцитов и метамиелоцитов до 11 % случаев. Эти изменения указывают на системную воспалительную реакцию и коррелируют с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, стимулирующих гранулоцитарный миелопоэз. Исследователи отмечают, что лейкоцитоз чаще был обусловлен ростом количества нейтрофилов при незначительном абсолютном моноцитозе и нормальном содержании базофилов и эозинофилов. Количество лимфоцитов у большинства пациентов было снижено; средняя лимфопения, как абсолютная, так и относительная, была умеренной, но достоверно свидетельствующей о супрессии адаптивного иммунитета при COVID-19 [4, 6].

Тромбоцитопения и функциональная активность тромбоцитов при COVID-19

Тромбоцитопения у пациентов COVID-19 обнаруживалась в 5–42 % (в зависимости от тяжести заболевания), в большинстве случаев тромбоцитопения не выраженная, уровень тромбоцитов в пределах $100-150 \times 10^9/\text{л}$ [7–10]. Умеренная тромбоцитопения $50-100 \times 10^9/\text{л}$ обнаруживалась в 58–95 % тяжелых случаев COVID-19 [8, 11, 12]. В среднем у пациентов с тяжелой формой заболевания количество тромбоцитов снижалось всего на $23-31 \times 10^9/\text{л}$ выраженнее, чем у пациентов с нетяжелой формой заболевания [13, 14]. Сохранение удовлетворительного количества тромбоцитов у тяжелобольных пациентов с системной активацией коагуляции, может объясняться выраженным компенсаторным ответом продукции тромбоцитов в костном мозге. Тяжелая тромбоцитопения у пациентов с COVID-19 встречается редко, в основном в связи с иммунной тромбоцитопенической пурпурой [15].

Тромбоцитопения при COVID-19 может развиваться по разным причинам [16]. Гипопролиферативная

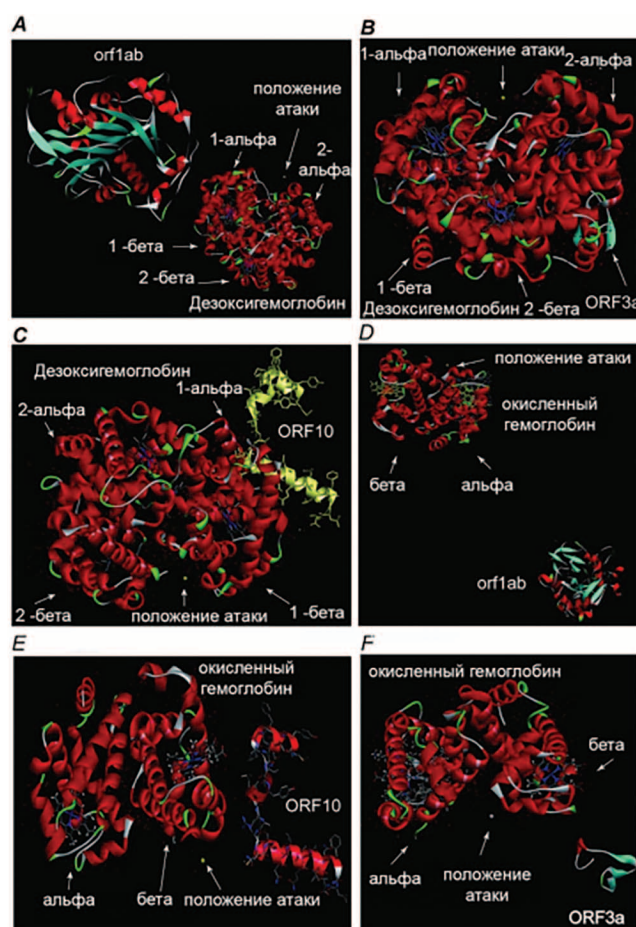


Рисунок 1. Вирусный неструктурный белок атакует гемоглобин

Примечание:

- A — ORF1ab атакует дезоксигемоглобин,
- B — ORF3a атакует дезоксигемоглобин,
- C — ORF10 атакует дезоксигемоглобин,
- D — orf1ab атакует окисленный гемоглобин,
- E — ORF10 атакует окисленный гемоглобин,
- F — ORF3a атакует окисленный гемоглобин

Figure 1. Viral nonstructural protein attacks hemoglobin

Note:

- A — orf1ab attacks deoxyhemoglobin,
- B — ORF3a attacks deoxyhemoglobin,
- C — ORF10 attacks deoxyhemoglobin,
- D — orf1ab attacks oxidized hemoglobin,
- E — ORF10 attacks oxidized hemoglobin,
- F — ORF3a attacks oxidized hemoglobin

тромбоцитопения наблюдается на более поздних стадиях вирусной инфекции, быстрое развитие тромбоцитопении в ответ на вирусные инфекции обычно опосредуется повышенной деструкцией тромбоцитов. Тромбоциты могут быть активированы вирусными комплексами антиген-антитело или при системном воспалительном ответе. Активированные тромбоциты легче выводятся из кровотока ретикулоэндотелиальной системой, приводя к снижению их уровня [17]. Вирусы также могут взаимодействовать с мегакариоцитами и снижать синтез тромбоцитов в костном мозге [18]. В таблице1 перечислены предположительные механизмы тромбоцитопении, вызванные COVID-19.

Тромбоцитопения может быть связана с повышенным потреблением тромбоцитов, обусловленным повреждением эндотелия и образованием агрегатов тромбоцитов в легких, также может развиваться вследствие подавления костного мозга и иммунных реакций [19]. Предполагается, что тромбоциты расходуются на образование легочных тромбов, с целью предотвращения распространения вируса через кровотоки [12].

Пациенты с COVID-19 с тромбоцитопенией имеют больший средний объем тромбоцитов, чем пациенты с COVID-19 с сохраненным количеством тромбоцитов

[1]. Помимо врожденных нарушений тромбоцитов, увеличение среднего объема тромбоцитов характерно для увеличения циркулирующих молодых тромбоцитов и является компенсаторной реакцией организма на тромбоцитопению [20]. У здоровых взрослых с нормальным количеством тромбоцитов оптимальный диапазон среднего объема тромбоцита (MPV) составляет 9,0–12,4 мкл [21]. Размер тромбоцитов положительно коррелирует с числом поверхностных рецепторов и содержанием АТФ в тромбоцитах. Количество рибосом выше в крупных тромбоцитах, что свидетельствует о более высоком потенциале синтеза белка. Более крупные тромбоциты обладают повышенным гемостатическим потенциалом, связывают больше фибриногена и имеют более высокую агрегационную способность после стимуляции тромбином, чем более мелкие тромбоциты [22].

Большинство авторов считают, что для больных COVID-19 характерно увеличение производства крупных незрелых тромбоцитов, поскольку мегакариоциты реагируют на повышенное потребление тромбоцитов и усиливают их образование. Интересно, что COVID-19 связан с увеличением количества незрелых тромбоцитов даже при нормальном количестве тромбоцитов.

Таблица 1. Предположительные механизмы тромбоцитопении, связанной с COVID-19

Причины тромбоцитопении	Механизмы тромбоцитопении
Активация тромбоцитов и последующая утилизация ретикуло-эндотелиальной системой	– Активация за счет повышенной выработки тромбина и коагулопатии потребления – Прямая активация при взаимодействии вируса и тромбоцитов – Ассоциированная с образованием агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов – FcR-опосредованное взаимодействие тромбоцитов с иммунными комплексами
Потребление тромбоцитов вследствие повышенного повреждения эндотелия	– В эндотелии сосудов легких – Системное повреждение эндотелия
Секвестрация в селезенке и печени	– Подавление костного мозга/мегакариоцитов – Вследствие воспалительной реакции – Разрушение вследствие прямого действия вируса – Вследствие снижения уровня тромбопоэтина
Образование тромбоцитарных аутоантител с последующим разрушением тромбоцитов	

Table 1. Presumptive mechanisms of COVID-19-related thrombocytopenia

Causes of thrombocytopenia	Mechanisms of thrombocytopenia
Platelet activation and subsequent utilization by the reticular-endothelial system	– Activation due to increased thrombin production and consumption coagulopathy – Direct activation during the interaction of the virus and platelets – Associated with the formation of platelet and leukocyte aggregates – FcR-mediated interaction of platelets with immune complexes
Platelet consumption due to increased endothelial damage	– In the endothelium of the pulmonary vessels – Suppression of bone marrow/megakaryocytes
Sequestration in the spleen and liver	– Due to an inflammatory reaction – Destruction due to the direct action of the virus – Due to a decrease in the level of thrombopoietin – Formation of platelet autoantibodies with subsequent destruction of platelets
Formation of platelet autoantibodies with subsequent destruction of platelets	

Поскольку незрелые тромбоциты, как известно, более функциональны, это может быть еще одним механизмом повышенного свертывания крови при COVID-19 [19, 21, 22]. Недавно появилась информация об обнаружении экспрессии молекул ACE2 тромбоцитами и прямым стимулирующим воздействием спайкового белка SARS-CoV-2 на тромбоциты. Создание рекомбинантного человеческого белка ACE2, представляющего собой моноклональное антитела против спайкового белка, выявило его способность ингибировать активацию тромбоцитов, вызванную этим белком [23, 24]. Также было установлено усиление взаимодействия тромбоцитов с моноцитами и связанную с этим экспрессию тканевого фактора моноцитами у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Помимо увеличения количества незрелых тромбоцитов, у пациентов с COVID-19 может быть повышен уровень циркулирующих активированных тромбоцитов и более высокий уровень Р-селектина, обнаруживаемый на их поверхностных мембранах, чем у здоровых лиц. Молодые тромбоциты имеют более высокий уровень активации в ответ на агонисты (по оценке воздействия Р-селектина, белка тромбоцитов, способствующего адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов при воспалении и низкоконцентрированного (2,5 мкм) тромбин-рецептор-активирующего пептида (TRAP)) и, таким образом, легче вступают в реакцию агрегации тромбоцитов. Молодые и более старые тромбоциты у здоровых лиц имеют низкий процент Р-селектина [21, 25].

Коагулопатия при COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 сам по себе не способен вызывать коагуляцию. Коагулопатия, вероятнее всего, является результатом выраженной воспалительной реакции COVID-19 и повреждения эндотелия [26]. У пациентов с пневмонией при COVID-19 нарушения коагуляции чаще всего проявляются повышенным уровнем фибриногена и D-димера, часто с легкой тромбоцитопенией [11, 26]. Повышенный уровень D-димера связан с более высоким уровнем смертности. Также больные могут иметь аномально короткие протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [27]. Укорочение АЧТВ часто связано с повышенным уровнем фактора VIII (FVIII) [28], являющегося белком острой фазы, в ответ на системное воспаление. У пациентов с более тяжелым поражением может развиваться состояние, подобное ДВС-синдрому, при относительно небольшом удлинении ПВ и АЧТВ, в то время как фибриноген как правило может оставаться нормальным или повышенным [26].

В отличие от классического ДВС-синдрома, вызванного бактериальным сепсисом или травмой, при COVID-19 удлинение АЧТВ и/или ПВ минимально [29], тромбоцитопения умеренная (количество тромбоцитов $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$), гипофибриногенемия и лабораторные результаты, подтверждающие гиперфибринолиз, встречаются редко [30].

Выделяют три стадии коагулопатии, связанной с COVID-19:

1 стадия — характеризуется повышением D-димеров;

2 стадия — характеризуется повышением D-димеров вместе с умеренно удлинённым протромбиновым временем и АЧТВ, а также легкой тромбоцитопенией;

3 стадия — проявляется показателями, характерными для классического ДВС [31].

Пневмония COVID-19 связана с разрушением эндотелиальных клеток, экспрессией тканевого фактора и активацией каскада свертывания. Прямое повреждение эндотелия вирусом и активация эндотелия цитокинами, высвобождаемыми во время инфекции COVID-19, являются возможными механизмами тромбоза [32]. Активированные или поврежденные эндотелиальные клетки высвобождают тельца Вейбеля-Паладе, которые содержат фактор фон Виллебранда со сверхбольшой молекулярной массой (фактор WF). Сверхбольшие молекулы vWF могут спонтанно связывать тромбоциты и приводить к микротромбозу. Ранее было установлено, что фактор WF играет роль в развитии тромбоцитопении при вирусных инфекциях. Так у пациентов с COVID-19 значительно повышен уровень фактора WF, средний уровень составляет 455–529 % [16, 28]. Повышение количества и функции vWF, а также увеличение свертывающей активности FVIII у пациентов с COVID-19, вероятно, отражает комбинированный эффект большего высвобождения телец Вейбеля-Паладе из эндотелиальных клеток и реакции острой фазы, которая повышает уровень FVIII [32, 33]. Активность протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда у пациентов с COVID-19 снижена от легкой до умеренной степени [34–36]. Внутривенное введение аденовируса (как используется в исследованиях генной терапии) связано с активацией тромбоцитов и острой тромбоцитопенией. Однако эта тромбоцитопения не наблюдается у мышей с отсутствием фактора WF, получавших аденовирус [33].

Известно, что у некоторого количества пациентов с COVID-19 уровень антитромбина был ниже референсного диапазона, в то время как уровень протеина С не был снижен ни у одного из обследованных пациентов. Известно, что антитромбин потребляется во время коагуляции и описанный ими легкий дефицит антитромбина согласуется с этим. Отсутствие значительного дефицита протеина С довольно необычно для типичного ДВС — синдрома, что является дополнительным подтверждением того, что коагулопатия, связанная с COVID-19, может отличаться от ДВС-синдрома [36].

Морфологические изменения клеток крови при COVID-19

Установлено, что при COVID-19 изменяются и морфологические свойства клеток крови. Они были обнаружены с помощью метода — цитометрии деформируемости в реальном времени (RT-DC), которая позволяет проводить быстрый анализ клеток на основе изображений со скоростью до 1000 клеток

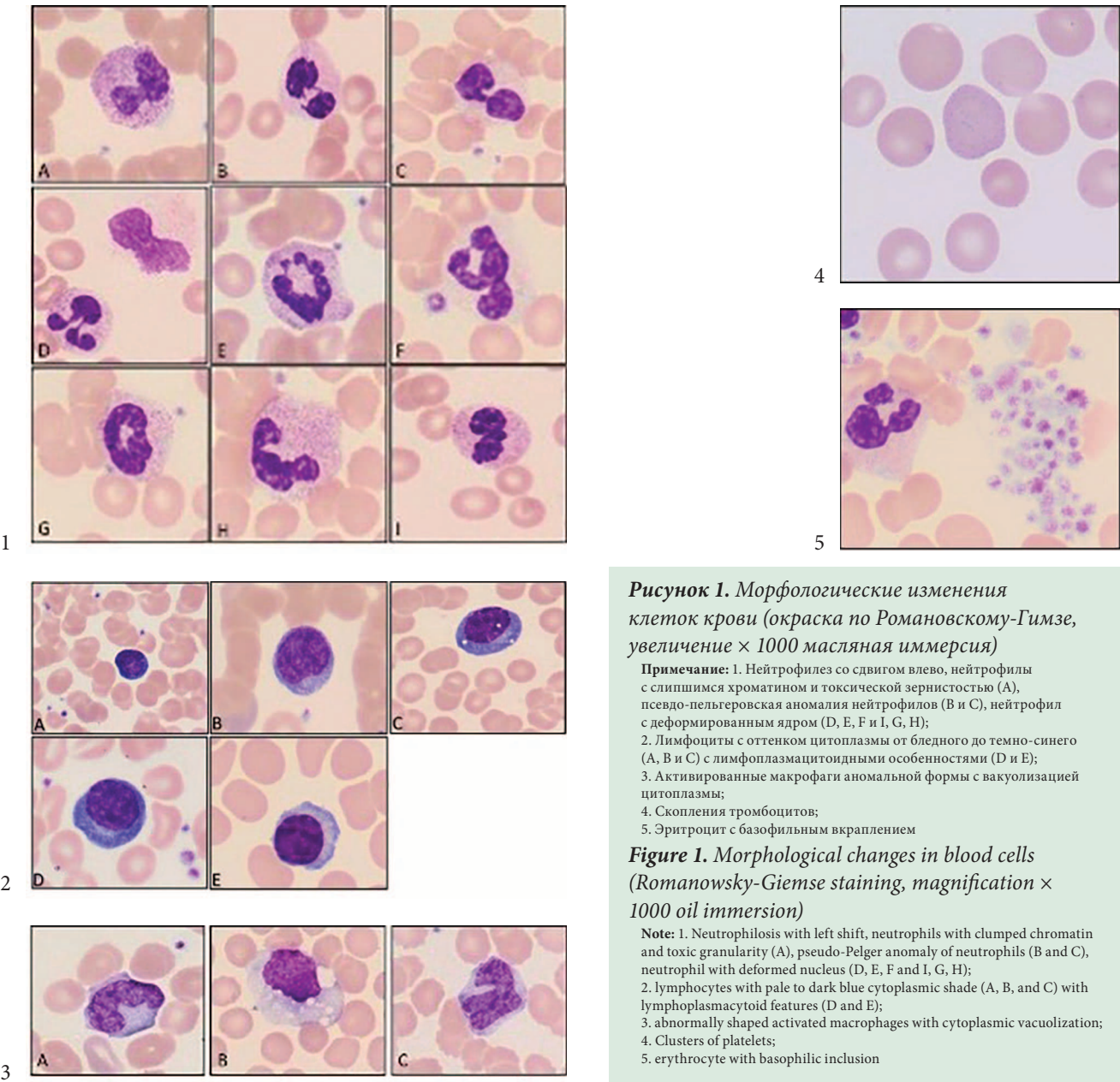


Рисунок 1. Морфологические изменения клеток крови (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение $\times 1000$ масляная иммерсия)

Примечание: 1. Нейтрофилез со сдвигом влево, нейтрофилы с слипшимся хроматином и токсической зернистостью (А), псевдо-пельгеровская аномалия нейтрофилов (В и С), нейтрофил с деформированным ядром (D, E, F и I, G, H); 2. Лимфоциты с оттенком цитоплазмы от бледного до темно-синего (А, В и С) с лимфоплазматическими особенностями (D и E); 3. Активированные макрофаги аномальной формы с вакуолизацией цитоплазмы; 4. Скопления тромбоцитов; 5. Эритроцит с базофильным включением

Figure 1. Morphological changes in blood cells (Romanowsky-Giemse staining, magnification $\times 1000$ oil immersion)

Note: 1. Neutrophilosis with left shift, neutrophils with clumped chromatin and toxic granularity (A), pseudo-Pelger anomaly of neutrophils (B and C), neutrophil with deformed nucleus (D, E, F and I, G, H); 2. lymphocytes with pale to dark blue cytoplasmic shade (A, B, and C) with lymphoplasmacytoid features (D and E); 3. abnormally shaped activated macrophages with cytoplasmic vacuolization; 4. Clusters of platelets; 5. erythrocyte with basophilic inclusion

в секунду [37]. Исследовались изменения морфологии эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов периферической крови связанные с COVID-19. Обнаружено, что при COVID-19 значительно снижается жесткость лимфоцитов, увеличен размер моноцитов, выявляются более мелкие и менее деформируемые эритроциты и крупные, деформированные, активированные нейтрофилы. При повторном анализе у части диагностированных лиц изменения не вернулись к уровню контрольной группы в среднем через 7 месяцев после госпитализации, что свидетельствует о долгосрочном воздействии COVID-19 на систему кроветворения [38]. Таким образом, полученные результаты показывают, что RT-DC можно использовать для отслеживания течения COVID-19 и иммунного ответа на него.

В другом исследовании проведено изучение мазков периферической крови у пациентов с положительным результатом на COVID-19. Где на фоне типичных

количественных отклонений: анемия, за которой следовали нейтрофилия, нейтрофильный сдвиг влево и лимфопения, наблюдались значительные морфологические изменения: гипергранулярная цитоплазма нейтрофилов (темная, скученная, грубая, «токсического» типа), обнаруживалась, по данным разных исследований, с частотой от 10 до 89 % (при тяжелых формах) от всех анализов крови. Встречались нейтрофилы со слипшимся хроматином, множественные аномальные формы ядер, псевдо-пельгеровская аномалия и нечеткие нейтрофилы до 29% наблюдений. Лимфоплазматические клетки с эксцентричным ядром, обильной темно-синей базофильной цитоплазмой и перинуклеарным гофом упоминаются практически всеми авторами, моноциты были активированы с аномальной формой и вакуолизацией. На рисунке 1 представлены микрофотографии морфологически измененных клеток крови. Количество тромбоцитов было адекватным

у большинства пациентов, отмечено скопление тромбоцитов, анизоцитоз и плеоморфизм их выявлялся в 48 % наблюдений. Эритроциты чаще были нормоцитарными и нормохромными, с грубыми базофильными вкраплениями до 77 % [39].

Немногочисленные публикации по этому разделу показали, что морфология клеток при COVID-19 меняется, однако типичные или специфические изменения не описываются.

Обсуждение

Несмотря на то, что актуальность проблемы, связанной с COVID-19, приутихла, накопленный опыт диагностики и лечения этой тяжелой инфекции может пригодиться в последующем, учитывая последствия, которые перенес весь мир в период пандемии вируса. Специалисты утверждают, что медицина еще может столкнуться с вспышками вирусной инфекции, за счет новых штаммов SARS-CoV-2 [40]. Поэтому любому практикующему врачу очень важно иметь в арсенале средства, которые могут заранее спрогнозировать исход заболевания, помочь вовремя выбрать правильную тактику ведения пациента. К таким средствам можно отнести изменения в показателях крови при COVID-19. Наша задача состояла в том, чтобы проанализировать эти изменения по данным литературы и выделить главные маркеры уже на первых этапах оценки общего анализа крови. Несмотря на отсутствие каких-либо специфических изменений, можно выделить некую закономерность — гематологические предикторы неблагоприятного течения и исхода инфекции: увеличение индекса соотношения уровня нейтрофилов и лимфоцитов, увеличение ширины распределения эритроцитов (RDW), снижение гемоглобина, тромбоцитопению, лейкоцитоз (чаще за счет присоединения бактериальной инфекции), морфологические изменения клеток, повышение СОЭ [41,42,43]. Оценка многочисленных исследований показывают, что те или иные изменения в кроветворной системе при COVID-19 имеют патогенетические особенности, связанные именно с вирусом SARS-CoV-2, запускают цепочку коагулопатии отличающуюся от типичного ДВС — синдрома, вносят дополнительную информацию в понимание данной патологии. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 сам по себе не способен вызывать коагуляцию. А прогрессирующее увеличение уровня D-димеров (до 1500 нг/мл и более) при COVID-19, указывает на тяжесть течения и отражает активацию коагуляции из-за виремии и цитокинового шторма, повреждения эндотелия, а также суперинфекции и дисфункции органов [28,34, 35, 36].

Интересен факт, что совокупность гемоглобинопатии и дисметаболизма железа может серьезно повлиять на способность эритроцитов осуществлять транспорт O_2 с гипоксией, вызывая при этом тканевые изменения, связанные с гиперферритинемией (более 500-600 нг/мл) при COVID-19 [1]. А развитие гемолитической анемии по причине окислительного повреждения свободным ионом железа, может сказаться на

функционировании многих других органов с развитием гипоксемии, ишемии, полиорганной недостаточности и способствует прогрессированию гиперкоагуляции [18]. Свободное железо оказывает токсическое действие на альвеолярные клетки с развитием воспаления, которое при визуализации выглядит как «матовое стекло», в том числе за счет развития химического пневмонита, а не только вирусной пневмонии. Следовательно, своевременная коррекция анемического синдрома позволит также снизить риск тромботических осложнений [16].

Механизмы тромбоцитопении, вызванные COVID-19, могут быть различными [18]. Предполагается, в том числе, что тромбоциты расходуются на образование легочных тромбов, с целью предотвращения распространения вируса через кровоток [14]. Увеличение циркулирующих молодых и крупных тромбоцитов является компенсаторной реакцией организма на тромбоцитопению, они более функциональны и это может быть еще одним механизмом повышенного свертывания крови при COVID-19 [21-24].

Согласно клиническим рекомендациям, выделяют 4 формы (степени тяжести) COVID-19: легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую. Если опираться только на изменения показателей крови, то анализ красной крови больных коронавирусной инфекцией легкой степени тяжести достоверно значимых изменений не выявил, а при тяжелых формах снижение эритроцитов (с большей шириной распределения эритроцитов (RDW-SD) и гемоглобина, может быть проявлением или коморбидности или тяжести основного заболевания. Установлено, что уровень лейкоцитов особо не отражает степень тяжести пациентов, однако, снижение количества лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и повышение уровня нейтрофилов по лейкоцитарной формуле, увеличение индекса соотношения этих показателей, является предиктором более тяжелого течения инфекции. Эти показатели могут свидетельствовать также о недостаточном ресурсе адаптационных механизмов организма при остром воспалении, указывать на неблагоприятные изменения общей реактивности больных с коронавирусной инфекцией, что имеет важное прогностическое значение. В тромбоцитарном ростке количественные изменения выявлены преимущественно у пациентов с тяжелым течением инфекции $\leq 120-180 \times 10^9/\text{л}$. О тяжести состояния будут свидетельствовать также и повышение уровня ферритина более 500нг/мл, СРБ от 10 и более 75мг/л, Д-димеры более 1000нг/мл, прокальцитонин и СОЭ, как маркеры воспалительного процесса [41, 44].

Морфология клеток периферической крови при COVID-19 меняется, однако типичные или специфические изменения не выявляются. Можно учитывать значительное снижение жесткости лимфоцитов, увеличение размера моноцитов, выявление более мелких и менее деформируемых эритроцитов и крупных, деформированных, активированных нейтрофилов. Причем эти изменения не восстанавливаются и через 7 месяцев, что свидетельствует о долгосрочном воздействии COVID-19 на систему кроветворения [37].

Заключение

Таким образом, данный обзор по изменению показателей крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 раскрывает некоторые новые патогенетические механизмы, указывает на сочетанное многокомпонентное воздействие SARS-CoV-2 на все три ростка системы гемопоэза у больных: это и угнетение процессов насыщения эритроцита гемоглобином, развитие у части из них гемолитической анемии с регенераторной активацией костного мозга с незавершённым эритропоэзом, это и тромбоцитопения, связанная с прогрессированием патологического процесса и изменением объема тромбоцитов, это отсутствие реактивного лейкоцитоза на острое воспаление, уменьшение числа лимфоидных клеток. Причем все эти как количественные, так и качественные изменения кроветворения вовлечены в патогенез COVID-19 и, так или иначе, стимулируют процесс гиперкоагуляции, а следовательно, могут влиять на прогноз и тяжесть течения заболевания.

Вклад авторов:

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

Сафуанова Г.Ш. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>): разработка концепции статьи, проверка содержания, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи
Константинова А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-9347>): сбор и обработка материала, написание текста

Рябчикова Н.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-3890>): сбор и обработка материала, редактирование текста, интерпретация и анализ данных

Сафуанова Д.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7944-8585>): сбор и обработка материала, анализ данных

Author Contribution:

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

Safuanova G.Sh. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>): development of the concept of the article, checking the content, editing the text, approval of the final version of the text of the manuscript
Konstantinova A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-9347>): collecting and processing material, writing a text

Ryabchikova N.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-3890>): Material collection and processing, editing the text, data interpretation and analysis

Safuanova D.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7944-8585>): Material collection and processing, data interpretation and analysis

Список литературы/References:

- Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *Biological and Medicinal Chemistry*. 2020 Mar; v5:38 Preprint. doi:10.26434/chemrxiv.11938173.
- Ehsani S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein. *Biology Direct*. 2020;15 (19):1-13. Doi:10.1186/s13062-020-00275-2
- Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2019 Mar; 133: 130-143. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.
- Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д. и др. Количественные и качественные изменения клеток крови при COV ID-19. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (2): 141–155. DOI: 10.17816/KMJ2021-14.
Yevtyugina N.G., Sannikova S.S., Peshkova A.D., et al. Quantitative and qualitative changes of blood cells in COV ID-19. *Kazan medical journal*. 2021; 102 (2): 141-155. DOI: 10.17816/KMJ2021-14. [in Russian]
- Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(2):328–331, doi:10.1093/cid/ciaa1150
- Задумина Д.Н., Скворцов В.В. Изменение гематологических показателей при COVID-19. *Лечащий Врач*. 2022; 11(25): 30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005.
Zadomina D.N., Skvortsov V.V. Change of hematological parameters in COVID-19. *Lechaschi Vrach*. 2022; 11 (25): 30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005. [in Russian]
- Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020 May 18; 31(4): 490–496. doi: 10.1080/09537104.2020.1754383.
- Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Sep; 193: 110-115. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J ThrombHaemost*. 2020 Jun; 18(6): 1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848. Epub 2020 May 4. PMID: 32302435.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun; 7(6): e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9. Epub 2020 May 11. PMID: 32407672; PMCID: PMC7213964.
- Thachil J. What do monitor platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8): 2071-2072. doi: 10.1111/jth.14879.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *ClinChimActa*. 2020 Jul; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7): 1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020 Jul; 190(2): e61–e64. doi: 10.1111/bjh.16850.
- Chabert A, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, et al. Human platelets and their capacity of binding viruses: meaning and challenges? *BMC Immunol*. 2015 Apr 28; 16: 26. doi: 10.1186/s12865-015-0092-1.
- Assinger A. Platelets and infection — an emerging role of platelets in viral infection.. *Frontiers in immunology*. 2014, Dec 18; vol. 5: 649. doi:10.3389/fimmu.2014.00649
- Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J*. 2018 Jul 17; 16: 16. doi: 10.1186/s12959-018-0170-8.

19. Lador A, Leshem-Lev D, Spectre G, et al. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Oct; 44(3): 291-297. doi: 10.1007/s11239-017-1533-x.
20. Handtke S, Steil L, Palankar R, et al. Role of Platelet Size Revisited-Function and Protein Composition of Large and Small Platelets. *ThrombHaemost*. 2019 Mar; 119(3): 407-420. doi: 10.1055/s-0039-1677875.
21. Hille L, Lenz M, Vlachos A, et al. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *J ThrombHaemost*. 2020 Aug; 18(8): 2034-2046. doi: 10.1111/jth.14895.
22. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets-(When) do they differ? *J ThrombHaemost*. 2020 Jun; 18(6): 1256-1267. doi: 10.1111/jth.14788.
23. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J HematolOncol*. 2020 Sep 4; 13(1): 120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7.
24. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10; 136(11): 1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252.
25. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10; 136(11): 1317-1329. doi: 10.1182/blood.2020007214.
26. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
27. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J ThrombHaemost*. 2020 Aug; 18(8): 1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929.
28. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun; 46(6): 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
29. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
30. Li, Q., Cao, Y., Chen, L. et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia*. 2020.34:2163–2172 doi:10.1038/s41375-020-0910-1
31. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res PractThrombHaemost*. 2020; 4(5): 731-736. Published 2020 Jul 6. doi:10.1002/rth.2.12372
32. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020 Jun; 190: 62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
33. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, et al. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2007 Apr 1; 109(7): 2832-9. doi: 10.1182/blood-2006-06-032524. PMID: 17148587.
34. Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res*. 2020 Aug; 192: 174-175. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.032.
35. Martinelli N, Montagnana M, Pizzolo F, et al. A relative ADAMTS13 deficiency supports the presence of a secondary microangiopathy in COVID 19. *Thromb Res*. 2020 Sep; 193: 170-172. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.034.
36. Blasi A, von Meijenfeldt FA, Adelmeijer J, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J ThrombHaemost*. 2020 Oct; 18(10): 2646-2653. doi: 10.1111/jth.15043.
37. O. Otto, P. Rosendahl, et al., J. Guck Real-time deformability cytometry: on-the-fly cell mechanical phenotyping/ *Nature Methods*, 2015, 12: 199-202 doi: 10.1038/nmeth/3181.
38. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J*. 2021 Jul 20; 120(14): 2838-2847. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.025.
39. Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, et al. Morphologic Changes in Circulating Blood Cells of COVID-19 Patients. *Cureus*. 2021 Feb 18; 13(2): 13416. doi: 10.7759/cureus.13416. PMID: 33758711; PMCID: PMC7978157
40. Багненко, С. Ф., Рассохин, В. В., Трофимова и др. Эволюция пандемии COVID-19. Балтийский медицинский образовательный центр. 2021. 410 с.
Bagnenko, S.F., Rassokhin, V.V., Trofimova et al. Evolution of the COVID-19 pandemic. *Baltic Medical Education Center*. 2021: 410p [in Russian]
41. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2022. Версия 16 : 249с.
Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological recommendations: Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). 2022, Version 16 :249. [in Russian]
42. Садретдинов М.А., Тимербулатов Ш.В., Валишин Д.А., и др. Диагностика COVID-19: неиспользованные технологии — возможности общего анализа крови. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020. Т. 15, № 3(87). С. 31-34. .
Sadretdinov M.A., Timerbulatov Sh.V., Valishin D.A., et al. COVID-19 diagnostics: Unused technologies — General blood analysis capabilities // *Bashkortostan Medical Journal*. 2020. vol. 15, . 3(87): 31-34. [in Russian]
43. Тимофеева Н.Ю., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., и др. Изменения показателей общего анализа крови и коагулограммы при легком течении коронавирусной инфекции. *Евразийский мед. журнал*. 2021. № 2. С. 44-49.. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-44-49.
Timofeeva N.Yu., Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., et al. Changes in the indicators of the general blood test and coagulogram in the mild course of coronavirus infection . *Acta medica Eurasica*. 2021. 2: 44-49. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-44-49. [in Russian]
44. Губенко Н.С., Будко А.А., Плисюк А.Г. и др. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021; 2(1): 90-101. doi.10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.
Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G. et al. The relationship of the indicators of the general blood test with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021; 2(1): 90-101. doi.10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101. [in Russian]



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-344-351

УДК: [616.98:578.834.1]-06:616.89-008

EDN: FGOPWQ

**Д.П. Кузнецова*¹, Е.В. Ефремова², В.В. Гноевых²**¹ — ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия² — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновск, Россия

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

D.P. Kuznetsova*¹, E.V. Efremova², V.V. Gnoevykh²¹ — Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia² — Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk, Russia

Neurocognitive Disorders in COVID-19 Patients: Controversed and Unresolved Issues

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). С 2019г. появилось большое количество исследований, посвященных когнитивным нарушениям на фоне НКВИ, и в том числе «длительного COVID-19» (long COVID). В несистематическом обзоре, основанном на исследованиях за 2019-2022гг., представлена информация о выраженности изменений когнитивных функций пациентов, перенесших НКВИ, методах диагностики, позволяющих выявлять эти нарушения, и долгосрочных нейропсихических и когнитивных последствиях, которые могут стать серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, когнитивные нарушения, длительный COVID-19, постковидный синдром, SARS-CoV-2, поражение центральной нервной системы

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 07.05.2023 г.

Принята к публикации 29.08.2023 г.

Для цитирования: Кузнецова Д.П., Ефремова Е.В., Гноевых В.В. НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 344-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-344-351. EDN: FGOPWQ

Abstract

New Coronavirus Infection (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Since 2019, a large number of studies on cognitive impairment in the background of COVID-19 have emerged, and "long COVID" is among them. A non-systematic review based on 2019-2022 studies provides information on the severity of cognitive changes in patients with COVID-19, diagnostic methods that can detect these cognitive impairment and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes that may pose a serious public health challenge.

Key words: new coronavirus infection, cognitive impairment, long COVID, post-COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2, central nervous system lesions

*Контакты: Дарья Павловна Кузнецова, e-mail: dipies@mail.ru

*Contacts: Daria P. Kuznetsova, e-mail: dipies@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4960-526X>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.05.2023

Accepted for publication on 29.08.2023

For citation: Kuznetsova D.P., Efremova E.V., Gnoevykh V.V. Neurocognitive Disorders in COVID-19 Patients: Controversed and Unresolved Issues. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 344-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-344-351. EDN: FGOPWQ

АД — артериальное давление, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ПЭТ с 18F-ФДГ — позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, УКР — умеренные когнитивные расстройства, ЦНС — центральная нервная система, АПОЕ4 — аполипопротеин Е4, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, MMSE — Mini-Mental Status Examination — Краткая шкала оценки психического статуса, MoCA — Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала оценки когнитивных функций, SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, НКВИ) — инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). COVID-19 появился в декабре 2019г. в городе Ухань (Китай). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией 11 марта 2020г. в связи с продолжающимся распространением этого заболевания по всему миру.

У пациентов, инфицированных новым коронавирусом, было подтверждено поражение центральной нервной системы (ЦНС) с возникновением когнитивных расстройств вследствие нейротропных и нейроинвазивных свойств вируса, а также воспалительных процессов и вторичных системных расстройств.

Имеются данные о наличии нарушений при оценке психического статуса и/или когнитивных функций у 36 % пациентов спустя 3 месяца после перенесенного COVID-19 [1]. Термин «длительный COVID-19», введенный ВОЗ, предполагает, таким образом, наличие когнитивных расстройств.

В большинстве исследований, посвященных когнитивным нарушениям на фоне НКВИ, особое внимание уделяется состоянию памяти, регуляторных функций и внимания [2,3].

Целью настоящего несистематического обзора явилось кумулирование информации о когнитивных расстройствах, связанных с перенесенной НКВИ, в том числе при постковидном синдроме.

Поражение нервной системы при COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 в основном передается между людьми воздушно-капельным и контактным путями. Его геном кодирует белки, участвующие в репликации, и четыре структурных белка — гликопротеин спайка, белки нуклеокапсида, мембраны и оболочки. Вирусный нуклеокапсид окружен оболочкой, в которой расположены гликопротеиновые шипы, называемые S-белками. Взаимодействие между S-белками и рецепторами хозяина, в основном ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), играет наиболее важную роль в вирулентности и инвазии клеток SARS-CoV-2.

Рецептор экспрессируется на различных компонентах нервной системы. Он имеет неравномерное распределение в стволе головного мозга, моторной коре, глутаминергических нейронах и сосудистых сплетениях [4].

Нейропатологические исследования у людей обнаружили высокую экспрессию АПФ2 по всей ЦНС, особенно в мосту, продолговатом мозге, черной субстанции, хвостом ядра, спинном мозге, гипоталамусе, гиппокампе, средней височной извилине, миндалине, поясной коре, лобной коре и обонятельной луковице. Учитывая, что продолговатый мозг содержит дыхательные центры головного мозга, его вовлечение может частично объяснить предрасположенность многих пациентов с COVID-19 к тяжелой дыхательной недостаточности [5].

Есть некоторые доказательства распространения SARS-CoV-2 в ЦНС и ее поражения в виде прямого нейротропизма, aberrantного иммунного ответа, локальной дисфункции кровообращения и гипоксии, наличия воспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости (СМЖ) и миграции инфицированных моноцитов/макрофагов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [6].

Имеются данные, что SARS-CoV-2 инфицирует лимфоциты, гранулоциты и моноциты и может быть обнаружен в СМЖ [7].

Нерегулируемый ответ хозяина, называемый «цитокиновым штормом», включает повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкины 6, 1β, 18 (ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-18), что приводит к повреждению ГЭБ, дисфункции астроцитов и активации микроглии. В целом это может вызвать острую энцефалопатию, гипоперфузию, гипоксию и нарушения коагуляции, демиелинизацию, aberrantную передачу сигналов нейронов, повреждение клеток и смерть. Более того, цитокиновый шторм также связан с повышенным уровнем ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и D-димера, что, в свою очередь, может привести к состоянию гиперкоагуляции и увеличению риска цереброваскулярных событий [8].

Доказано, что повышенные уровни цитокинов, особенно ИЛ-6, положительно коррелируют с тяжестью и смертностью от COVID-19, приводя к полиорганной недостаточности [9].

Некоторые авторы отмечают сходство в патогенезе поражения нервной системы между инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека / синдромом приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД) и COVID-19. ВИЧ как лимфотропный вирус проникает в ЦНС на ранних стадиях заболевания. Хроническая ВИЧ-инфекция связана с изменением ГЭБ и спектром нейropатологических изменений, включающих, среди прочего, васкулопатию, отложения амилоида и ВИЧ-деменцию даже у молодых пациентов. Лимфопения, сопровождающаяся резким снижением количества CD4+ Т-клеток, указывает на неблагоприятный клинический исход у пациентов с COVID-19, аналогично развитию ВИЧ-инфекции [10].

Аносмия наблюдается в значительной части случаев хронического риносинусита, старения, нейродегенеративных заболеваний и при так называемом поствирусном обонятельном расстройстве, которое распространено при COVID-19 [11].

Meinhardt J., et al. (2021) провели региональное картирование обонятельного пути на материале вскрытия 33 пациентов с COVID-19 и продемонстрировали наличие SARS-CoV-2 в образцах носоглотки и головного мозга. Вирус следовал по нейроанатомическим структурам в сердечно-сосудистые регуляторные центры ствола головного мозга [12].

Исследования с использованием нейровизуализации продемонстрировали атрофию коры головного мозга после COVID-19 при проведении магнитно-резонансной томографии до и после начала пандемии, что указывает на прямую вирусную инвазию энторинальных областей гиппокампальной формации ЦНС [13].

Связь когнитивных нарушений и изменений метаболизма головного мозга у пациентов с COVID-19

В одной из работ у пациентов, имевших жалобы на состояние когнитивной сферы после COVID-19, выявлялись нарушения эпизодической, зрительно-пространственной памяти и регуляторных функций, которые могли быть связаны с аномальными гипометаболическими областями в передней и задней части поясной извилины, регистрируемыми при позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с 18F-ФДГ). Передняя поясная кора получает информацию от орбитофронтальной коры, задняя поясная кора — имеет выходы к гиппокампу [14].

Гипометаболизм поясной коры наблюдался при некоторых неврологических и психических заболеваниях, включая легкие когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, тяжелой депрессии и зависимости от интернет-игр [15].

Имеются данные о нарушениях лобно-теменных когнитивных функций, сопровождающихся лобно-теменно-доминантным корковым гипометаболизмом при проведении ПЭТ с 18F-ФДГ у подгруппы пациентов с длительным течением COVID-19 [16].

В то же время Guedj E., et al. (2021) сообщили о профиле гипометаболизма в лимбической или паралимбической областях, распространяющемся на ствол головного мозга и мозжечок, у пациентов с длительным течением COVID-19, обследованных примерно через 3 месяца после появления симптомов [17].

Умеренные когнитивные расстройства (УКР, Mild cognitive impairment, MCI) — это диагностическая единица, предназначенная для выявления лиц, находящихся на промежуточной стадии между нормальным когнитивным старением и деменцией.

В 2021г. была продемонстрирована существенная обратимость сниженного метаболизма глюкозы в неокортексе, оцененная при ПЭТ с 18F-ФДГ, что сопровождалось улучшением когнитивных функций у пациентов от подострой НКВИ до постковидного синдрома. Авторы наблюдали значительное улучшение при скрининговом исследовании когнитивных функций, однако воспроизводимость результатов находилась в диапазоне УКР [18].

Wang C., et al. (2021) указывали на причинно-следственную связь между фактором риска болезни Альцгеймера, аполипопротеином E4 (APOE4) и COVID-19. В проведенном эксперименте нейроны и астроциты с APOE4 показали более высокую восприимчивость и ответ на инфекцию SARS-CoV-2 по сравнению с нейтральными клетками с аполипопротеином E3 (APOE3) [7].

В свою очередь, отсутствие APOE4, наряду с лучшим зрением/обонянием, большим объемом гиппокампа являются предикторами реверсии (возвращение к нормальному когнитивному функционированию) [19].

Возможности скрининговой диагностики когнитивных нарушений при COVID-19

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — инструмент когнитивного скрининга, разработанный для выявления УКР [3].

MoCA оценивает несколько когнитивных сфер: память, речь, регуляторные функции, зрительно-пространственные навыки, счет, абстрактное мышление, внимание, концентрация и ориентировка. MoCA считается более чувствительной методикой для выявления легких когнитивных расстройств и УКР по сравнению с Краткой шкалой оценки психического статуса (Mini-Mental Status Examination, MMSE), и представляет собой удобный инструмент скрининга для выявления широкого спектра когнитивных нарушений. MMSE подвергался критике как скрининговый тест из-за нечувствительности к обнаружению нарушений зрительно-пространственных и регуляторных функций [2].

Различия, наблюдаемые между показателями MMSE и MoCA, могут быть связаны с более высокой чувствительностью MoCA к обнаружению незначительных изменений в когнитивных функциях, как показано

в одном итальянском исследовании пациентов после перенесенного COVID-19 [20].

В исследовании Pistarini C., et al. (2021) у большей части пациентов группы COVID-19 (20 человек) наблюдался нейропсихологический дефицит по шкале MMSE (35 %) по сравнению с группой с постковидным синдромом (20 человек) — (5 %), тогда как в обеих группах (70-75 % пациентов) сообщалось о когнитивных нарушениях по шкале MoCA. У пациентов с постковидным синдромом наблюдались более высокие баллы при оценке речи (согласно MMSE), при оценке регуляторных функций, речи и абстрактного мышления (согласно MoCA) по сравнению с пациентами с COVID-19. При этом обе группы имели нарушения регуляторных функций, кратковременной и долговременной памяти, зрительно-пространственных функций, абстрактного мышления и ориентировки. У пациентов с постковидным синдромом в течение месяца наблюдалось улучшение по оценке речи по сравнению с пациентами с COVID-19, однако сохранялись значительные нарушения памяти [2].

Хотя MMSE и MoCA применяются достаточно широко в клинической практике, в России они не прошли должной валидации. В настоящее время в отечественной популяции возможно использование Адденбрукской шкалы оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III), которая прошла первый этап валидации русскоязычной версии [21].

Когнитивные нарушения в постковидном периоде

В работе итальянских ученых наблюдался высокий уровень когнитивного дефицита у пациентов после перенесенной НКВИ через 3 месяца независимо от тяжести заболевания. Только 22 % выборки показали хорошие результаты оценки когнитивной сферы. Наиболее подверженными нарушениям оказались регуляторные функции и психомоторная координация (нарушения имелись у 50 % и 57 % выборки соответственно). Проблемы с обработкой информации, беглостью речи и рабочей памятью отмечались примерно у 30 % обследованных [22].

Французские исследователи продемонстрировали, что в среднем через 110,9 дней после перенесенной НКВИ наиболее частыми симптомами являются утомляемость (55 %), одышка (41,7 %), нарушение памяти (34,2 %), дефицит внимания (26,7 %) и расстройства сна (30,8 %) [23].

Небольшое испанское исследование с участием 35 пациентов с COVID-19 в возрасте 20-60 лет, проведенное через 10-35 дней после выписки, показало, что пациенты, сообщившие о головной боли, аносмии, дисгевзии, диарее, а также те, кому требовалась оксигенотерапия, имели более низкие показатели когнитивных функций (долговременная эпизодическая память, объем рабочей памяти, внимание, регуляторные функции, скорость обработки и называние) по сравнению с бессимптомными пациентами [24].

Alemanno F., et al. (2021), проанализировав когорту из 87 пациентов с COVID-19, продемонстрировали что большинство из них (80 %) в подострой фазе имели значительные нарушения когнитивных функций, включая дефицит кратковременной и долговременной памяти, регуляторных функций, абстрактного мышления, внимания, речи и ориентировки в пространстве и времени. Через 1 месяц после выписки из стационара у 70 % пациентов все еще наблюдались признаки когнитивной дисфункции [3].

Предварительные данные, полученные через 7 месяцев после НКВИ в выборке из 3762 пациентов, подтверждают нарушения внимания, кратковременной памяти и регуляторных функций, оказывающих негативное влияние на способность вернуться к работе [25].

В исследовании китайских ученых оценивалась годовая траектория когнитивных изменений у пожилых пациентов, переживших COVID-19. Рассматривалось 3233 пациента 60-ти лет и старше. Исключались участники с прединфекционными когнитивными нарушениями, сопутствующими неврологическими расстройствами или деменцией в семейном анамнезе, а также лица с тяжелыми заболеваниями сердца, печени, почек или онкологией. Наблюдение за когнитивным статусом осуществлялось через 6 и 12 месяцев. После отбора основную группу составили 1438 пациента, выживших после COVID-19. В контрольную группу вошло 438 человек. В результате когнитивные траектории были разделены на 4 категории: стабильное когнитивное развитие, раннее когнитивное снижение, позднее когнитивное снижение и прогрессирующее когнитивное снижение. Примерно у 3,3 % пациентов после COVID-19 была выявлена деменция, а у 9,1 % — умеренные когнитивные нарушения через 12 месяцев после выписки. Обращает внимание, что случаи деменции и УКР составляли 15 % и 26,15 % у пациентов с тяжелым течением НКВИ соответственно. Частота деменции и УКР не отличалась между людьми с тяжелыми случаями НКВИ и неинфицированными людьми из контрольной группы [26].

Обращает внимание неоднородность полученных данных по оценке когнитивных функций у пациентов в постковидном периоде. Так, в испанском исследовании из 179 сохранных до болезни пациентов (возраст 22-81 лет), прошедших оценку когнитивных функций примерно через 2 месяца после выписки, более половины (58 %) продемонстрировали УКР, по крайней мере в одном из четырех когнитивных доменов (чаще всего, по обучаемости и вербальной беглости) [27].

В то же время на австралийской выборке из 78 пациентов, протестированных через 2-3 месяца после НКВИ (из которых только 12 % требовалась госпитализация по тяжести течения НКВИ), объективные когнитивные нарушения наблюдались у 10 % пациентов (чаще всего в тесте на скорость психомоторных реакций) [28].

На основании нейропсихологических данных Morretta P., et al. (2022) определили 44 % пациентов после НКВИ как пациентов с нарушенной когнитивной эффективностью (reduced cognitive efficiency, RCE). Пациенты с RCE существенно не отличались от группы

пациентов с нормальной когнитивной эффективностью (normal cognitive efficiency, NCE) по демографическим и ряду клинических показателей, однако имели более длительную продолжительность постельного режима и более высокие уровни D-димера. Эта группа имела более тяжелое течение НКВИ, клинически более значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства и более частые жалобы на когнитивные нарушения в повседневной жизнедеятельности (плохая концентрация внимания, трудности с подбором слов в речи, снижение способности запоминать и усваивать новую информацию). Кроме того, пациенты с RCE имели значительно более высокие показатели тревожности, а также, как правило, демонстрировали более низкие показатели по опроснику EuroQol-5D (EQ-5D, Европейский опросник оценки качества жизни). Обращает внимание, что пациенты группы RCE чаще демонстрировали изменение циркадного ритма артериального давления (АД) (non-dipper), что подтверждает связь между когнитивными нарушениями и изменением циркадного ритма АД [29].

Nersesjan V., et al. (2022) выявили статистически значимое снижение результатов тестирования МоСА в популяции после легкой формы COVID-19, по сравнению с лицами, не инфицированными SARS-CoV-2 [30]. Хотя абсолютная разница в баллах МоСА в 0,8 балла между случаями и контролем через 6 месяцев может показаться незначительной [30], ранее шведская популяционная выборка показала, что эта разница равна когнитивному старению на 8 лет для людей в возрасте 60 лет [31]. Учитывая пандемический характер НКВИ, это может привести к значительным когнитивным нарушениям в глобальном масштабе.

Коморбидность, когнитивный статус и постковидный синдром

Недавнее китайское исследование добавило новую информацию о динамических изменениях когнитивных функций при COVID-19. Тяжелая форма COVID-19 была связана с повышенным риском раннего, позднего и прогрессирующего снижения когнитивных функций, в то время как нетяжелая форма COVID-19 ассоциировалась с повышенным риском раннего снижения когнитивного статуса с коррекцией на возраст и сопутствующую патологию, являющиеся факторами риска когнитивных нарушений [26].

Yelin D., et al. (2022) включили в анализ 1027 человек с постковидными симптомами. У большинства участников было диагностировано нетяжелое острое течение COVID-19 (n=763, 74,3%). Они определили шесть паттернов симптомов: когнитивный, болевой, легочный, кардиальный, аносмия-дисгевзия и изолированная головная боль (рис. 1). Когнитивный паттерн был основным паттерном симптомов, объясняя 26,2% дисперсии; остальные паттерны объясняли по 6,5–9,5% дисперсии. Когнитивный паттерн был выше у больных, находившихся на амбулаторном лечении в период острого заболевания. Характер болевого синдрома

был связан с тяжестью острого заболевания, отмечался выше у женщин и нарастал с возрастом. Легочная картина была связана с предшествующим заболеванием легких и тяжелым острым началом COVID-19. Всего 6 факторов объясняют 64,6% различий между выздоровевшими пациентами [32].

Когнитивные нарушения у выживших после острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) колеблются от 70 до 100% при выписке из стационара, от 46 до 80% через 1 год, и 20% через 5 лет [33].

Это указывает на то, что тяжелая форма COVID-19, которая обычно осложняется ОРДС, может оказать долгосрочное влияние на когнитивные функции. Это также соотносится с выводами о том, что высокопоточная оксигенотерапия во время острой фазы COVID-19, которая уменьшает дефицит кислорода, может защитить от постинфекционного снижения когнитивных функций [34].

Учитывая, что артериальная гипертензия является наиболее часто встречающейся патологией в структуре коморбидности НКВИ и имеет взаимосвязи с когнитивным статусом, нестабильное АД может играть важную роль в развитии когнитивных нарушений после COVID-19 [29].

Одно из обсервационных исследований продемонстрировало, что высокое АД, связанное, в том числе, с провоспалительным статусом и окислительным стрессом, функциональными и структурными сосудистыми изменениями и сосудистой дисрегуляцией, может спровоцировать церебральную болезнь мелких сосудов, инсульт, уменьшение объемов головного мозга и, в конечном итоге, деменцию [35].

Работа Taquet M., et al. (2021) показала, что COVID-19 был ассоциирован с увеличением риска развития деменции в течение 6 месяцев после НКВИ [36].

Исследование UK-Biobank (Kuo C.-L., et al., 2020) продемонстрировало, что гомозиготы по гену APOE4 (с поправкой на ранее существовавшую деменцию, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа) имеют в 2,2 раза более высокий риск инфицирования COVID-19, развития нарушений когнитивных функций (вплоть до деменции) и негативных исходов в частности (летальность была в 4,3 раза выше, чем у гомозигот по APOE3) [37].

Заключение

Учитывая, что пандемия COVID-19 все еще бушует во многих странах и, как ожидается, продлится в течение длительного периода, долгосрочные нейropsychические и когнитивные последствия могут стать серьезной проблемой общественного здравоохранения. Наблюдения за пациентами, перенесшими НКВИ, необходимы для лучшего понимания долгосрочных когнитивных последствий COVID-19, особенно среди пациентов с тяжелым течением НКВИ.

Патология ЦНС при НКВИ чаще всего включает признаки неспецифического нейровоспаления с активацией микроглии и лимфоидной инфильтрацией, ишемической/гипоксической энцефалопатией,

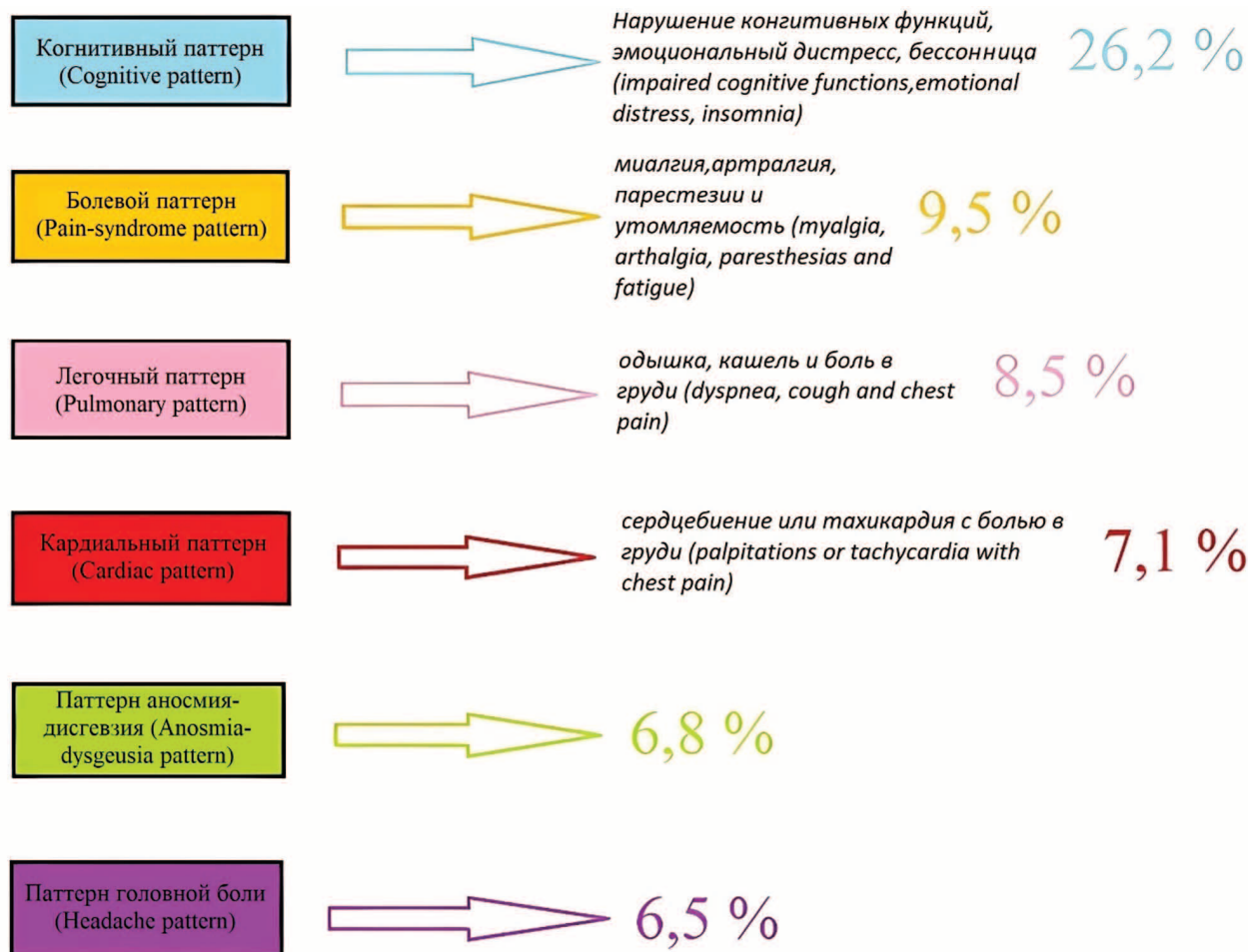


Рисунок 1. Паттерны симптомов постковидного синдрома

Примечание. Когнитивный паттерн, сочетающий нарушение когнитивных функций, эмоциональный дистресс, бессонницу (объясняющий 26,2% дисперсии). Болевой паттерн, сочетающий миалгию, артралгию, парестезии и утомляемость (9,5% дисперсии). Легочный паттерн, сочетающий одышку, кашель и боль в груди (8,5% дисперсии). Кардиальный паттерн — сочетание сердцебиения или тахикардии с болью в груди (7,1% дисперсии). Паттерн anosmia-dysgeusia — изолированная anosmia и dysgeusia (6,8% дисперсии). Паттерн головной боли — изолированная головная боль (6,5% дисперсии)

Figure 1. Symptoms patterns of post-COVID-19 syndrome

Note. Cognitive pattern combining impaired cognitive functions, emotional distress, insomnia (explaining 26.2% of variance). Pain-syndrome pattern combining myalgia, arthralgia, paresthesias and fatigue (9.5% of variance). Pulmonary pattern combining dyspnea, cough and chest pain (8.5% of variance). Cardiac pattern combining palpitations or tachycardia with chest pain (7.1% of variance). Anosmia-dysgeusia pattern — isolated anosmia and dysgeusia (6.8% of variance). Headache pattern — isolated headache (6.5% of variance)

астроглиозом, острым нарушением мозгового кровообращения, вторичным повреждением миелита и микротромбами.

Нейропатологические данные при COVID-19 относительно скудны и противоречивы, поскольку группы исследуемых пациентов небольшие по численности и неоднородны как по течению НКВИ, так и сопутствующей патологии.

Пациенты старшей возрастной группы подвержены высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и более тяжелым нейропсихическим и когнитивным нарушениям, что обусловлено, в том числе, коморбидностью. Но ещё недостаточно исследованы взаимосвязи между когнитивными последствиями НКВИ и клиническим статусом пациента. Остаются нерешенными вопросы диагностики когнитивных функций при постковидном синдроме, учитывая наличие осложнений НКВИ, коморбидности, носительства АРОЕ4.

Также сообщается, что госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), вопреки здравому смыслу, представляет собой защитный фактор в отношении когнитивных функций. Можно предположить, что пациенты с ОРДС / дыхательной недостаточностью, подвергшиеся интенсивной терапии, вероятно, страдали меньше от церебральной гипоксии, чем пациенты, получавшие неинвазивную вентиляцию легких несмотря на то, что эти методы лечения более агрессивные.

Таким образом, известными в настоящее время факторами риска когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 являются пожилой возраст, коморбидность, тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОИТ.

Продemonстрированные результаты исследований должны быть приняты во внимание практикующими врачами, поскольку даже легкие/субклинические когнитивные нарушения негативно влияют на функциональные исходы выздоровевших от COVID-19 пациентов.

Однако требуется дальнейшее проведение проспективных исследований с изучением нейрокогнитивных расстройств при НКВИ с разработкой диагностических и лечебных алгоритмов, в том числе, ведения пациентов с постковидным синдромом.

Вклад авторов:

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

Кузнецова Д.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4960-526X>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, 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

Гноевых В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): обзор публикаций по теме статьи, 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

Kuznetsova D.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4960-526X>): concept and design development, data analysis and interpretation, 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

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

Gnoevykh V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): 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

Список литературы / References:

- van den Borst B., Peters J.B., Brink M., et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021; 73(5): e1089-e1098. doi:10.1093/cid/ciaa1750
- Pistarini C., Fiabane E., Houdayer E., et al. Cognitive and Emotional Disturbances Due to COVID-19: An Exploratory Study in the Rehabilitation Setting. *Front Neurol.* 2021; 12:643646. doi: 10.3389/fneur.2021.643646.
- Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLOS ONE.* 2021; 16(2): e0246590. doi:10.1371/journal.pone.0246590
- Chen R., Wang K., Yu J., et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol.* 2021; 11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095. eCollection 2020.
- Lukiw W.J., Pogue A., Hill J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2022; 42(1): 217-224. doi:10.1007/s10571-020-00947-7
- Al-Sarraj S., Troakes C., Hanley B., et al. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021; 47(1): 3-16. doi:10.1111/nan.12667
- Wang C., Zhang M., Garcia G., et al. ApoE-Isoform-Dependent SARS-CoV-2 Neurotropism and Cellular Response. *Cell Stem Cell.* 2021; 28(2): 331-342.e5. doi:10.1016/j.stem.2020.12.018
- Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6): e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 128-136.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
- Sieracka J., Sieracki P., Kozera G., et al. COVID-19 — neuropathological point of view, pathobiology, and dilemmas after the first year of the pandemic struggle. *Folia Neuropathol.* 2021; 59(1): 1-16. doi: 10.5114/fn.2021.105128
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Vaira L.A., et al. Epidemiological, otolaryngological, olfactory and gustatory outcomes according to the severity of COVID-19: a study of 2579 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278(8): 2851-2859. doi:10.1007/s00405-020-06548-w
- Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24(2): 168-175. doi:10.1038/s41593-020-00758-5
- Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022; 604(7907): 697-707. doi:10.1038/s41586-022-04569-5
- Hugon J., Msika E.F., Queneau M., et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022; 269(1): 44-46. doi:10.1007/s00415-021-10655-x
- Kim S.K., Jeong H., Im J.J., et al. PET Hypometabolism of the Prefrontal-Cingulate Cortices in Internet Gaming Disorder. *Front Psychiatry.* 2021; 11: 566518. doi: 10.3389/fpsyt.2020.566518
- Hosp J.A., Dressing A., Blazhenets G., et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 2021; 144(4): 1263-1276. doi:10.1093/brain/awab009
- Guedj E., Million M., Dudouet P., et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(2): 592-595. doi:10.1007/s00259-020-04973-x
- Blazhenets G., Schroeter N., Bormann T., et al. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. *J Nucl Med.* 2021; 62(7): 910-915. doi:10.2967/jnumed.121.262128
- Shimada H., Doi T., Lee S., et al. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1): 24. doi:10.1186/s13195-019-0480-5
- Aiello E.N., Fiabane E., Manera M.R., et al. Screening for cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection: a comparison between the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Neurol Sci.* 2022; 43(1): 81-84. doi:10.1007/s10072-021-05630-3
- Варако Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С., с соавт. Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Adden-brooke s cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии.

- Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2022; 16(1): 53-58. doi: 10.54101/ACEN.2022.1.7
- Varako N.A., Arkhipova D.V., Kovyazina M.S., et al. Addenbrooke's cognitive assessment scale III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): linguocultural adaptation of the Russian version. Annals of Clinical and Experimental Neurology 2022; 16(1): 53-58. doi:10.54101/ACEN.2022.1.7 [in Russian].
22. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. Brain Behav Immun. 2021; 94: 138-147. doi:10.1016/j.bbi.2021.02.021
 23. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020; 81(6): e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029
 24. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. Brain Behav Immun — Health. 2020; 9: 100163. doi:10.1016/j.bbih.2020.100163
 25. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. eClinicalMedicine. 2021; 38. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
 26. Liu Y.H., Chen Y., Wang Q.H., et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2022; 79(5): 509-517. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0461
 27. Méndez R., Balanzá-Martínez V., Luperdi S., et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. J Intern Med. 2021; 290(3): 621-631. doi:10.1111/joim.13262
 28. Darley D.R., Dore G.J., Cysique L., et al. Persistent symptoms up to four months after community and hospital-managed SARS-CoV-2 infection. Med J Aust. 2021; 214(6): 279-280. doi:10.5694/mja2.50963
 29. Moretta P., Ambrosino P., Lanzillo A., et al. Cognitive Impairment in Convalescent COVID-19 Patients Undergoing Multidisciplinary Rehabilitation: The Association with the Clinical and Functional Status. Healthcare. 2022; 10(3): 480. doi:10.3390/healthcare10030480
 30. Nersesjan V., Fonsmark L., Christensen R.H. B., et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. JAMA Psychiatry. 2022; 79(5): 486-497. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.
 31. Borland E., Nägga K., Nilsson P.M., et al. The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a Large Swedish Population-Based Cohort. J Alzheimers Dis. 2017; 59(3): 893-901. doi:10.3233/JAD-170203
 32. Yelin D., Margalit I., Nehme M., et al. Patterns of Long COVID Symptoms: A Multi-Center Cross Sectional Study. J Clin Med. 2022; 11(4): 898. doi:10.3390/jcm11040898
 33. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. Intensive Care Med. 2016; 42(5): 725-738. doi:10.1007/s00134-016-4321-8
 34. Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H., et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. Mol Neurodegener. 2021; 16(1): 48. doi:10.1186/s13024-021-00469-w
 35. Palta P., Albert M.S., Gottesman R.F. Heart health meets cognitive health: evidence on the role of blood pressure. Lancet Neurol. 2021; 20(10): 854-867. doi:10.1016/S1474-4422(21)00248-9
 36. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 2021; 8(5): 416-427. doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5
 37. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., et al. ApoE e4e4 Genotype and Mortality With COVID-19 in UK Biobank. J Gerontol Ser A. 2020; 75(9): 1801-1803. doi:10.1093/gerona/glaa169



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: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-352-359

УДК: [616.127-005.8:616.132.2-009.861]-073.75-085

EDN: HJMWGV



Д.Ю. Гамаюнов¹, А.Н. Калягин^{1,3}, Н.М. Балабина²,
А.В. Синьков¹, Е.С. Чуйко^{1,3}, Е.Р. Киселева³,
К.Б. Гайнутдинов³, А.В. Соржеев³, Е.О. Быков³

¹— ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, Иркутск, Россия

²— ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Иркутск, Россия

³— ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Россия

ИНФАРКТ МИОКАРДА 2 ТИПА НА ФОНЕ КОРОНАРНОГО ВАЗОСПАЗМА И ИНВАЗИВНАЯ ТАКТИКА ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

D.Yu. Gamayunov¹, A.N. Kalyagin^{1,3}, N.M. Balabina²,
A.V. Sinkov¹, E.S. Chujko^{1,3}, E.R. Kiseleva³,
K.B. Gajnutdinov³, A.V. Sorzheev³, E.O. Bykov³

^{1,2}— Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

³— Irkutsk Municipal Clinical Hospital No1, Irkutsk, Russia

Type 2 Myocardial Infarction on the Background of Coronary Vasospasm and Invasive Tactics of Its Diagnosis and Treatment

Резюме

В настоящее время инфаркт миокарда 2 типа представляет довольно значимую проблему, как в отношении диагностики, так и в отношении лечения. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий встречается у 5-10 % пациентов. Оптимальные стратегии диагностики и лечения пациентов с повреждением миокарда, связанным с нетромботическими механизмами, еще не определены. В статье описано клиническое наблюдение развития инфаркта миокарда 2 типа на фоне вазоспазма, а также диагностическая и лечебная тактика в данной клинической ситуации. **Основные положения:** пациент 22 лет находился в кардиологическом отделении в связи с впервые в жизни возникшим болевым синдромом за грудиной и повышением температуры тела до 37,5°C. Из анамнеза: активные занятия бодибилдингом, прием тестостерона в инъекционной форме. На электрокардиограмме были обнаружены изменения по типу трансмуральной ишемии миокарда без характерной для инфаркта миокарда динамики. Тропонин I (количественный тест) — 2,1 нг/мл при референсных значениях лаборатории 0,010-0,023 нг/мл. Проводился диагностический поиск в отношении инфаркта миокарда и острого перикардита. На эхокардиографии обнаружены зоны локального нарушения сократимости. С целью дифференциальной диагностики была проведена коронароангиография, в ходе которой выявлен динамический стеноз задней нисходящей артерии. Решение о стентировании сосуда принято не было. Данные проведенного обследования свидетельствовали в пользу инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (2 типа). С учетом отсутствия окклюзионно-стенотических поражений коронарных артерий, наличия вазоспазма назначен один антитромбоцитарный препарат, статины в средней дозе, изосорбид динитрат, антагонист кальциевых каналов, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. **Заключение.** Инвазивная тактика позволила с большей вероятностью диагностировать инфаркт миокарда 2 типа и назначить наиболее оптимальную медикаментозную терапию.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коронарный вазоспазм, коронароангиография, антагонисты кальциевых каналов

*Контакты: Данил Юрьевич Гамаюнов, e-mail: d.gamayunov@mail.ru

*Contacts: Danil Yu. Gamayunov, e-mail: d.gamayunov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9348-9025>

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 03.08.2023 г.

Для цитирования: Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Балабина Н.М. и др. ИНФАРКТ МИОКАРДА 2 ТИПА НА ФОНЕ КОРОНАРНОГО ВАЗО-СПАЗМА И ИНВАЗИВНАЯ ТАКТИКА ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 352-359. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-352-359. EDN: HJMWGV

Abstract

Currently, type 2 myocardial infarction is a rather significant problem, both in terms of diagnosis and treatment. Myocardial infarction without obstructive coronary artery damage occurs in 5-10 % of patients with a myocardial infarction. Optimal strategies for the diagnosis and treatment of patients with myocardial damage associated with non-thrombotic mechanisms have not yet been determined. The article describes a clinical observation of type 2 myocardial infarction on the background of vasospasm, as well as diagnostic and therapeutic tactics in this clinical situation. **The main provisions:** the patient was 22 years old in the cardiology department due to the pain syndrome behind the sternum for the first time in his life and an increase in body temperature to 37.5 C. From anamnesis: active bodybuilding, taking testosterone in injectable form. The electrocardiogram revealed changes in the type of transmural myocardial ischemia without the dynamics characteristic of myocardial infarction. Troponin I (quantitative test) — 2.1 ng/ml at laboratory reference values of 0.010-0.023 ng/ml. A diagnostic search was conducted for myocardial infarction and acute pericarditis. For the purpose of differential diagnosis, coronary angiography was performed, during which dynamic stenosis of the posterior descending artery was revealed. The decision to stent the vessel was not made. Echocardiography revealed areas of local contractility disorders. The data of the examination showed in favor of myocardial infarction without coronary artery obstruction (type 2). Taking into account the absence of occlusive-stenotic lesions of the coronary arteries, the presence of vasospasm, 1 platelet aggregation inhibitor, medium-dose statins, isosorbide dinitrate, calcium channel blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor was prescribed. **Conclusion.** Invasive tactics made it more likely to diagnose type 2 myocardial infarction and prescribe the most optimal drug therapy.

Key words: *myocardial infarction, coronary vasospasm, coronary angiography, calcium channel blockers*

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 03.08.2023

For citation: Gamayunov D.Yu., Kalyagin A.N., Balabina N.M. et al. Type 2 Myocardial Infarction on the Background of Coronary Vasospasm and Invasive Tactics of Its Diagnosis and Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 352-359. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-352-359. EDN: HJMWGV

ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЗНА — задняя нисходящая артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) — это заболевание, при котором некроз кардиомиоцитов наступает вследствие дисбаланса между потребностью в кислороде и его поступлением к ним [1].

В зависимости от причины, обусловившей развитие ишемического повреждения и некроза, различают несколько типов ИМ. ИМ 1 типа обусловлен развитием атеротромбоза в коронарной артерии с формированием окклюзивного тромба или дистальной эмболизации на фоне осложнения атеросклеротической бляшки. Об ИМ 3 типа можно судить при развитии клинической картины ишемии, характерных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и внезапной смерти пациента, но при отсутствии возможности определить уровень маркеров некроза или до повышения их активности в крови. ИМ 4 типа связан с проведением чрескожного

коронарного вмешательства, а ИМ 5 типа связан с операцией коронарного шунтирования [2].

ИМ 2 типа обусловлен абсолютным уменьшением снабжения миокарда кислородом и/или гипоперфузией ввиду увеличения потребности миокарда в кислороде при отсутствии острого атеротромбоза, но в связи с наличием какого-то иного фактора [1]. Известно множество причин ИМ 2 типа. Среди них: тахикардия, выраженная гипоксия, гипотензия, коронарный спазм, коронарная эмболия, диссекция коронарной артерии и некоторые другие причины [3].

Диагностика и лечение ИМ 2 типа вызывает трудности [3], это обуславливает различия в оценке частоты заболевания — от 1,6 до 74 % [1]. ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий встречается у 5-10 % пациентов [4]. В большинстве случаев пациенты данной категории старше, имеют больше сопутствующих

заболеваний и более низкие пиковые уровни тропонина, чем пациенты с ИМ 1 типа, чаще женского пола [5]. Прогноз, по данным Raphael C.E. et al., вероятно, связан с триггерным фактором. Так, считается, что прогноз при ИМ, спровоцированном аритмией, более благоприятен, чем при ИМ, вызванном гипоксией, гипотензией или анемией [6].

Клиническая картина ИМ 2 типа ввиду ишемии может не иметь значительных различий с ИМ 1 типа. В то же время клиника основной причины при ИМ 2 типа еще больше затрудняет интерпретацию симптомов [3]. Значимость проблемы подчеркивает и то, что в ряде случаев тип ИМ не определяется. Клинические случаи ИМ 2 типа часто классифицируются как ИМ без подъема сегмента ST, несмотря на значительные различия в этиологии, тактике ведения и исходах. Так, ИМ 2 типа характеризуется более высокой 30-дневной смертностью от всех причин (13,5% против 2,9%) и частотой повторной госпитализации (17,7% против 13,9%) в сравнении с ИМ 1 типа [7].

Отсутствие специфических маркеров различных типов ИМ послужило предпосылкой для проведения клинических исследований, направленных на поиск показателей, уровень которых более чувствителен к тому или иному типу ИМ. Так, Bormann et al. проводилось исследование диагностической значимости С-реактивного белка (СРБ). Выявлено значительное повышение СРБ у пациентов с ИМ 2 типа ($n=55$) по сравнению с пациентами с ИМ 1 типа ($n=199$) (0,6 против 0,3, $p=0,02$) [8].

Необходимо отметить, что даже в случаях, когда известна точная или предполагаемая причина, использование конкретных алгоритмов диагностики и лечения применительно к ИМ 2 типа оказывается затруднительным [9]. Оптимальные лечебно-диагностические стратегии при повреждении миокарда, связанным с не тромботическими механизмами, еще не определены, а рассматриваемые на сегодняшний день шкалы не обеспечивают надежной стратификации краткосрочных и долгосрочных рисков [3, 5]. Целесообразность коронарного исследования при ИМ 2 типа продолжает изучаться в рамках рандомизированного контролируемого исследования ранней коронароангиографии (КАГ) в сравнении с консервативным лечением при наличии критериев, совместимых с ИМ 2 типа [10].

В настоящей статье мы представляем клиническое наблюдение развития ИМ 2 типа на фоне вазоспазма, а также диагностическую и лечебную тактику в данной клинической ситуации.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 22 лет, доставлен в приемное отделение бригадой скорой медицинской помощи (СМП). Со слов пациента, ночью, во время сна впервые в жизни возник эпизод давящей боли за грудиной, от которой наступило пробуждение. Болевой синдром сопровождался побледнением кожного покрова и длился в течение продолжительного времени (более 1 часа). Отмечалось повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$. На ЭКГ, снятой

на догоспитальном этапе, регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80 в минуту и элевация сегмента ST в отведениях I, II, aVL, aVF, V₄-V₆. Болевой синдром купирован 2 дозами спрея изосорбида динитрата сублингвально. На этапе СМП введен внутривенно гепарин (5000 Ед), дана ацетилсалициловая кислота (250 мг). С подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) пациент был доставлен в приемное отделение ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1».

На момент первичного осмотра жалоб на боль в грудной клетке не предъявлялось. Определить отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) оказалось затруднительным: со слов пациента, у отца произошел ИМ в возрасте 30 лет (сомневается). Курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотических веществ отрицает. Наличие ССЗ, в том числе артериальной гипертензии, сопутствующих заболеваний отрицает. В 2020 г. перенес инфекцию COVID-19, около 1 года назад вакцинирован. При сборе анамнеза выяснено, что пациент активно занимается бодибилдингом. В течение последних двух недель вводил внутримышечно тестостерона энантат по 500 мг 1 раз в неделю с целью увеличения мышечной массы.

Объективно: состояние средней степени тяжести, положение активное, сознание ясное, выражение лица спокойное, пациент общителен. Телосложение пропорциональное. Тип телосложения нормостенический. Масса тела — 88 кг, рост — 177 см, индекс массы тела (ИМТ) — $28,1 \text{ кг/м}^2$. Кожный покров физиологической окраски, умеренной влажности, тургор кожи сохранен. Волосы на голове равномерные, на туловище выражен избыточно. Ногтевые пластинки ровные, несколько закруглены, бледно-розового цвета. Видимые слизистые бледно-розового цвета, влажные. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная. Отеков не выявлено. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Степень развития мускулатуры удовлетворительная, отмечалась гипертрофия мышц плечевого пояса, а также двуглавых и трехглавых мышц плеча. Тонус мышц удовлетворительный, сила по пятибалльной шкале составила 5 баллов. Мышцы при пальпации безболезненны. Скелет пропорциональный, деформаций не выявлено. Кости при пальпации безболезненны. Форма суставов и кожа над суставами не изменены, при пальпации болезненности не определялось, активные и пассивные движения в суставах осуществлялись в полном объеме. Тип грудной клетки — нормостенический. Пальпаторно болезненность грудной клетки не определялась. При перкуссии границы легких в физиологических пределах, аускультативно дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов не выявлено. Сатурация — 98%. Границы сердца в физиологических пределах, аускультативно тоны ясные, ритм правильный. ЧСС — 91 в минуту, совпадает с частотой пульсовой волны на а. radialis. Артериальное давление (АД) — 116/70 мм рт.ст. Со стороны пищеварительной, мочевыделительной систем патологических изменений не выявлено. Температура тела — $37,3^{\circ}\text{C}$.

Данные лабораторных исследований

В клиническом анализе крови при поступлении лейкоцитоз ($15,7 \times 10^9/\text{л}$), остальные показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови патологических отклонений не обнаружено. Показатели коагулограммы: фибриноген — 4,2 г/л, активированное парциальное тромбопластиновое время — >120 сек., международное нормализованное отношение — 1,05, протромбиновый индекс по Квику — 103 %. Тропонин I — 2,1 нг/мл при референсных значениях лаборатории 0,010-0,023 нг/мл. Экспресс-тест на выявление антигенов возбудителя SARS-CoV-2 (мазок из рото- и носоглотки) отрицательный.

Данные инструментального обследования

В приемном отделении зарегистрирована ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 84 в минуту. Сохраняется элевация сегмента ST в отведениях I, II, aVL, aVF, V_4 - V_6 (1 мм) (рис. 1). В сравнении с ЭКГ СМП — без значимой динамики. На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции очаговых, инфильтративных изменений в лёгких не выявлено, корни структурны, не расширены, синусы свободны, тень сердца не расширена.

При постановке предварительного диагноза возникла необходимость дифференциальной диагностики между острым ИМ и острым перикардитом.

Проведена эхокардиография (Эхо-КГ): фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила 50 % (Simpson), визуализированы зоны гипокинезии нижней, заднебоковой стенок в верхушечном и среднем сегментах.

Учитывая длительный эпизод ангинозной боли с последующим купированием, повышенный уровень тропонина I, отсутствие динамики на ЭКГ, наличие зон гипокинезии и отсутствие перикардального выпота на Эхо-КГ, с целью дополнительного обследования и дифференциальной диагностики после получения добровольного согласия и приема пациентом нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг) проведена КАГ.

По результатам КАГ определен правый тип коронарного кровотока. На первых ангиограммах правой

коронарной артерии задняя нисходящая артерия (ЗНА) контрастировалась в виде культи (рис. 2). После интракоронарного введения нитроглицерина ЗНА контрастировалась на всем протяжении (рис. 3), а также не выявлено окклюзионно-стенотических поражений остальных коронарных артерий (рис. 4). Учитывая динамический характер стеноза ЗНА, решение о стентировании сосуда принято не было.

После проведения КАГ пациент поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии. Жалоб активно не предъявлял. Аускультативно дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушивались, сатурация — 97 % без дополнительной оксигенации. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 94 в минуту. АД — 117/73 мм рт.ст. Зарегистрирована ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 72 в минуту, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Динамика нижнего и заднебокового ИМ (приближение сегмента ST к изолинии в отведениях I, II, aVL, aVF, V_4 - V_6 , формирование отрицательного зубца Т в отведении II, aVF, V_6 , увеличение амплитуды отрицательного зубца Т в отведении III, формирование двухфазного зубца Т в отведениях V_4 - V_5) (рис. 5). В динамике выполнено качественное определение тропонина I в крови. Результат положительный. Наблюдалось повышение СРБ — 221,3 мг/л. Получены результаты липидограммы: общий холестерин — 4,12 ммоль/л, триглицериды — 0,59 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности — 0,69 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности — 2,77 ммоль/л. Показатели общего анализа мочи без патологических отклонений.

На основании жалоб и анамнеза, динамики ЭКГ после КАГ, повышенного уровня тропонина I и положительного результата качественного определения тропонина, данных КАГ, Эхо-КГ выставлен клинический диагноз: «Инфаркт миокарда нижней, заднебоковой стенки левого желудочка без обструкции коронарных артерий от 14.04.2022. Экстренная КАГ: ангиографически подтвержденный вазоспазм ЗНА, реканализация на фоне интракоронарного введения нитроглицерина. Killip I. ХСН I с сохраненной ФВ (50 % по S), ФК I».

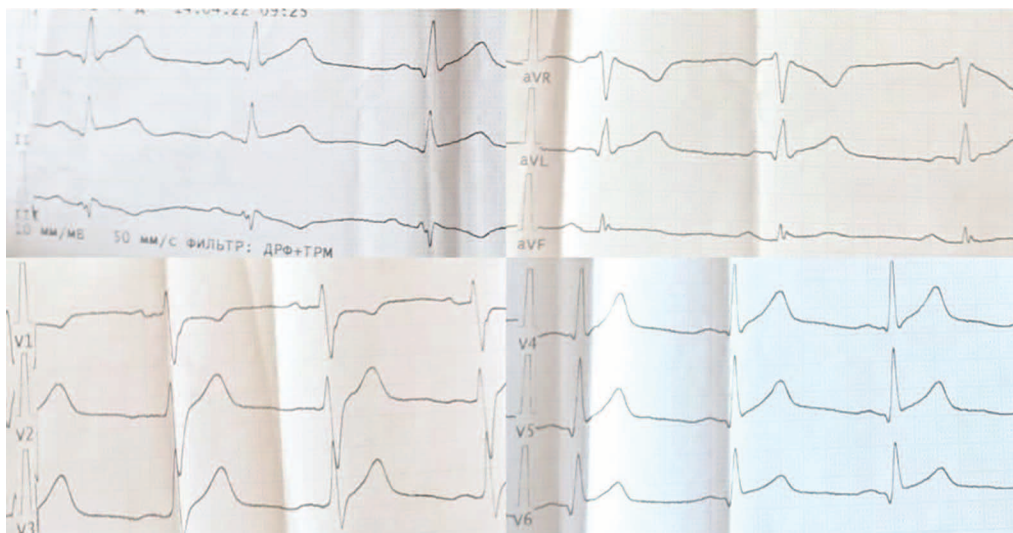


Рисунок 1.
ЭКГ пациента
при поступлении
Figure 1.
ECG of the patient
on admittance



Рисунок 2. Первая ангиограмма правой коронарной артерии. Задняя нисходящая артерия контрастируется в виде культи
Figure 2. The first angiogram of the right coronary artery. The posterior descending artery is contrasted in the form of a stump



Рисунок 3. Ангиограмма правой коронарной артерии после интракоронарного введения нитроглицерина. Задняя нисходящая артерия контрастируется на всем протяжении
Figure 3. Angiogram of the right coronary artery after intracoronary injection of nitroglycerin. The posterior descending artery is contrasted on all extent

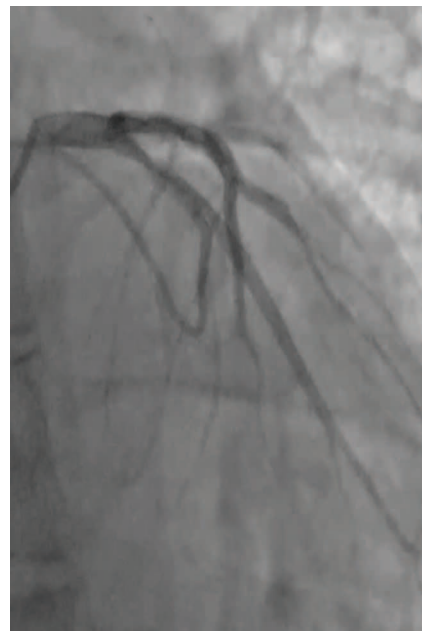


Рисунок 4. Ангиограмма левой коронарной артерии. Окклюзионно-стенотических поражений не выявлено
Figure 4. Angiogram of the left coronary artery. Occlusive-stenotic lesions were not detected

Учитывая отсутствие окклюзионно-стенотических поражений коронарных артерий по результатам КАГ, наличие вазоспазма, принято решение о назначении одного антитромбоцитарного препарата (клопидогрел — 75 мг/сутки), средних доз статинов (розувастатин — 20 мг/сутки), пролонгированных нитратов (изосорбида динитрат — 20 мг/сутки) и антагонистов кальциевых каналов (амлодипин — 2,5 мг/сутки) с целью предупреждения вазоспазма.

С учетом положительной динамики состояния пациент через 24 часа был переведен в профильное (кардиологическое) отделение. К лечению добавлен периндоприл в дозе 2,5 мг/сутки. При дальнейшем наблюдении отмечалась положительная динамика, расширение объема двигательной активности, нормализация содержания лейкоцитов в крови, стабильное отсутствие патологических отклонений в клиническом, биохимическом анализах крови, коагулограмме. По ЭКГ — закономерная динамика ИМ. Проведено холтеровское мониторирование ЭКГ: эктопическая активность редкая (2 наджелудочковых одиночных комплекса), патологические паузы, нарушения атриовентрикулярного проведения, эпизоды диагностически значимых ST-событий не зарегистрированы. При проведении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий стенотических поражений не выявлено. Результат теста

6-минутной ходьбы соответствует I функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Также была проведена консультация пациента эндокринологом и рекомендована отмена тестостерона энантата.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с лечебными и трудовыми рекомендациями. Назначено лечение: клопидогрел — 75 мг/сутки в течение 12 месяцев, амлодипин — 2,5 мг/сутки, периндоприл — 2,5 мг/сутки, аторвастатин — 20 мг/сутки, изосорбида динитрат — 20 мг/сутки.

Были даны рекомендации по дополнительному обследованию в плановом порядке. Учитывая молодой возраст пациента, отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, рекомендовано обследование на антифосфолипидный синдром (антитела к фосфолипидам — Ig M и Ig G). Принимая во внимание вазоспазм и предполагаемую нами эндотелиальную дисфункцию в патогенезе ИМ, рекомендовано определение в крови уровня гомоцистеина, а также расширенное исследование генов ферментов фолатного цикла (MTHFR — ген метилентетрагидрофолатредуктазы, MTR — ген метионинсинтазы, MTRR — ген метионинсинтазы редуктазы) с целью выявления их мутаций в случае повышенного содержания гомоцистеина.

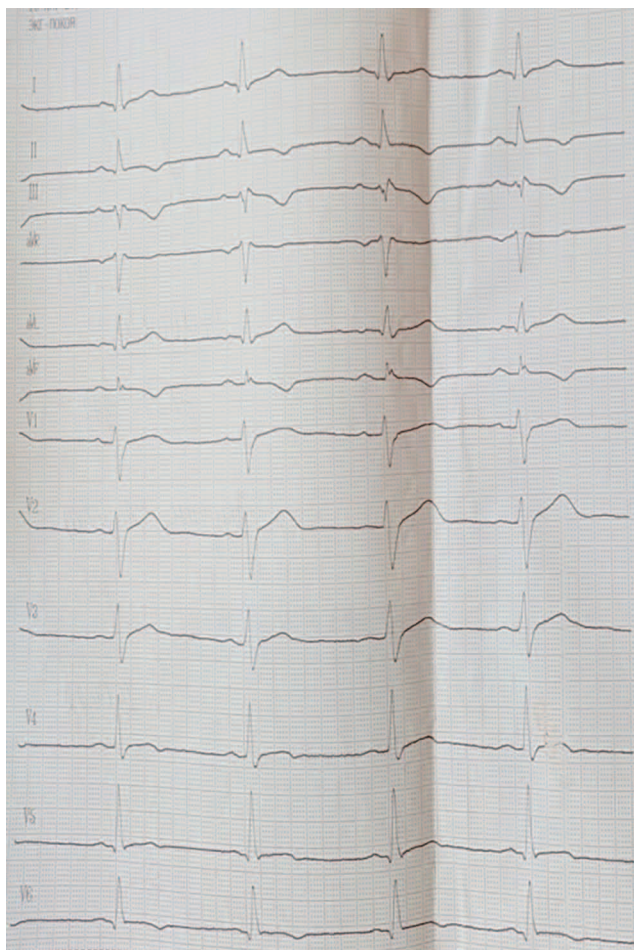


Рисунок 5. ЭКГ после коронароангиографии. Динамика нижнего и заднебокового инфаркта миокарда

Figure 5. ECG after coronary angiography. Dynamics of lower and posterolateral myocardial infarction

Обсуждение

Диагностика ИМ 2 типа в настоящее время является в некоторой мере затруднительной. Характер болевого синдрома, лихорадка, а также ЭКГ-картина заставили нас, в первую очередь, проводить диагностический поиск в отношении ОКС и острого перикардита. В клинической картине также достаточно трудно обнаружить специфические признаки данных заболеваний. При аускультации сердца не выявлялся шум трения перикарда, хотя этот признак встречается менее чем в 33 % случаев острого перикардита [11]. Субфебрильная лихорадка может иметь место и при остром перикардите (в случае инфекционного генеза), и при ИМ (возможно, как проявление резорбционно-некротического синдрома) [12]. Повышение уровня тропонина I, как правило, подтверждает предполагаемый ИМ, но может и отражать иные патологические процессы, в том числе развитие перикардита [13]. Кроме того, повышенный уровень тропонина I не позволяет дифференцировать типы ИМ [3, 5]. Обнаружение зон гипокинезии нижней, заднебоковой стенок в верхушечном и среднем сегментах при проведении

Эхо-КГ свидетельствует об очаговом поражении миокарда, что характерно для ишемического генеза. Однако нарушение локальной сократимости не позволяет дифференцировать ИМ 1 и 2 типа.

Обращаясь к анамнестическим данным, можно заметить, что у пациента анамнез по ССЗ не отягощен, что в совокупности с молодым возрастом может вызывать некоторые сомнения в отношении ОКС.

Дефицит специфических признаков для дифференциальной диагностики и подозрение на ОКС с подъемом сегмента ST определил необходимость проведения КАГ [2]. По данным DeFilippis A.P. et al., КАГ считается «золотым стандартом» определения коронарной анатомии и выявления коронарного тромбоза, в то же время позволяя в некоторой мере различить ИМ 1, 2 типа и острое неишемическое повреждение миокарда [5]. Отсутствие окклюзионно-стенотических поражений коронарного русла позволило с большей вероятностью исключить атеротромбоз, а, следовательно, и ИМ 1 типа. Спазм ЗНА, обнаруженный на КАГ и купированный интракоронарным введением нитроглицерина, вероятно, привел к острой ишемии и некрозу миокарда. Можно предположить, что к вазоспазму могло predispose употребление пациентом тестостерона, что находит отражение в литературе. Так, по данным Seara F.A.C. et al., вазоспазм наряду с атеросклерозом, гиперкоагуляцией и повышенной тромбогенностью рассматривается как потенциальная причина ишемии миокарда у лиц, принимающих синтетические производные тестостерона [14]. Имеются сведения о том, что повышение уровня гомоцистеина, а также генетические дефекты ферментов фолатного цикла, которые также могут приводить к накоплению гомоцистеина в организме, являются фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В исследовании «случай-контроль», проведенном Nedelcu C. et al., показана сильная связь между уровнем гомоцистеина в плазме и первым острым ИМ у молодых пациентов, что позволяет рассматривать гомоцистеин в качестве возможного фактора риска ИМ [15]. К механизмам воздействия гомоцистеина на сосудистую стенку относится эндотелиальная дисфункция, прямое воздействие на тромбоциты, пролиферация гладких миоцитов, окислительная модификация липопротеидов низкой плотности [16].

В настоящее время актуальна информация об антифосфолипидном синдроме и его роли в артериальных и венозных тромбозах. Lóczy L. et al. сообщают о высоком риске ИМ у таких пациентов. При этом ИМ при антифосфолипидном синдроме имеет специфические особенности: относительно молодой возраст пациентов, частое отсутствие признаков атеросклероза в коронарных артериях, высокий риск повторных тромботических осложнений. Данные особенности характерны для описываемого нами наблюдения, что объясняет необходимость дообследования пациента в плановом порядке на наличие антифосфолипидного синдрома [17].

Динамика сегмента ST и зубца Т после проведения КАГ свидетельствовала с большей вероятностью об

острых ишемических изменениях в миокарде. Возможности доступных визуализирующих методов являются ограниченными в отношении вопроса дифференциальной диагностики типов ИМ. Существуют данные, что магнитно-резонансная томография позволяет идентифицировать состояния, сопровождающиеся повреждением миокарда, не связанным с ИМ [5].

По данным DeFilippis A.P. et al., при отсутствии конкретной альтернативной причины у большинства пациентов с признаками острого ишемического повреждения миокарда следует подозревать ИМ 1 типа и проводить оперативное лечение в соответствии с утвержденными рекомендациями по ИМ 1 типа. В случае отсутствия подтверждения атеротромбоза необходимо дальнейшее рассмотрение альтернативных причин, в том числе ИМ 2 типа [5]. Основываясь на характер клинической картины, данные анамнеза, динамику ЭКГ, результаты Эхо-КГ и КАГ, а также подтверждающий положительный результат тропонинового теста, было принято решение о постановке диагноза ИМ 2 типа, обусловленного ангиографически подтвержденным вазоспазмом.

Терапевтическая тактика при ИМ 1 типа хорошо известна, однако убедительных данных в отношении лечения других типов ИМ недостаточно [9]. Назначение нитратов длительного действия объяснялось необходимостью не столько симптоматического воздействия, сколько патогенетического: вазодилатации и уменьшения пред- и постнагрузки на миокард [2]. В отношении двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) данные неоднозначны. Так, в обсервационном исследовании MINOCA за 4,1 года наблюдения пациентов с ИМ без обструкции коронарных артерий у лиц, получавших ДАТ, риск возникновения неблагоприятных сердечных событий (смертность от всех причин, госпитализация по поводу ИМ, ишемического инсульта и сердечной недостаточности) был на 10 % ниже (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,74–1,08) в сравнении с пациентами, не получавшими ДАТ. Однако польза от ДАТ считалась незначительной, а частота госпитализаций по поводу кровотечений возросла на 33 % [4]. В данном случае был назначен 1 антиагрегант — ингибитор P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов клопидогрел. Также, по данным исследования MINOCA, определяемый риск был на 18 % ниже (ОШ 0,82; 95 % ДИ 0,73–0,93) у пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина-II, на 23 % ниже (ОШ 0,77; 95 % ДИ 0,68–0,87) у пациентов, получавших статины, на 14 % ниже у пациентов, получавших бета-блокаторы (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,74–1,01), по сравнению с пациентами, не получавшими данные препараты [4]. Однако, согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, бета-блокаторы при подозрении на спазм коронарных артерий назначать не рекомендуется [18]. Пациенту был назначен аторвастатин и периндоприл. С учетом вазоспастического генеза ИМ для профилактики вазоспазма назначен дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов амлодипин [18].

Заключение

Таким образом, несмотря на ограниченное количество данных и отсутствие специализированного алгоритма диагностики и лечения для отдельных типов ИМ, за исключением ИМ 1 типа, применение инвазивной диагностической тактики в данном клиническом наблюдении позволило с большей вероятностью диагностировать ИМ 2 типа и назначить наиболее оптимальную медикаментозную терапию.

Вклад авторов:

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

Гамаюнов Д.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9348-9025>): ведение пациента; сбор, анализ и интерпретация данных; обзор публикаций по теме статьи; написание текста рукописи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Калягин А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>): ведение пациента; разработка концепции и дизайна публикации; обзор публикаций по теме статьи; написание текста рукописи; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение рукописи для публикации; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Балабина Н.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-4558>): обзор публикаций по теме статьи; написание текста рукописи; проверка критически важного интеллектуального содержания

Синьков А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-9346>): разработка концепции и дизайна публикации; обзор публикаций по теме статьи; коррекция рукописи

Чуйко Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9838-6970>): ведение пациента; разработка дизайна публикации; обзор публикаций по теме статьи; проверка критически важного интеллектуального содержания

Киселева Е.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5344>): ведение пациента; разработка концепции и дизайна публикации; обзор публикаций по теме статьи; коррекция рукописи

Гайнутдинов К.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4507-0005>): ведение пациента; обзор публикаций по теме статьи; написание текста рукописи

Соржеев А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-9103>): ведение пациента; сбор, анализ и интерпретация данных; обзор публикаций по теме статьи

Быков Е.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2317-2767>): ведение пациента; предоставление иллюстративного материала

Author Contribution:

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

Gamayunov D.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9348-9025>): case management; data collection, analysis and interpretation; review of publications on the topic of the article; writing the text of the manuscript.

Kalyagin A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>): case management; article concept and design development; review of publications on the topic of the article; writing the text of

the manuscript; verification of critical intellectual content; final approval of the manuscript for publication; interaction with the editors in the process of preparing a publication for printing.

Balabina N.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-4558>): review of publications on the topic of the article; writing the text of the manuscript; verification of critical intellectual content.

Sinkov A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-9346>): article concept and design development; review of publications on the topic of the article; correction of the manuscript.

Chujko E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9838-6970>): case management; article design development; review of publications on the topic of the article; verification of critical intellectual content.

Kiseleva E.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5344>): case management; article concept and design development; review of publications on the topic of the article; correction of the manuscript.

Gajnutdinov K.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4507-0005>): case management; review of publications on the topic of the article; correction of the manuscript.

Sorzheev A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-9103>): case management; data collection, analysis and interpretation; review of publications on the topic of the article.

Bykov E.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2317-2767>): case management; provision of illustrative material

Список литературы / References:

- Sandoval Y., Jaffe A.S. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(14): 1846-1860. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.018.
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11): 4103. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11): 4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103 [in Russian].
- Chapman A.R., Sandoval Y. Type 2 Myocardial Infarction: Evolving Approaches to Diagnosis and Risk-Stratification. *Clinical Chemistry.* 2021; 67(1): 61-69. doi: 10.1093/clinchem/hvaa189.
- Lindahl B., Baron T., Erlinge D. et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2017; 135(16): 1481-1489. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
- DeFilippis A.P., Chapman A.R., Mills N.L. et al. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation.* 2019; 140(20): 1661-1678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040631.
- Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y. et al. Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort. *Circulation.* 2020; 141(6): 454-463. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.
- Hawatmeh A., Thawabi M., Aggarwal R. et al. Implications of Misclassification of Type 2 Myocardial Infarction on Clinical Outcomes. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020; 21(2): 176-179. doi: 10.1016/j.carrev.2019.04.009.
- Bormann J., Psyrakis D.A., von Jeinsen B. et al. Myeloid-related protein 8/14 and high-sensitivity cardiac troponin I to differentiate type 2 myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2020; 304: 144-147. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.043.
- Лысенко М.А., Ванюков А.Е., Потешкина Н.Г. и др. Вазоспазм, как причина инфаркта миокарда 2 типа. Тактика ведения пациента за рамками рекомендаций. *Российский кардиологический журнал.* 2017; (9): 93-98. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-93-98. Lysenko M.A., Vanyukov A.E., Poteshkina N.G. et al. Vasospasm as a cause of type 2 myocardial infarction. Tactics outside the guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (9): 93-98. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-93-98 [in Russian].
- Lambrakis K., French J.K., Scott I.A. et al. The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): A randomized trial design. *Am Heart J.* 2019; 208: 11-20. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.016.
- Adler Y., Charron P., Imazio M. и др. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (5): 117-162. doi: 10.15829/1560-4071-2016-5-117-162. Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; (5): 117-162. doi: 10.15829/1560-4071-2016-5-117-162 [in Russian].
- Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие. Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. 6-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ. 2019; 904 с. ISBN 978-5-00030-658-1. Internal diseases. Cardiovascular system: training manual. G.E. Roytberg, A.V. Strutynskiy. 6nd ed. M.: MEDpress — inform. 2019; 904 p. [in Russian].
- Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag.* 2021; 17: 601-617. doi: 10.2147/VHRM.S327661.
- Seara F.A. C., Olivares E.L., Nascimento J.H.M. Anabolic steroid excess and myocardial infarction: From ischemia to reperfusion injury. *Steroids.* 2020; 161: 108660. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108660.
- Nedelcu C., Ionescu M., Pantea-Stoian A. et al. Correlation between plasma homocysteine and first myocardial infarction in young patients: Case-control study in Constanta County, Romania. *Exp Ther Med.* 2021; 21(1): 101. doi: 10.3892/etm.2020.9533.
- Minana G., Gil-Cayuela C., Fácila L. et al. Homocysteine and long-term recurrent infarction following an acute coronary syndrome. *Cardiol J.* 2021; 28(4): 598-606. doi: 10.5603/CJ.a2020.0170.
- Lóczy L., Kappelmayer J., Tarr T. et al. Antiphospholipid syndrome and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. *Kardiol Pol.* 2020; 78(1): 6-14. doi: 10.33963/KP.15090.
- Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(4): 4449. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(4): 4449. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449 [in Russian].



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-360-370

УДК: 616.132-002.77-07-085

EDN: IXZKDC



**М.С. Бычкова^{*1,2}, Е.В. Резник^{1,2}, Д.В. Устюжанин³,
Г.Н. Голухов²**

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² — ГБУЗ «ГКБ № 31 имени академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия

³ — ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА И ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**M.S. Bychkova^{*1,2}, E.V. Reznik^{1,2}, D.V. Ustyuzhanin³,
G.N. Golukhov²**

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² — Academician G.M. Savel'eva of the Moscow City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

³ — Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Differential Diagnosis of Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy

Резюме

Диагностика и дифференциальная диагностика амилоидоза сердца и гипертрофической кардиомиопатии в ряде случаев затруднительна, что подтверждается представляемым клиническим наблюдением. Пациент А., 67 лет, с 59 лет в течение 7 лет страдал артериальной гипертензией с максимальными цифрами артериального давления 170/100 мм рт. ст., получал антигипертензивную терапию. С января 2018 г. (с 65 лет), на фоне самопроизвольной стабилизации цифр артериального давления стала беспокоить одышка при подъеме на второй этаж, подъеме тяжестей, удушье в ночные часы, отеки голеней, стоп, в связи с которыми обратился к врачу. При обследовании на электрокардиограмме отмечен низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей, отсутствие нарастания амплитуды зубца r в V₁₋₃. При эхокардиографии выявлено утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до 1,9 см без обструкции выходного отдела левого желудочка, рестриктивным типом диастолической дисфункции, дилатация левого и правого предсердий, умеренная легочная гипертензия, умеренное количество жидкости в полости перикарда. При магнитно-резонансной томографии сердца выявлена картина, типичная для амилоидоза сердца: диффузное субэндокардиальное контрастирование миокарда обоих желудочков при отсутствии нарушения локальной сократимости, увеличение толщины миокарда во всех сегментах, гидроперикард. При биопсии кожи и подкожно-жировой клетчатки с окраской Конго красным и поляризационной микроскопией амилоидных отложений не выявлено. При генетическом исследовании мутаций в гене транстиретина, ответственных за транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз), не выявлено. При секвенировании 10 генов, кодирующих саркомерные белки миокарда, в гене MYBPC3 выявлена мутация с.3197C>G (p.Pro1066Arg) в гетерозиготном состоянии, ранее описанная у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией славянского происхождения. Каскадный семейный скрининг на носительство мутации не проводился в связи с тем, что отца пациент не знал, мать умерла в возрасте 75 лет от сердечной недостаточности, единственный сын скончался от несчастного случая за полгода до обращения пациента за врачебной помощью. 15.02.2019 г. пациент перенёс остановку кровообращения с успешными реанимационными мероприятиями. С целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти 22.02.2019г. проведена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора. Несмотря на проводимую терапию, пациент скончался в марте 2019г. от прогрессирующей сердечной недостаточности. В представленном клиническом случае описан диагностический поиск, в котором при магнитно-резонансной томографии заподозрена амилоидная кардиомиопатия, не получившая морфологического подтверждения в биоптатах внесердечной локализации, но на основании клинико-инструментальных и молекулярно-генетических методов была подтверждена гипертрофическая кардиомиопатия, обусловленная мутацией с.3197C>G (p.Pro1066Arg) в гене MYBPC3. Картина, харак-

*Контакты: Мария Сергеевна Бычкова, e-mail: mashabichkova@gmail.com

*Contacts: Maria S. Bychkova, e-mail: mashabichkova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>

терная для амилоидоза сердца, описанная у пациента при инструментальных методах обследования, может быть обусловлена нарушением процессов аутофагии, ранее описанных при ряде мутаций в гене *MYBPC3*, что может приводить к накоплению амилоидоподобных включений в кардиомиоцитах. Для дифференциальной диагностики кардиомиопатий в сложных случаях может требоваться эндомиокардиальная биопсия. Не исключена возможность сосуществования генетически обусловленной гипертрофической кардиомиопатии и амилоидного поражения сердца.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, мутация *MYBPC3*, транстиретин, прогрессирующая сердечная недостаточность

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 17.07.2023 г.

Принята к публикации 17.10.2023 г.

Для цитирования: Бычкова М.С., Резник Е.В., Устюжанин Д.В. и др. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА И ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 360-370. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-360-370. EDN: IXZKDC

Abstract

Diagnosis and differential diagnosis of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy is difficult in some cases, which is confirmed by the presented clinical observation. The patient A., 67 years old, from the age of 59 for 7 years suffered from arterial hypertension with a maximum blood pressure of 170/100 mmHg, received hypotensive therapy. Myocardial infarction, a history of stroke denies. Since January 2018, at the age of 65, against the background of spontaneous stabilization of blood pressure figures, shortness of breath when climbing to the 2nd floor, lifting weights, suffocation at night, swelling of the shins, feet, in connection with which I turned to a doctor. When examined on an electrocardiogram, a low voltage of QRS complexes in the leads from the extremities was noted, there was no increase in the amplitude of the r wave in V1–3. Echocardiography revealed a thickening of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle up to 1.9 cm without obstruction of the outlet of the left ventricle, restrictive type of diastolic dysfunction, dilation of the left and right atria, moderate pulmonary hypertension, moderate amount of fluid in the pericardial cavity. Magnetic resonance imaging of the heart revealed a pattern typical of cardiac amyloidosis: diffuse subendocardial contrast of the myocardium of both ventricles in the absence of local contractility disorders, increased myocardial thickness in all segments, hydropericardium. Biopsy of the skin and subcutaneous fat with Congo red staining and polarization microscopy revealed no amyloid deposits. No mutations in the transthyretin gene responsible for transthyretin amyloidosis (ATTR-amyloidosis) were detected during the genetic study. Sequencing of 10 genes encoding myocardial sarcomeric proteins in the *MYBPC3* gene revealed a mutation c.3197C >G (p.Pro1066Arg) in a heterozygous state, previously described in patients with hypertrophic cardiomyopathy of Slavic origin. Cascade family screening for the mutation was not carried out due to the fact that the patient did not know the father, the mother died at the age of 75 from heart failure, the only son died from an accident six months before the patient's treatment. On 15.02.2019, the patient suffered a circulatory arrest with successful resuscitation measures. For the purpose of secondary prevention of sudden cardiac death, a single-chamber cardioverter-defibrillator was implanted on 22.02.2019. Despite the ongoing therapy, the patient died in March 2019. from progressive heart failure. Thus, a clinical case is presented where magnetic resonance imaging suspected amyloid cardiomyopathy, which did not receive morphological confirmation in biopsies of extra-cardiac localization. Hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation c.3197C >G (p.Pro1066Arg) in the *MYBPC3* gene was confirmed on the basis of clinical and instrumental and molecular genetic methods. The pattern characteristic of cardiac amyloidosis described in this patient with instrumental examination methods may be due to a violation of autophagy processes previously described with a number of mutations in the *MYBPC3* gene, which may lead to the accumulation of amyloid-like inclusions in cardiomyocytes. For differential diagnosis of cardiomyopathies in complex cases, endomyocardial biopsy may be required. The possibility of coexistence of genetically determined hypertrophic cardiomyopathy and amyloid heart disease is not excluded.

Key words: amyloidosis of the heart, amyloid cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, *MYBPC3* mutation, transthyretin, progressive heart failure

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.07.2023

Accepted for publication on 17.10.2023

For citation: Bychkova M.S., Reznik E.V., Ustyuzhanin D.V. et al. Differential Diagnosis of Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 360-370. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-360-370. EDN: IXZKDC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МПП — межпредсердная перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГКМП — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, MYBPC3 — миозинсвязывающий белок C, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, ATTR — транстиретиновый амилоидоз, wtATTR-КМП — дикий тип транстиретиновой кардиомиопатии

Введение

Дифференциальная диагностика первичной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и ее фенкопий, в том числе амилоидоза сердца, зачастую затруднена, так как оба заболевания сопровождаются сходной клинической симптоматикой и картиной при визуализирующих методах исследования. Оба заболевания могут протекать бессимптомно в течение длительного времени или проявляться неуклонным прогрессированием сердечной недостаточности, нарушениями ритма и/или проводимости, в ряде случаев приводят к внезапной сердечной смерти (ВСС) [1].

Гипертрофическая кардиомиопатия

В основе развития ГКМП наиболее часто лежат патогенные варианты в генах, кодирующих сократительные белки саркомера — миозин (MYH7), миозин-связывающий белок C (MYBPC3), актин (ACTC), тропонин (TNNT2, TNNT1, TNNT3). Установлено, что мутации в гене MYBPC3 являются наиболее частой причиной ГКМП, на их долю приходится около половины выявленных мутаций [2].

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность ГКМП составляет 1:500 в общей популяции, в разных возрастных когортах варьирует от 1:500 до 1:200 [1]. При применении более чувствительных методов визуализации (магнитно-резонансная (МРТ), компьютерная томография (КТ)) и более широком использовании генетического тестирования и каскадного скрининга для родственников первой линии родства распространенность ГКМП достигает 0,6 % (1:167) [1, 2].

Критерием диагностики ГКМП у взрослых является утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ) в одном или более сегментах ≥ 15 мм (определяемое любым визуализирующим методом — эхокардиографией (ЭхоКГ), МРТ или КТ), которая не объясняется исключительно увеличением нагрузки давлением. У родственников пробанда критерием диагностики ГКМП является толщина стенки ЛЖ, равная 13 мм [3, 4]. Наличие длительного анамнеза артериальной гипертензии (АГ) требует проведения дифференциального диагноза ГКМП с гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ) на фоне повышения артериального давления (АД). ГКМП длительное время считалась диагнозом исключения, неприемлемым при АГ в анамнезе. При ГКМП утолщение стенки миокарда ЛЖ не обусловлена нагрузкой давлением. АГ сопровождается повышением постнагрузки. ГЛЖ имеет место у 68 % пациентов АГ. Для гипертонической болезни на ранних этапах ремоделирования может быть характерна некоторая асимметричная ГЛЖ, на более поздних стадиях — симметричная ГЛЖ. Все основные типы ремоделирования ЛЖ могут иметь место при АГ. Наиболее неблагоприятными в плане сердечно-сосудистых осложнений являются концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ [5-7].

По современным представлениям, нужно учитывать вероятность наличия ГКМП у пациентов с АГ при наличии одного и более из следующих критериев:

1. указание на семейный анамнез ГКМП или ВСС в молодом возрасте у родственников первой линии родства, что требует проведения генетического анализа для установления этиологии ГЛЖ;
2. несоответствие между выраженностью ГЛЖ (максимальная толщина стенок ≥ 15 мм) и недавно возникшей легкой и умеренной АГ при адекватной приверженности пациента терапии, а также отсутствие других причин, способных вызвать подобную степень ГЛЖ. Возможным диагностическим критерием ГКМП при сопутствующей АГ является толщина миокарда ЛЖ ≥ 20 мм; толщина миокарда 15–20 мм представляет «серую зону» [3, 8, 9].

ГКМП может быть одним из проявлений некоторых метаболических и нейромышечных заболеваний, а также синдромов Нунан и LEOPARD [10].

Становится все более очевидным рутинное применение генетического тестирования у пациентов с ГКМП, рестриктивной кардиомиопатией (РКМП), выраженной ГЛЖ, так как раннее установление диагноза и своевременное начало специфической терапии являются решающими факторами, которые могут изменить течение ряда редко встречаемых заболеваний [11].

ГКМП характеризуется множеством вариантов клинических проявлений (табл. 1).

Лечение ГКМП включает медикаментозную терапию, эндоваскулярные вмешательства, хирургические и нехирургические методы редукции гипертрофированной межжелудочковой перегородки (МЖП), механическую поддержку кровообращения, трансплантацию сердца.

Одной из фенкопий ГКМП может являться амилоидоз сердца или амилоидная кардиомиопатия.

Амилоидная кардиомиопатия

Системные амилоидозы — это группа инфильтративных заболеваний, характеризующихся внеклеточным отложением в тканях белка амилоида. Отложение этих белков может происходить практически в любом органе и ткани, включая сердце, почки, печень, автономную нервную систему, нарушая нормальное функционирование. Поражение сердца характеризуется инфильтрацией миокарда амилоидом и является основным фактором, определяющим прогноз при системных амилоидозах. Отложение амилоида вокруг кардиомиоцитов приводит к увеличению толщины миокарда, систолической/диастолической дисфункции, аритмиям, нарушениям проводимости [1]. Наиболее специфична диффузная псевдогипертрофия с рестрикцией и снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но без дилатации ЛЖ. На сегодняшний день выявлено девять белков-предшественников, которые вызывают амилоидоз сердца: легкие цепи иммуноглобулинов (чаще всего лямбда (λ)-AL-амилоидоз), тяжелые цепи иммуноглобулинов (АН-амилоидоз), транстиретин (ATTR-амилоидоз), сывороточный

Таблица 1. Клинические варианты течения ГКМП [3]

Вариант	Описание
ВСС	Может отмечаться при любом варианте течения ГКМП, в том числе без предшествующей симптоматики (наиболее часто встречается у молодых пациентов < 35 лет, включая спортсменов).
Бессимптомное течение	Встречается у пациентов с исходно необструктивной формой ГКМП (небольшая степень гипертрофии миокарда, без сопутствующих аномалий МК). Продолжительность жизни у этих пациентов как в общей популяции — 75 лет и более.
Симптомное стабильное (на фоне медикаментозной терапии) доброкачественное течение	1. у пациентов с исходно необструктивной формой ГКМП; 2. при ОГКМП с небольшой степенью обструкции ВТЛЖ.
Симптомное осложненное течение ГКМП характеризуется	1. фибрилляцией предсердий — пароксизмальной, персистирующей или постоянной, ассоциированной с сердечной недостаточностью различной степени выраженности и повышенным риском тромбоэмболических осложнений, включая инсульт; 2. ХСН (одышка, отеки, слабость, утомляемость, сердцебиение) с нарастанием до III–IV ФК (NYHA) при сохраненной систолической функции ЛЖ; 3. синдромом стенокардии, в том числе с атипичным болевым синдромом, или безболевым ишемией миокарда. Ишемия миокарда при ГКМП может приводить к развитию ИМ 2 типа.
Симптомное течение ГКМП с негативным ремоделированием	1. «Конечная стадия»: дальнейшее прогрессирование явлений ХСН, связанной с негативным ремоделированием и выраженной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. 2. Развитие верхушечной аневризмы ЛЖ — утолщенный миокард средней части ЛЖ приводит к облитерации полости (редкий вариант течения ГКМП), в результате камера оказывается разделенной на 2 части, что приводит к формированию рубца верхушки вследствие гидроудара.

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, МК — митральный клапан, ОГКМП — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Table 1. Clinical variants of the course of HCM [3]

Variant	Description
Sudden cardiac death	Can occur with any variant of the course of HCM, including without previous symptoms (most often occurs in young patients < 35 years old, including athletes).
Asymptomatic course	Occurs in patients with an initially non — obstructive form of HCM (a small degree of myocardial hypertrophy, without concomitant MV abnormalities). The life expectancy of these patients as in the general population is 75 years or more.
Symptomatic stable (against the background of drug therapy) benign course	1. in patients with an initially non-obstructive form of HCM 2. with HOCM with a small degree of obstruction of LVOT.
Symptomatic complicated course of HCM manifests itself	1. atrial fibrillation — paroxysmal, persistent or permanent (from 25 to 30 %), associated with heart failure of varying severity and an increased risk of thromboembolic complications, including stroke 2. CHF — the appearance of shortness of breath, weakness, fatigue, palpitations. An increase in the severity of CHF to c III-IV FC (NYHA with preserved LV systolic function 3. angina syndrome (including atypical pain syndrome) or pain-free ischemia. Myocardial ischemia in HCM can develop type 2 MI.
Symptomatic course with negative remodeling	1. “Final stage”: further progression of the phenomena of chronic heart failure associated with negative remodeling and pronounced systolic and/or diastolic LV dysfunction. 2. Development of apical LV aneurysm — LV cavity obliteration by thickened myocardium in the middle part divided the chamber into 2 compartments with apical LV scar formation due to hydrodynamic lesion (a rare variant of the course of HCM).

Note: CHF — chronic heart failure, FC — functional classes, HCM — hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM — hypertrophic obstructive cardiomyopathy, MV — mitral valve, LVOT — left ventricular outflow tract, MI—myocardial infarction, NYHA — New York Heart Association, SCD — sudden cardiac death

амилоид А (АА-амилоидоз), мутантный аполипопротеин А I (ААроА I-амилоидоз), β_2 -микроглобулин А (β_2 М-амилоидоз), «дикий» транстиретин (ATTRwt-амилоидоз), мутантный транстиретин (ATTRm-амилоидоз), предсердный натрийуретический пептид (AANF-амилоидоз) [6].

Сердце чаще всего поражается при AL-, ATTR-, AA-типах амилоидоза [4].

Клиническими масками амилоидоза сердца могут являться:

1. РКМП — считается классическим проявлением амилоидоза сердца, что связано с диффузной инфильтрацией миокарда амилоидными массами. Признаки РКМП: нарушение диастолы по рестриктивному

типу, дилатация предсердий. У пациентов со временем нарастает псевдогипертрофия ЛЖ, что отличает амилоидоз от идиопатической РКМП.

2. ГКМП — является не менее типичным проявлением амилоидоза сердца и может полностью имитировать картину ОГКМП (включая систолическое движение передней створки МК).
3. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — в отличие от предыдущих двух вариантов, совершенно не типична для амилоидоза сердца. Причиной формирования картины ДКМП может быть ишемия миокарда вследствие поражения мелких артерий. Предполагают также возможность сочетания идиопатической ДКМП и амилоидоза.

4. Сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции — типичный фенотип на поздних стадиях амилоидоза сердца.
5. Длительно сохраняющиеся минимальные структурно-функциональные изменения при ЭхоКГ — одна из возможных масок амилоидоза [5].

По данным Национального Центра Амилоидоза (National Amyloidosis Centre), распространенность амилоидоза в Великобритании составляет 0,8/100 000 населения [7]. Известно, что амилоидоз является причиной 9 % случаев диагностированной ГМКП, причем частота его увеличивалась с возрастом респондентов (от 1 % в возрасте 40 — 49 лет, до 26 % — в возрасте старше 80 лет). Генетические исследования (включая определение мутаций в гене транстретина (TTR)) должны быть рассмотрены у всех пациентов с фенотипом ГМКП [6].

Диагностика амилоидоза сердца является колоссальной проблемой. Несвоевременная диагностика часто обусловлена множеством неспецифических проявлений. Спектр клинических симптомов может варьировать от бессимптомного течения до терминальной сердечной недостаточности (СН). Чаще отмечаются усталость, одышка и отеки нижних конечностей. Нередко возникают головокружение, ангинозные боли за грудиной, асцит, боль в правом подреберье. Синкопальные эпизоды могут быть обусловлены вегетативными нарушениями, снижением сердечного выброса на фоне плохой способности сердечно-сосудистой системы увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сосудистый тонус и, реже, желудочковыми аритмиями или их комбинацией [8].

Амилоидная кардиомиопатия может быть диагностирована непосредственно с помощью биопсии миокарда или косвенно с помощью эхокардиографической или МРТ-картины поражения сердца при наличии гистологического подтверждения амилоидоза внесердечной локализации. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и сердечные биомаркеры могут подтверждать поражение сердца, но не являются специфичными. У 90 % пациентов с амилоидозом на ЭКГ выявляются отклонения. Нередко несмотря на утолщение стенки ЛЖ при визуализирующих методах исследования, снижается вольтаж зубцов ЭКГ из-за инфильтрации амилоидом (масс-вольтажная диссоциация), что позволяет заподозрить инфильтрацию, а не первичную ГМКП. Картина псевдоинфаркта нижней стенки ЛЖ или перегородочной области, характеризующаяся наличием Q-зубцов в двух смежных отведениях при отсутствии признаков субэпикардиальной ишемии также может наблюдаться при AL- и ATTR-амилоидозе. Заподозрить амилоидоз можно при ЭхоКГ. Амилоид откладывается в интерстиции миокарда в виде узелковых отложений и ветвящихся нитей, что приводит к пятнистому (зернистому) рисунку. Однако этот признак обладает очень низкой чувствительностью из-за вариабельности интерпретаций различными специалистами [1]. Помимо пятнистого рисунка, указывать на амилоидоз сердца при ЭхоКГ могут увеличение обоих предсердий, утолщение стенок (и ЛЖ, и правого желудочка (ПЖ),

и межпредсердной (МПП) перегородки), утолщение створок клапанов и перикардиальный выпот.

МРТ сердца имеет большое значение для диагностики инфильтративной патологии сердца. В отличие от ЭхоКГ, результаты МРТ не зависят от акустического окна [1]. Изображения с отсроченным контрастированием показывают характерное диффузное субэндокардиальное накопление гадолиниевого контрастного препарата, отличающее амилоидоз сердца от других кардиомиопатий. В совокупности общепринятые методы имеют точность 97 % для диагностики амилоидоза сердца [1, 3].

Для диагностики амилоидной кардиомиопатии рекомендовано проведение планарной ядерной скинтиграфии совместно с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ). Данное исследование позволяет с высокой чувствительностью (99 %) отдифференцировать амилоидоз от патологии сердца другой этиологии [7, 9].

Скрининг на наличие амилоидной кардиомиопатии, в т.ч. транстретинового, должен проводиться у всех пациентов с ГМКП после 50 лет. Это может повысить эффективность ранней диагностики, что имеет решающее значение для эффективного лечения заболевания, при котором задержка диагностики и установления правильного диагноза все еще измеряется десятилетиями [1, 6].

Для успешной дифференциальной диагностики генетически обусловленной ГМКП, сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) и амилоидоза разработан онлайн калькулятор EstimATTR для оценки вероятности наличия дикого типа транстретинового кардиомиопатии (wtATTR-КМП) [12]. В данный калькулятор вводятся данные пациента, в т.ч. наличие сердечной недостаточности, пол, возраст, кардиальные (СНсФВ; увеличение толщины стенки ЛЖ; повышение уровня кардиальных маркеров (тропонина Т, I, мозговой натрийуретический пептид (BNP), предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)); нарушение сердечной проводимости (в т.ч. блокады ножек пучка Гиса); предсердные аритмии (в т.ч. трепетание и фибрилляция предсердий); перикардиальный выпот) и внекардиальные проявления заболевания (карпальный туннельный синдром; стеноз поясничного отдела позвоночного канала; дегенеративное заболевание плечевого, коленного и/или тазобедренного сустава; нетравматический разрыв сухожилия бицепса/ахиллова сухожилия или хирургическая реконструкция в анамнезе; полинейропатия (недиабетическая). Значение индекса, полученного при расчете, более 1 означает, что вероятность wtATTR-КМП у пациента выше, чем СН, вызванная другими причинами. Индекс настороженности показывает, насколько вероятно у отдельного гипотетического пациента наличие СН обусловлено wtATTR-КМП по сравнению с пациентом с неамилоидной СН. Смоделированная вероятность отражает возможность наличия СН, обусловленной wtATTR-КМП среди общей популяции пациентов с СН. Также для выявления амилоидоза рекомендовано проведение исследования на свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа [7].

Несмотря на все вышеперечисленные неинвазивные методы, золотым стандартом диагностики амилоидоза является гистологическое подтверждение отложения амилоида при окраске Конго красным и выявление характерного яблочко-зеленого двойного лучепреломления при поляризационной микроскопии. Чувствительность эндомикардиальной биопсии достигает 100 %, биопсии подкожной жировой клетчатки — лишь 45 % и 15 % для наследственного и дикого АТТН-амилоидоза соответственно. При подтверждении амилоида необходимо его типирование. Дифференциальную диагностику наследственного и дикого АТТН-амилоидоза проводят с помощью генетического тестирования [1, 9].

Терапия любого типа амилоидоза делится на патогенетическую (антиамилоидную, направленную на уменьшение продукции или выведение белков-предшественников) и синдромальную (симптоматическую) [7].

Представляем клинический случай ведения пациента с трудным дифференциальным диагнозом гипертрофической кардиомиопатии и амилоидоза сердца.

Клинический случай

Пациент А., 67 лет, с 59 лет страдал АГ с максимальными цифрами АД до 170/100 мм рт. ст., регулярно принимал антигипертензивные препараты. Наличие инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе отрицал. С 65 лет стала беспокоить одышка при физической нагрузке, не обследовался, не лечился. В возрасте 66 лет при ЭхоКГ выявлена выраженная симметричная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с толщиной стенки до 18 мм, гипертрофия папиллярных мышц без обструкции выходного тракта, диффузный гипокинез с ФВ ЛЖ 50 %, дилатация левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ, митральная регургитация II степени, трикуспидальная регургитация II степени, умеренная легочная гипертензия. Принимал в течение 5 месяцев бисопролол 5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, периндоприл 2,5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут. На фоне лечения состояние было удовлетворительное, одышка уменьшилась. Однако пациент стал отмечать эпизоды снижения АД до 90/60 мм рт.ст., что сопровождалось плохим самочувствием. Самостоятельно отменил лекарственные препараты в возрасте 67 лет (через год после приема терапии), на фоне чего отмечалось ухудшение в виде нарастания одышки при минимальной физической нагрузке, отеков нижних конечностей. В связи с отрицательной динамикой госпитализирован 07.02.2019 в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Состояние пациента при поступлении в кардиологическое отделение средней тяжести. Температура 36,6°С. Рост 172 см. Вес 74,2 кг. Индекс массы тела 25 кг/м².

При осмотре обращали внимание акроцианоз, положение ортопноэ, отеки нижних конечностей до средней

трети бедра. При аускультации легких — везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон с влажными незвонкими мелкопузырчатыми хрипами. Тоны сердца приглушены. Ритм сердца правильный с ЧСС 76 в минуту. АД на правой и левой руках 110/80 мм рт. ст. Печень выступала на 5 см из-под края реберной дуги, уплотнена, безболезненная. Физиологические отправления — без особенностей.

В общем анализе крови и в общем анализе мочи при поступлении показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови — электролитные нарушения: гипохлоремия 95,0 ммоль/л (N: 98,0 — 108,0); гипонатриемия — 136,0 ммоль/л (N:138,0 — 153,0); нарастание креатинина со 112 мкмоль/л до 125 мкмоль/л за время госпитализации (в течение 6 дней), гипопроteinемия — 62,0 г/л (N:64,0 — 83,0), повышение D — димера — 3,63 мкг/мл (N:0,00 — 0,50), альбумин — 57,7 % (N:55,8 — 66,1), АЛТ (аланинаминотрансфераза) — 37,0 Ед/л (N:3,0 — 40,0); АСТ (аспартатаминотрансфераза) — 45,0 Ед/л (N:3,0 — 34,0); BNP — 2 400,6 пг/мл (N:0,0 — 100,0), холестерин — 3,82 ммоль/л (N:3,50 — 5,20), триглицериды — 0,81 ммоль/л (N:0,50 — 2,30), ЛПНП (липопротеины низкой плотности) — 2,8 ммоль/л (0,0 — 3,30). В коагулограмме без особенностей.

По данным ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, ЧСС 84 уд. в минуту. Изменение предсердного компонента с признаками P mitrale. Отклонение электрической оси сердца вправо, угол альфа +120 градусов. Очагово-рубцовое (аневризма?) поражение передней стенки ЛЖ, гипертрофия миокарда ЛЖ (рис. 1).

При рентгенографии органов грудной клетки выявлены двухсторонний гидроторакс, кардиомегалия, уплотнение аорты, диффузный пневмосклероз. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) отмечались диффузные изменения паренхимы, увеличение размеров печени, признаки свободной жидкости в брюшной полости. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ значимых отклонений не выявлено.

При ЭхоКГ (рис. 2) наблюдалось наличие жидкости в полости перикарда: следовое количество по задней стенке до 0,6 см в диастолу; утолщение первичной части МПП до 0,6 — 0,7 см. Значительно выраженное симметричное утолщение стенок ЛЖ: МЖП до 18 мм, задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) до 20,6 мм). Полость ЛЖ уменьшена в размерах и объемах, глобальная сократимость его снижена. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Рестриктивный тип нарушения диастолической функции ЛЖ с повышением давления наполнения (E/Em=16). Дилатация полостей обоих предсердий. Митральная регургитация II степени. Легочная гипертензия I–II степени, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 50 мм рт.ст. Трикуспидальная регургитация II степени. Сократительная функция миокарда левого желудочка: умеренно снижена ФВ — 38 % (по Симпсону) (N: 54 — 74 % — женщины, 52 — 72 % — мужчины). ЭхоКГ картина соответствует болезни накопления — амилоидозу сердца.

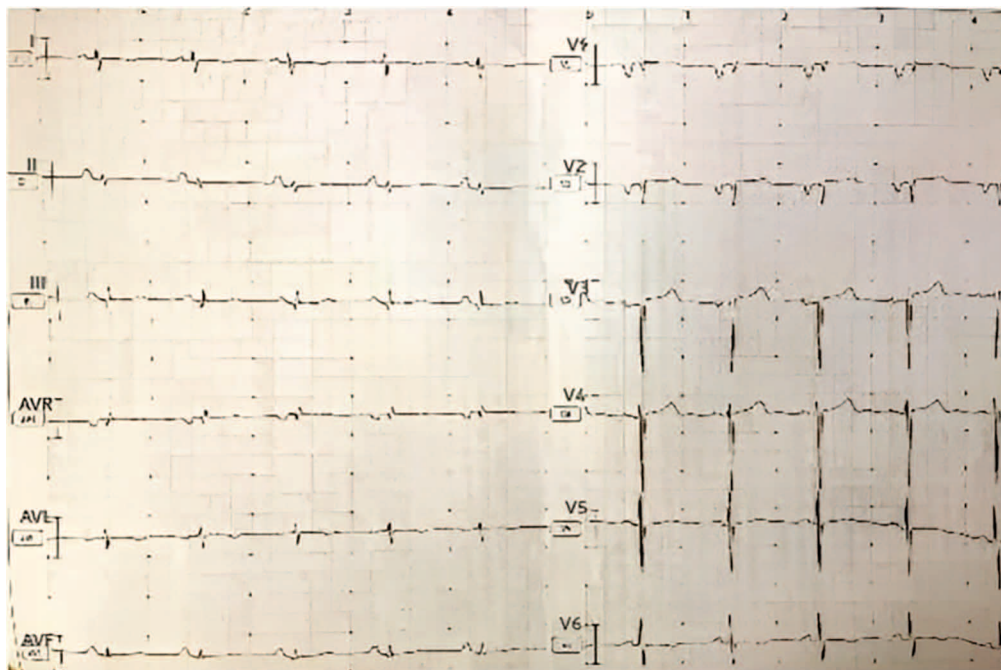


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента А., 67 лет. На ЭКГ отмечен низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей, отсутствие адекватного нарастания амплитуды зубца r в V1 — V3

Picture 1. Electrocardiogram. The ECG showed a low voltage of QRS complexes in extremities leads, and the absence of an adequate increase in the amplitude of the r wave in V1 — V3

По данным МРТ сердца (рис. 3) картина наиболее типична для амилоидоза сердца: диффузное субэндокардиальное контрастирование миокарда обоих желудочков при отсутствии нарушений локальной сократимости, увеличение толщины миокарда во всех сегментах, гидроперикард.

Пациенту проводилась биопсия подкожной жировой клетчатки, подслизистого слоя 12-перстной кишки с окраской Конго красным — отложения амилоида не выявлены. Планарная ядерная скintiграфия совместно с ОФЭКТ не проводилась по техническим причинам. При генетическом исследовании мутаций в гене транстиретины, ответственных за ATTR-амилоидоз, не выявлено. При секвенировании 10 генов, кодирующих саркомерные белки миокарда, в гене MYBPC3 выявлена мутация c.3197C> G (p.Pro1066Arg) в гетерозиготном состоянии, ранее описанная у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией славянского происхождения. Исследование на свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа не проводилось по техническим причинам. Каскадный семейный скрининг на носительство мутации не проводился в связи с тем, что отца пациент не знал, мать умерла в возрасте 75 лет от сердечной недостаточности, единственный сын скончался от несчастного случая за полгода до обращения пациента за медицинской помощью.

Во время текущей госпитализации в кардиологическом отделении пациент перенес клиническую смерть с успешными реанимационными мероприятиями. На ЭКГ (после перенесенной клинической смерти) без острой коронарной патологии, без динамики по сравнению с архивными данными, тропонин отрицательный. По данным двукратного суточного мониторинга ЭКГ до и после реанимационных мероприятий клинически значимых нарушений ритма не выявлено. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ангиопульмонографии данных за тромбоэмболию

легочной артерии не выявлено. При МСКТ головного мозга убедительных данных за ишемические изменения, переломы костей черепа не выявлено. Мультидисциплинарной командой решено с целью вторичной профилактики ВСС провести установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Для исключения диагноза амилоидоза и других болезней накопления с изолированным поражением сердца обсуждалось проведение биопсии миокарда.

Во время госпитализации пациенту проводилась активная диуретическая терапия, на фоне чего была достигнута субкомпенсация явлений ХСН, АД стабилизировано на уровне 100/70 мм рт. ст., ЧСС — 72 уд/мин. С учетом низкого уровня белка крови, неоднократно проводилась инфузия альбумина внутривенно. По данным ЭхоКГ, отмечалось нарастание индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (табл. 2), снижение глобальной сократимости ЛЖ, дилатация полостей обоих предсердий, легочная гипертензия. Заключительный диагноз при выписке был сформулирован следующим образом:

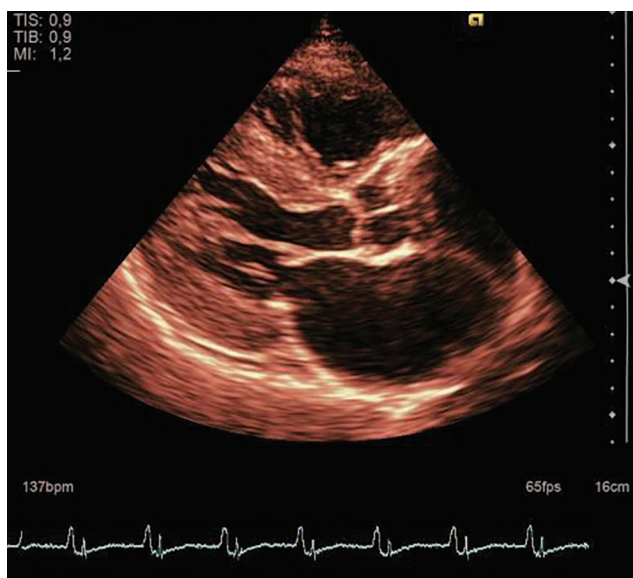
Основное заболевание: Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия. Мутация p.Pro1066Arg в гене MYBPC3.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, III функциональный класс по NYHA. Реанимационные мероприятия по поводу остановки кровообращения от 15.02.2019 г. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора от 22.02.2019 года.

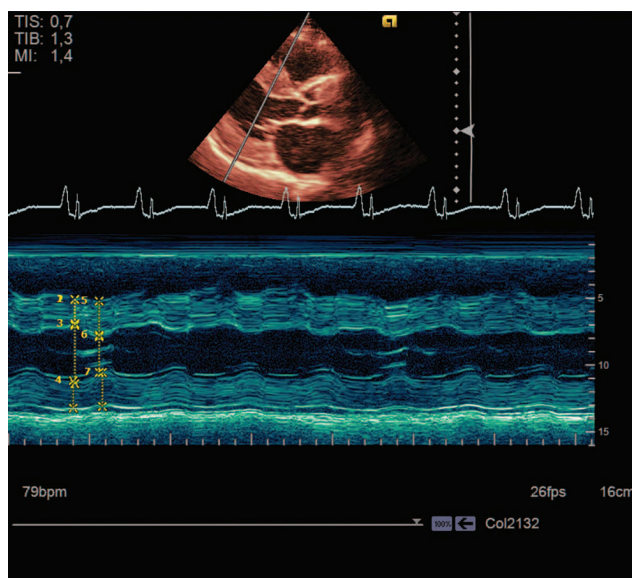
Сопутствующие заболевания: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

После выписки пациент продолжал прием препаратов: спиронолактон 50 мг утром, торасемид 10 мг в 8:00 и 10 мг в 14:00, бисопролол 2,5 мг, периндоприл 2 мг вечером (при склонности к гипотонии рекомендовалось пропустить прием препарата), аторвастатин 10 мг в сутки.

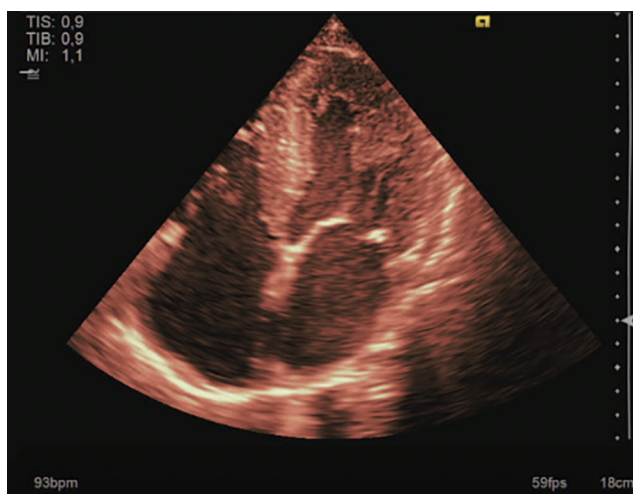
Несмотря на проводимую терапию, отмечалось быстрое нарастание явлений сердечной недостаточности.



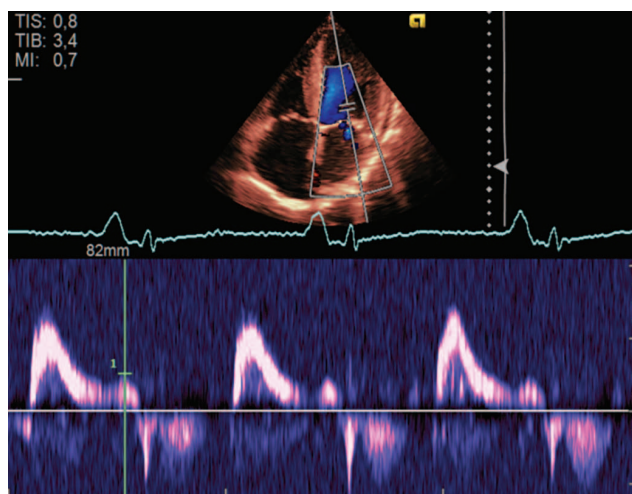
А. Парастеральная позиция по длинной оси, В-режим. Визуализируется выраженное увеличение толщины миокарда, дилатация ЛП. Незначительное количество жидкости в полости перикарда/
The parasternal position along the long axis, B-mode. A pronounced increase in the thickness of the myocardium, dilation of the LA is visualized. A small amount of fluid in the pericardial cavity



Б. утолщение МЖП и ЗСЛЖ в М-режиме, парастеральная позиция по длинной оси/
The thickening of the IVS and LVPWT in the M-mode, parasternal position along the long axis

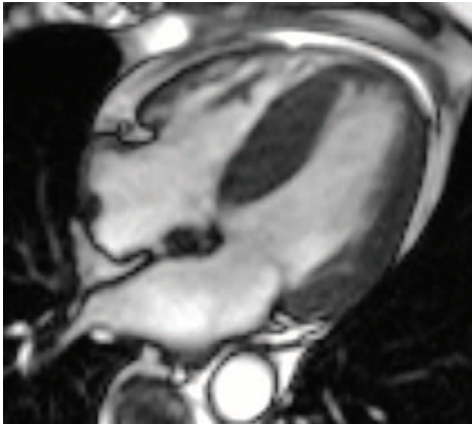


В. Апикальная четырехкамерная позиция, В-режим. Визуализируется выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Передне-систолическое движение передней створки МК, дилатация предсердий/
Apical four-chamber position, In B-mode. Pronounced LV myocardial hypertrophy is visualized. Anterosystolic movement of the anterior flap of the mitral valve, atrial dilation



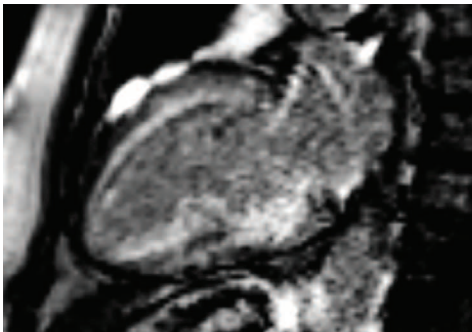
Г. Рестриктивный тип диастолической дисфункции в трансмитральном потоке/
Restrictive type of DD in the transmitral flow

Рисунок 2. Эхокардиограмма
Picture 2. Echocardiogram



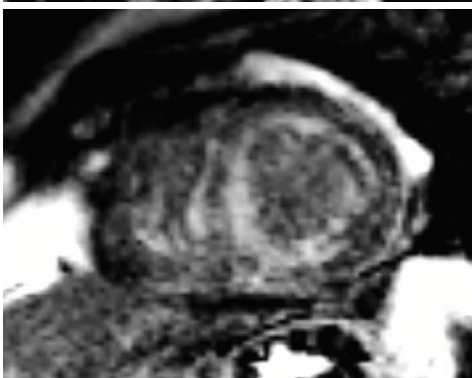
А. Гипертрофия миокарда ЛЖ, не связанная с другой патологией сердца. Методика кино–МРТ, диастола, без введения контрастного препарата/

LV myocardial hypertrophy without other heart pathology. Cine–MRI, diastole, precontrast images.



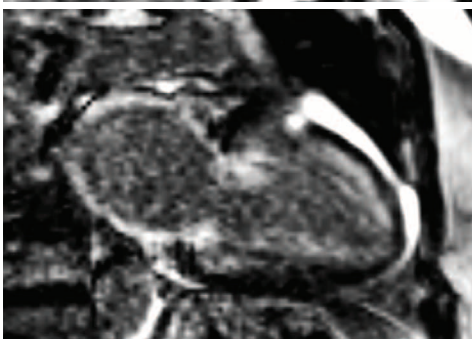
Б. Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ. МРТ с контрастированием в отсроченную фазу, двухкамерное сечение по длинной оси ЛЖ/

Diffuse subendocardial enhancement in all segments of the LV myocardium. Late gadolinium enhancement, two chamber view in the LV long axis



С. Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ, МРТ с контрастированием в отсроченную фазу, сечение по короткой оси ЛЖ/

Diffuse subendocardial enhancement in all segments of LV myocardium. Late gadolinium enhancement, LV short axis view



Г. Гипертрофия миокарда ЛЖ, не связанная с другой патологией сердца. Гипертрофия передней папиллярной мышцы. Методика кино–МРТ, диастола, без введения контрастного препарата/

LV myocardial hypertrophy, unrelated to other heart pathology. Hypertrophy of the anterior papillary muscle. The technique of cinema — MRI, diastole, without the introduction of a contrast agent



Д. Методика МРТ с контрастированием в отсроченную фазу (LGE). Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ. Накопление контрастного препарата в передней папиллярной мышце/

MRI technique with delayed phase contrast (LGE). Diffuse subendocardial contrast in all segments of the LV myocardium. Accumulation of contrast agent in the anterior papillary muscle

Рисунок 3.

Picture 3.

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей
Table 2. Dynamics echocardiography parameters

Показатель/ Index	25.05.2018 (при первичной ЭхоКГ)/ at primary EchoCG	04.09.2018	08.02.2019
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² / Left ventricular mass index, g/m ²	189	258,4	333,8
Фракция выброса левого желудочка/ Ejection fraction left ventricular, %	50	50,89	38
Толщина задней стенки левого желудочка, см/ Thickness of left ventricular posterior wall, cm	1,9	1,9	2,6
Толщина межжелудочковой перегородки, см/ Thickness of the interventricular septum, cm	1,9	1,9	1,82
Левое предсердие, см/ Left atrium, cm	4,9×6,4	4,42×6,94	4,9
Правое предсердие, см/ Right atrium, cm	5,0×6,4	4,93×7,19	5,0
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст./ Systolic pressure in the pulmonary artery, mmHg	50	45,71	50

25.03.2019 г. (через 1 месяц после выписки) жена обнаружила пациента дома в горизонтальном положении, без признаков сознания и дыхания. 25.03.2019 г. в 14:08, по данным медицинской документации, зарегистрирован вызов бригады скорой медицинской помощи. Проведены реанимационные мероприятия, в 15:27 констатирована биологическая смерть. Со слов жены, патологоанатомическое исследование не проводилось в связи с ее отказом. В поликлинику по месту жительства был сделан официальный запрос с целью получения информации об аутопсии и её результатах. Согласно Федеральному закону Российской Федерации № 152-ФЗ «О персональных данных», поликлиникой было отказано в предоставлении информации.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика между генетически обусловленной ГКМП и амилоидной кардиомиопатией сложна в связи со схожестью клинической картины и данных визуализирующих методов исследования. У представленного пациента из кардиальных проявлений имелось увеличение толщины стенки ЛЖ, перикардиальный выпот, наличие СНсФВ в течение длительного времени, а также отсутствие ответа на стандартную терапию ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы), низкий вольтаж комплексов QRS, псевдоинфарктные изменения, масс-вольтажная диссоциация. Внекардиальных проявлений не было. Индекс настороженности в отношении wtATTR-КМП составил 2, смоделированная вероятность — 3% согласно онлайн калькулятору EstimATTR. Кроме того, у пациента толщина миокарда достигала 26 мм, что заставило искать дополнительные причины ГЛЖ, несмотря на АГ в анамнезе. В приведенном клиническом случае у пациента с выраженной гипертрофией миокарда МРТ-картина была расценена как амилоидная кардиомиопатия. Однако, при экстракардиальной биопсии диагноз амилоидоза подтвержден не был, при генетическом исследовании мутаций в гене транстиретина,

ответственных за ATTR-амилоидоз, не выявлено. Однозначно исключить изолированное амилоидное поражение миокарда возможно было бы при проведении эндомиокардиальной биопсии, что не было выполнено из-за тяжести состояния пациента. Аутопсия, к сожалению, не была проведена и окончательно не исключила амилоидный генез кардиомиопатии. Накопление контрастного препарата при МРТ у данного пациента с учетом выявленных генетических мутаций следует трактовать как фиброз на фоне ГКМП. По-видимому, у данного пациента до 59 лет наблюдалось бессимптомное течение ГКМП, затем прослеживалось течение ГКМП с выраженными клиническими проявлениями ХСН. Остановка сердца в описанном случае, вероятно, вызвана асистолией на фоне прогрессирования СН, в случае развития фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии у данного пациента должен был сработать ИКД и предотвратить развитие летального исхода. В литературе также описаны случаи трудной дифференциальной диагностики ГКМП и амилоидной кардиомиопатии. Женщина 64 лет обратилась с жалобами на боль в грудной клетке и прогрессирующую одышку. Результаты ЭхоКГ и МРТ позволили предположить ГКМП. У пациентки не было семейного анамнеза данного заболевания, но ее отец скоропостижно скончался в возрасте 48 лет. Дед и два дяди по отцовской линии скончались до 40 лет по неустановленной причине. Генетическое тестирование не выявило значимых мутаций, в отличие от нашего случая. Через год пациентка прошла повторное обследование, в ходе которого на ЭКГ обнаружен низкий вольтаж, а по результатам ЭхоКГ тяжелая диастолическая дисфункция. При повторном МРТ описана картина аномального субэндокардиального позднего усиления гадолиния, аналогично представленному нами случаю. На основании результатов проведена биопсия жировой ткани, но она была отрицательной. Последующая эндомиокардиальная биопсия дала положительный результат на амилоидоз. Тип амилоидоза в публикации не уточняется [13].

Заключение

Трудности дифференциальной диагностики ГКМП и амилоидной кардиомиопатии обусловлены схожими клиническими проявлениями, данными инструментальных методов обследования, использованием недостаточно чувствительных тестов для диагностики. Амилоидоз сердца относится к довольно редким нозологиям, что также влияет на эффективность выявления данного заболевания. Несмотря на то, что оба заболевания, в большинстве случаев, проявляют себя как ХСН, проведение своевременной дифференциальной диагностики необходимо для грамотного лечения, адекватной оценки прогноза пациента.

Не исключена возможность сосуществования генетически обусловленной гипертрофической кардиомиопатии и амилоидного поражения сердца.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): ведение пациента, идея представления клинического случая, предоставление материалов для написания, редактирование, утверждение текста рукописи

Устюжанин Д.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>): проведение МРТ сердца, научная консультация

Бычкова М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>): обзор литературы по теме, анализ данных истории болезни пациента, написание рукописи текста, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Голухов Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): научная консультация

Author Contribution:

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

E.V. Reznik (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): patient management, the idea of presenting a clinical case, providing materials for writing, editing, approving the text of the manuscript

D.V. Ustyuzhanin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>): MRI of the heart, scientific consultation

M.S. Bychkova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>): review of the literature on the topic, analysis of the patient's medical history data, writing a manuscript of the text, interaction with the editorial board in the process of preparing the publication for publication

G.N. Golukhov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): scientific consultation

Список литературы / References:

- James C.A., Bhonsale A., Tichnell C. et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(14): 1290-1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.
- Semsarian C., Ingles J., Maron M.S. et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(12): 1249-1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
- Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(5): 4541. doi:10.15829/1560 — 4071 — 2021 — 4541
- Gabrusenko S.A., Gudkova A.Ya., Kozioleva N.A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(5): 4541. doi:10.15829/1560 — 4071 — 2021 — 4541. [In Russian].
- Falk R.H., Alexander K.M., Liao R. et al. AL (Light — Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(12): 1323-1341. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
- Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе. Российский кардиологический журнал. 2017; (2): 68–79. doi: 10.15829/1560–4071–2017–2–68–79. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P. Clinical masks of amyloidosis with the heart involvement: modern diagnostic issues. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (2): 68–79. doi: 10.15829/1560–4071–2017–2–68–79. [In Russian].
- Maurizi N., Rella V., Fumagalli C. et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020; 300: 191-195. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.051.
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(6):430–457. doi: 10.20514/2226–6704–2020–10–6–430–457. Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(6): 430–457. doi: 10.20514/2226–6704–2020–10–6–430–457. [In Russian].
- Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клин фармакол тер. 2020; 29(1): 13 — 24. doi: 10.32756/ 0869 — 5490 — 2020 — 1 — 13 — 24. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clin Pharmacol Therapy.* 2020; 29(1): 13 — 24. doi: 10.32756/ 0869 — 5490 — 2020 — 1 — 13 — 24. [In Russian].
- Kapoor P, Thenappan T, Singh E et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med.* 2011;124(11):1006-1015. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.013.
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Борисовская С.В. и др. Клинический случай наследственного транстиретинового амилоидоза. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 229–240. doi: 10.20514/2226 — 6704 — 2021 — 11 — 3 — 229 — 240. Reznik E.V., Nguyen T.L., Borisovskaya S.V. A Clinical Case of the Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 11(3): 229 — 240. doi: 10.20514/2226 — 6704 — 2021 — 11 — 3 — 229 — 240. [In Russian].
- Дементьева Е.В., Вяткин Ю.В., Кретов Е.И. и др. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ. Гены и Клетки. 2020; 15 (3), 68–73. doi: 10.23868/202011011. Dementyeva E.V., Vyatkin Yu.V., Kretov E.I. GENETIC ANALYSIS OF PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY. *Genes and Cells.* 2020; 15 (3), 68–73. doi: 10.23868/202011011. [In Russian].
- AN EDUCATIONAL TOOL TO ESTIMATE THE PROBABILITY OF WILD-TYPE TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY (wtATTR-CM). [Electronic resource]. URL: <https://estimattr.com.hk/>. (date of application: 01.08.2023).
- Wang J, Marzolf A, Zhang J.C. et al. Cardiac Amyloidosis Masked as Hypertrophic Cardiomyopathy: A Case Report. *Cardiol Res.* 2016; 7(5): 178-180. doi: 10.14740/cr496w.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-371-376

УДК: 616.61-78-06:616.126-022.6-07-085

EDN: JQZFHB

**Е.Ю. Пономарева, Н.А. Кошелева*, Д.С. Седов**ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТКИ С ПРАВОСТОРОННИМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

E.Yu. Ponomareva, N.A. Kosheleva*, D.S. SedovSaratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health
of Russian Federation, Department of the Internal Medicine, Saratov, Russia

Multidisciplinary Approach to the Management of a Patient with Right-Sided Infective Endocarditis on Maintenance Hemodialysis

Резюме

Инфекционный эндокардит у пациентов на программном гемодиализе возникает чаще, чем в популяции, проявляется тяжелыми осложнениями и характеризуется высокой смертностью. В ведении таких пациентов необходимо участие нескольких специалистов. В представленном клиническом наблюдении в сопоставлении с данными литературы обсуждены как типичные характеристики инфекционного эндокардита на программном гемодиализе (стафилококковая этиология, ассоциация с устройствами сосудистого доступа, метаболические и гемодинамические факторы риска), так и особенности конкретного случая (характер нефропатии, приведшей к программному гемодиализу, механизм поражения правых отделов сердца, нечастого для инфекционного эндокардита на программном гемодиализе). Междисциплинарное взаимодействие врачей нескольких специальностей способствовало выбору верной тактики и благоприятному исходу заболевания.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, сердечно-сосудистые заболевания, программный гемодиализ

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 21.08.2023 г.

Принята к публикации 25.09.2023 г.

Для цитирования: Пономарева Е.Ю., Кошелева Н.А., Седов Д.С. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТКИ С ПРАВОСТОРОННИМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 371-376. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-371-376. EDN: JQZFHB

Abstract

Infective endocarditis in patients on maintenance hemodialysis occurs more often than in the population, manifests severe complications and is characterized by high mortality. The management of such patients requires the participation of several specialists. In the presented clinical observation, both typical characteristics of infective endocarditis on maintenance hemodialysis (staphylococcal etiology, association with vascular access devices, metabolic and hemodynamic risk factors) and peculiarities of a particular case (nature of nephropathy that led to maintenance hemodialysis, mechanism of right heart damage, which is uncommon for infective endocarditis on maintenance hemodialysis) are discussed in comparison with literature data. Interdisciplinary interaction of doctors of several specialties contributed to the choice of the right tactics and a favorable outcome of the disease.

Key words: infective endocarditis, cardiovascular disease, maintenance hemodialysis

*Контакты: Наталья Анатольевна Кошелева, e-mail: kosheleva2009@yandex.ru

*Contacts: Natalia A. Kosheleva, e-mail: kosheleva2009@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5585-946X>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.08.2023

Accepted for publication on 25.09.2023

For citation: Ponomareva E.Yu., Kosheleva N.A., Sedov D.S. Multidisciplinary Approach to the Management of a Patient with Right-Sided Infective Endocarditis on Maintenance Hemodialysis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 371-376. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-371-376. EDN: JQZFNB

АВФ — артериовенозная фистула, АД — артериальное давление, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОГК — органы грудной клетки, ПГД — программный гемодиализ, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭХОКГ — эхокардиография

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание с тенденцией к неуклонному росту распространенности, серьезным прогнозом и высокой смертностью [1]. Среди различных форм ИЭ возникновение этого заболевания у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) диализом, в особенности, программным гемодиализом (ПГД), занимает особое место [1,2]. ИЭ на ПГД отличается большей частотой и высокой смертностью, чем в общей популяции [3], преимущественно стафилококковой этиологией [2-4], тяжестью течения в связи с коморбидностью и иммуносупрессивным состоянием пациентов, кальцификацией сердечных клапанов [4,5]. Современные технологии ЗПТ и соблюдение мер профилактики инфекций (бактериологический контроль растворов и аппаратуры, обучение персонала, следование правилам асептики в работе с устройствами сосудистого доступа), а также возможности ранней диагностики позволили снизить частоту ИЭ у пациентов на диализе, но не устранили полностью эту проблему [4]. Ведение таких пациентов требует мультидисциплинарного взаимодействия специалистов и работы в команде [1-5]. В представленном клиническом наблюдении правосторонний инфекционный эндокардит (ИЭ) развился у больной, получающей программный гемодиализ, а комплексный подход врачей разных специальностей к лечению пациентки способствовал благоприятному исходу.

Женщина 53 лет, госпитализирована в кардиологическое отделение 03.03.2023 г. с жалобами на общую слабость, одышку смешанного характера при умеренной нагрузке и в покое, сухой кашель, лихорадку до 38°C с ознобами. Со слов больной и по данным медицинской документации, в марте 2020 г. после экстракции зуба и длительного (около 2 недель) приема обезболивающих нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) появились слабость, тошнота, уменьшение диуреза до 50 мл в сутки. В анамнезе около 2 лет отмечала редкие эпизоды головной боли и при этом повышение артериального давления (АД), максимально до 180 и 100 мм рт. ст., систематической антигипертензивной терапии не получала. Также в течение 6-8 лет нередко и без видимой причины возникали боли во всех суставах (крупных, мелких) и в поясничном отделе позвоночника, для купирования которых самостоятельно принимала НПВП. Физическое обследование выявило

умеренную бледность кожи, тахикардию (частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в мин.), АД 100 и 70 мм рт. ст., по органам без изменений. При обследовании выявлены повышение креатинина до 890 мкмоль/л, мочевины до 51,8 ммоль/л, К⁺ до 6,13 ммоль/л, а также лейкоцитоз до 18-48×10⁹/л, снижение гемоглобина до 108 г/л, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 184 г/л (в норме 0-5), прокальцитонина до 100 нг/л (в норме <0,1). Размеры почек при УЗИ соответствовали норме, паренхимы — справа 24, слева 20 мм. Диагностировано острое повреждение почек, развившееся вследствие острого тубулоинтерстициального нефрита лекарственного генеза, не исключалась и септическая нефропатия (сохранялась волнообразная лихорадка с ознобами), при осмотре окулиста диагностирован левосторонний (со стороны экстракции зуба) эндофтальмит. С учетом анурии, гиперазотемии, гиперкалиемии, в экстренном порядке с 30.03.2020 года начаты процедуры острого гемодиализа (ГД) через центральный венозный катетер правой подключичной вены, всего выполнено 20 процедур. В процессе обследования исключены ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, COVID19. Посевы крови на стерильность роста не дали, по результатам трансторакальной эхокардиографии (ЭХОКГ) патологии не выявлено. На фоне ЗПТ креатинин снизился до 320 мкмоль/л, мочевина — до 25,8 ммоль/л, К⁺ — до 4,13 ммоль/л, гемоглобин 118 г/л, мочевая кислота 420 мкмоль/л, диурез восстановился до 2 л. Проведение антибактериальной терапии в течение 10 дней (цефоперазон+сульбактам (1г+1г)х2 раза в сутки и линезолид 600 мг/сутки) привело к нормализации температуры тела и улучшению состояния. В дальнейшем, несмотря на рекомендации (контроль АД, уровня азотемии, мочевой кислоты, консультация ревматолога и др.), за медицинской помощью не обращалась, не обследовалась около 2 лет, периодически принимала разные НПВП по поводу головной боли, боли в позвоночнике, в суставах. В мае 2022 г. у больной развился приступ острого полиартрита, исследован уровень мочевой кислоты (600 мкмоль/л), ревматологом диагностирован подагрический артрит, купированный приемом перорально преднизолона 10 мг/сутки в течение 10 дней, назначен аллопуринол, который пациентка не принимала. При обследовании у нефролога в июне 2022 г. креатинин 278 мкмоль/л, скорость

клубочковой фильтрации (СКФ) согласно формуле СКД-ЕРІ — 14 мл/мин/1,73 м², мочеви́на 18,9 ммоль/л, К⁺ 5,13 ммоль/л, мочева́я кислота 585 мкмоль/л, гемогло́бин 120 г/л, диурез 1000 мл. По данным УЗИ почек: размеры правой почки 55х30 мм, толщина паренхимы 7 мм, размеры левой почки 56х35 мм, толщина паренхимы 8 мм. Эхогенность паренхимы обеих почек повышена, сливается с окружающими тканями, признаки сморщивания почек. С учетом сохраняющейся гиперазотемии и сморщивания обеих почек, констатирована хроническая болезнь почек 5-й стадии вследствие нефропатии смешанного генеза (подагрической, гипертонической, лекарственной вследствие длительного бесконтрольного приема НПВП). С учетом хорошей переносимости азотемии, рекомендовано продолжить консервативную терапию ХБП амбулаторно под наблюдением нефролога: прием энтеросорбентов, гастропротекторов, коррекция анемии, антигипертензивная и урикозурическая терапия. Однако пациентка вследствие относительно удовлетворительного самочувствия обратилась к нефрологу лишь через полгода, в декабре 2022 г. На тот момент выявлены следующие показатели: креатинин 319 мкмоль/л, СКФ 14 мл/мин/1,73 м², мочеви́на 55 ммоль/л, К⁺ 5,1 ммоль/л, мочева́я кислота 490 мкмоль/л, гемогло́бин 120 г/л, диурез 1000 мл. 21.12.2022 г. имплантирован перманентный диализный катетер в левую подключичную вену и начата ЗПТ методом ПГД. 23.12.2022 г. сформирована артериовенозная фистула (АВФ) левого предплечья, осложнившаяся ранним послеоперационным тромбозом, а 03.02.2023 г. — АВФ правого предплечья, также осложнившаяся тромбозом. 25.02.2023 г. произошло самопроизвольное выпадение перманентного катетера левой подключичной вены, в месте его нахождения — гнойное отделяемое. За неделю до настоящей госпитализации отмечено появление лихорадки до 38°С с ознобами, сухой кашель.

При поступлении состояние больной тяжелое. Уровень сознания по шкале Глазго 15 баллов. Рост 161 см. Вес 63 кг. Индекс массы тела 24,3 кг/м². Ко́жные покровы и слизистые бледные, отеков нет. В левой подключичной области эритема на коже в области выпадения перманентного катетера, небольшое количество гнойного отделяемого. На левом и правом предплечье послеоперационные рубцы после формирования АВФ. Тоны сердца приглушены, ритмичны. У основания мечевидного отростка — ослабление I тона, систолический шум, усиливающийся на высоте вдоха. Акцент II тона над а. pulmonalis. ЧСС и пульс 110 в минуту. АД 100 и 70 мм рт. ст. Число дыхательных движений 22 в минуту. В легких дыхание ослаблено ниже углов лопаток и в проекции верхней доли справа, здесь же выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Диурез 1000 мл. При лабораторном обследовании в общем анализе крови лейкоцитоз (25×10⁹/л), тромбоцитоз (680×10⁹/л), анемия (гемоглобин 77 г/л). В биохимическом анализе — креатинин 294 мкмоль/л, СКФ 15 мл/мин/1,73 м², мочеви́на 9,6 ммоль/л, К⁺ 4,1 ммоль/л, мочева́я кислота 490 мкмоль/л. Отмечено повышение СРБ до 184,6 г/л, прокальцитонина до 90 нг/мл. По данным ЭХОКГ индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) 80 г/м²,

фракция выброса ЛЖ 68 %, нарушения локальной сократимости нет. В полости правого предсердия визуализируется неправильной формы, гипоехогенное, рыхлое, флотирующее образование d 5,0х1,6 см, связанное с трикуспидальным клапаном, с развитием недостаточности трикуспидального клапана 3 степени (рис. 1).

Систолическое давление в легочной артерии 53 мм рт. ст. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (ОГК) — правосторонняя полисегментарная пневмония с локализацией в верхней доле с наличием полостей деструкции (рис. 2). В отделяемом

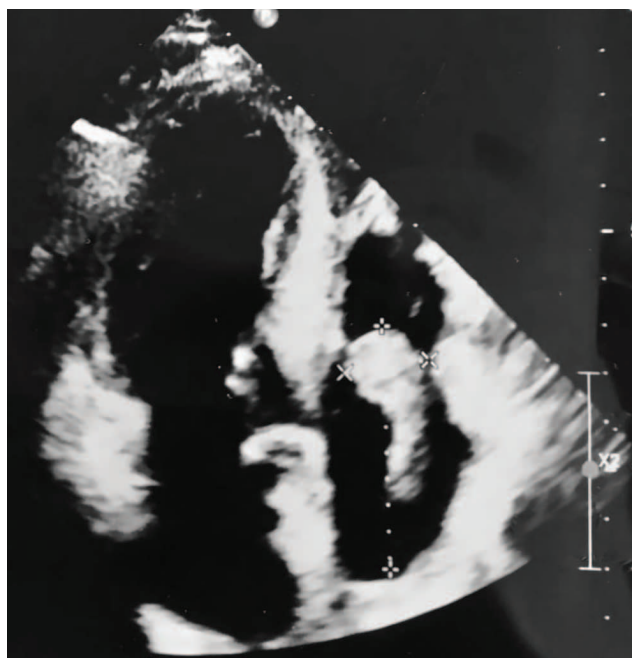


Рисунок 1. Эхокардиография пациентки. Вегетации на трикуспидальном клапане, тромб в правом предсердии (описание в тексте)

Figure 1. Echocardiography of the patient. Vegetation on the tricuspid valve, clot in the right atrium (described in the text)

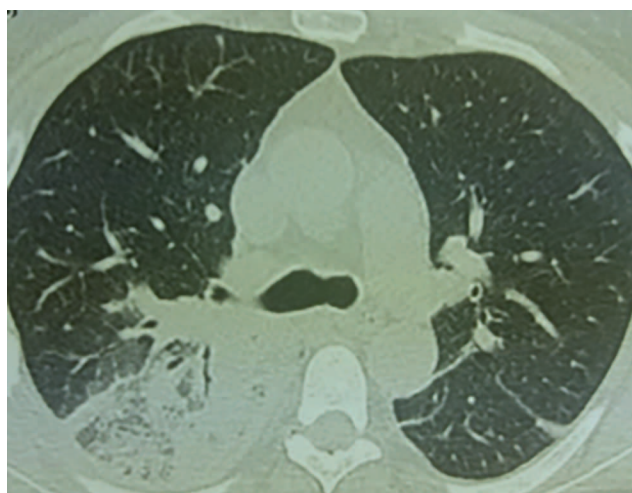


Рисунок 2. Компьютерная томография легких пациентки (описание в тексте)

Figure 2. CT scan of the patient's lungs (description in text)

из гнойной раны и дважды при посевах крови выявлен метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*, MSSA). По данным УЗИ почек — без динамики от июня 2022 г. В остальном — без значимой патологии. Пациентке диагностирован правосторонний острый инфекционный эндокардит трикуспидального клапана, стафилококковой этиологии, катетерассоциированный тромбэндокардит (инфицированный тромб) правого предсердия, недостаточность трикуспидального клапана (III степень регургитации), правосторонняя полисегментарная пневмония с наличием полостей деструкции. Заболевание возникло у пациентки с ХБП С5Д, развившейся в исходе нефропатии смешанного генеза (подагрической, гипертензивной, лекарственной). В структуре диагноза нашли отражение нефрогенная анемия, ПГД и проблемы сосудистого доступа (неоднократные имплантации центральных венозных и перманентных диализных катетеров в крупные вены, повторные формирования артериовенозных фистул с их тромбозом и катетерассоциированная инфекция кровотока).

Несмотря на антибактериальную терапию, назначенную на основании антибиотикограммы (меропенем 3 г/сутки и линезолид 600 мг/сутки), у больной сохранялись эпизоды лихорадки до 38°C с ознобами, лейкоцитоз до $21 \times 10^9/\text{л}$, повышение СРБ до 140,6 г/л, прокальцитонина до 40 нг/мл. Учитывая наличие постоянного источника инфекции в сердце (вегетации на створках трикуспидального клапана, тромбэндокардит), неэффективность проводимой антибактериальной терапии, эмбологенное/септическое поражение легких, «командой ИЭ» при ведущей роли кардиохирурга принято решение о необходимости оперативного лечения. 27.03.2023 г. проведена операция: вегетозектомия из устья верхней полой вены, задней и септальной створок трикуспидального клапана по Де Вега в условиях параллельного искусственного кровообращения. При гистологическом исследовании удаленного материала подтверждены признаки активного эндокардита: в препарате — фрагменты вегетации с наложением фибрина, скоплениями лейкоцитов, агглютинированных эритроцитов (удаленный материал представлен на рисунках 3,4, гистологический препарат — на рисунке 5). На третьи сутки после операции у больной нормализовалась температура тела, снизился уровень лейкоцитов до $10,5 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 18,4 мг/л, прокальцитонин 0,44 нг/мл. Креатинин 193,7 мкмоль/л, мочевины 4,0 ммоль/л, мочевая кислота 410 ммоль/л. Посевы крови на стерильность не дали. По данным рентгенографии ОГК инфильтративные изменения уменьшились.

Учитывая необходимость ПГД, пациентке имплантирован перманентный диализный катетер в правую внутреннюю яремную вену, что сопряжено с наиболее высоким риском бактериемии и рецидива ИЭ. В связи с этим принято решение о продолжении попыток формирования АВФ. При проведении дуплексного сканирования артерий верхних конечностей 05.04.2023 г. определен гемодинамически значимый стеноз проксимального сегмента лучевой артерии, питающей отводящую вену в области ранее сформированной АВФ.

11.04.2023 г. выполнена успешная реконструкция сосудистого доступа для экстракорпорального диализа: балонная ангиопластика участка стеноза левой лучевой артерии и транслокация АВ-соустья выше места имеющегося тромбоза.

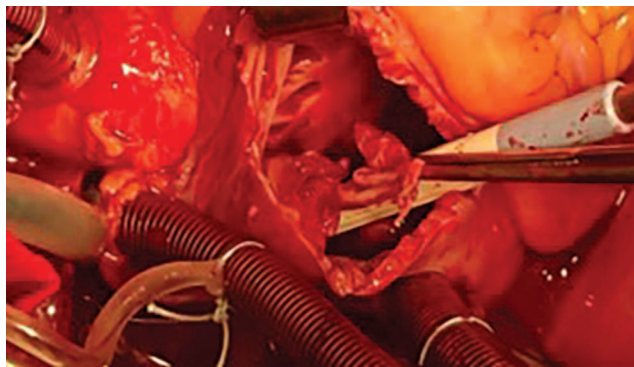


Рисунок 3. Крупные вегетации, выделенные и удаленные из верхней полой вены, правого предсердия, задней и септальной створок трикуспидального клапана

Figure 3. Large vegetation isolated and removed from the vena cava superior, right atrium, rear and septal flaps of tricuspid valve

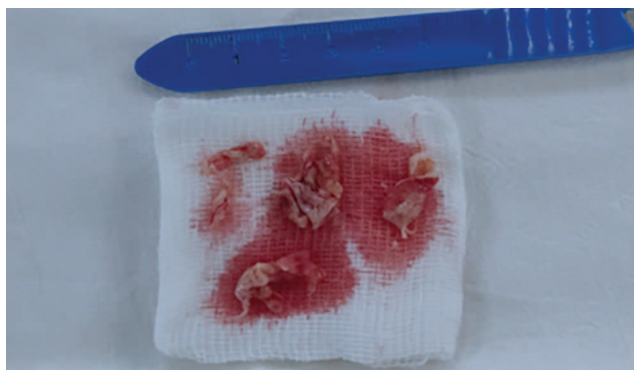


Рисунок 4. Макропрепарат: удаленные вегетации

Figure 4. Remote vegetation

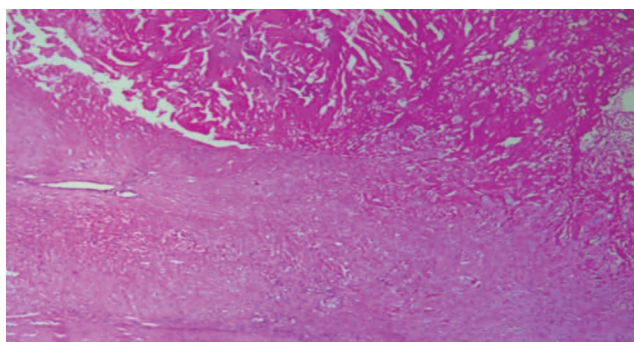


Рисунок 5. Вегетация на трикуспидальном клапане (фото): гистологические признаки наложения фибрина, лейкоцитов, эритроцитов (окраска гематоксилином/эозином)

Figure 5. Vegetation on tricuspid valve (photo): histological signs of fibrin, leukocytes, erythrocytes (hematoxylin/eosin coloration)

Учитывая увеличение скорости кровотока с 200 до 660 мл/мин, по данным контрольного дуплексного исследования АВФ, с 18.04.2023 г. АВФ используется для проведения ПГД. После разработки АВФ перманентный диализный катетер из правой внутренней яремной вены был удален.

На фоне проводимой терапии отмечена стойкая нормализация температуры тела, лейкоцитоза нет, отмечается снижение СРБ до 11,1 мг/л, прокальцитонина до 0,1 нг/мл, повышение гемоглобина до 102 г/л. По данным ЭХОКГ легочной гипертензии нет, состояние после пластики трикуспидального клапана. При проведении КТ ОГК правосторонняя верхнедолевая пневмония в стадии разрешения. С учетом высокого риска рецидива ИЭ на амбулаторном этапе рекомендовано продолжить антибактериальную терапию (левофлоксацин 500 мг/сутки в течение 10 дней; в последующем рекомендована антибактериальная профилактика ИЭ при инвазивных стоматологических вмешательствах), ПГД через АВФ, наблюдение нефролога, кардиолога, кардиохирурга, сосудистого хирурга, ревматолога, контроль и коррекция анемии, гиперурикемии, системного воспаления. Наблюдение в течение 5 месяцев после операции нефрологом, кардиологом и кардиохирургом позволило констатировать отсутствие признаков рецидива инфекции кровотока, удовлетворительное самочувствие. Пациентка продолжает ПГД, приверженность медикаментозной терапии полная.

Обсуждение представленного случая и заключение

1. Анализируя характер нефропатии у пациентки, следует отметить, что в данном случае имели место несколько факторов повреждения почек, как острого (сепсис в анамнезе), так и хронического (подагра, длительный бесконтрольный прием НПВП, артериальная гипертензия), что в отсутствии медикаментозной коррекции достаточно быстро привело к формированию сморщивания почек, ХБП 5 стадии и необходимости диализной терапии. Артериальная гипертензия среди других факторов, по-видимому, имела меньшее значение (недолгий срок регистрации высокого АД, отсутствие гипертрофии ЛЖ по данным ЭХОКГ), в то время как гиперурикемия и НПВП-нефропатия в качестве факторов повреждения действовали длительно.

2. У пациентки отмечены два «больших» диагностических DUKE-критерия ИЭ (дважды выделение типичного возбудителя из кровотока и вегетации при трансторакальной ЭХОКГ), и два малых (фебрильная лихорадка, септические отсеивы в легкие с развитием пневмонии), что свидетельствует об определенном ИЭ [1], активность которого полностью подтверждена при морфологическом исследовании удаленных в процессе кардиохирургического вмешательства вегетаций. Эпизод тяжелой бактериальной инфекции кровотока (вероятный одонтогенный сепсис) предшествовал ЗПТ (наблюдался за 1,5 года до ПГД, ИЭ тогда был исключен, возбудитель не идентифицирован), а причина настоящей госпитализации — стафилококковый ИЭ, которому

предшествовала катетерассоциированная инфекция кровотока. *Staphylococcus aureus* (чаще MSSA) является основной причиной bacteriemии, связанной с сосудистым доступом, у пациентов, длительно получающих гемодиализ (до 75 % случаев) [2] и преобладающим этиологическим фактором ИЭ у этой категории пациентов [3] вследствие назального носительства и попадания с кожи в процессе эксплуатации устройств сосудистого доступа [4].

3. Правосторонний ИЭ встречается у пациентов на диализе значительно реже левостороннего (от 0 до 26 % по сравнению с 75-100 %), как по данным литературы [2,4,5], так и по собственному опыту (из 18 пациентов с ИЭ на диализе за примерно 20 лет наблюдения в нашем стационаре мы отметили только 3 случая правостороннего ИЭ). Преимущественно левосторонняя локализация ИЭ обусловлена высоким давлением в левых отделах сердца, что наряду с кальцификацией клапанов на фоне фосфорно-кальциевых нарушений у больных с терминальной ХПН способствует повреждению митрального и аортального клапанов; факторами гемодинамического риска ИЭ являются также легочная гипертензия и гиперволемия [5-7]. В патогенезе ИЭ правых отделов сердца (системы с низким давлением) имеют значение приток инфицированной крови из устройств сосудистого доступа [5], повреждение эндотелия крупных вен, эндокарда предсердия и трикуспидального клапана в процессе установки и функционирования центрального катетера в правой подключичной вене, а также микроповреждение эндокарда и клапана пузырьками воздуха, образующимися вследствие вихревого (турбулентного) движения крови в системе магистралей и диализатора [5, 7]. У пациентки меньше факторов риска левостороннего ИЭ: нет признаков кальцификации клапанов и сосудов по данным ЭХОКГ в связи с непродолжительным периодом терминальной ХПН и ЗПТ, не выявлено гиперволемии. В литературе встречается описание серии наблюдений правостороннего ИЭ с поражением верхней полой вены и правого предсердия как прямого повреждения эндокарда и эндотелия концом подключичного катетера [8]; приведенные примеры во многом повторяют описанный нами случай. Поражение легких у пациентки типично для правосторонней локализации ИЭ (эмболические/септические инфаркты с деструкцией) [1].

4. Гиперурикемия у пациентки как проявление не только терминальной почечной недостаточности, но и подагры, рассматривается в литературе как фактор иммуносупрессии, способствующий риску бактериальных инфекций [9].

5. При проведении антибактериальной терапии пациентам с ИЭ на ПГД приходится учитывать не только рекомендуемую длительность (4-6 недель), характер возбудителя, его микробиологические характеристики/чувствительность к антибиотикам и клиническую эффективность [1], но и выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации, а также необходимость коррекции дозировки антибактериальных препаратов с учетом существующих у пациентов с ХБП 5 стадии клиренсовых характеристик фармакодинамики в про-

цессе гемодиализа / гемодиализации [7]. В конкретном случае даже попытка учета всех перечисленных факторов не привела к полноценному эффекту антибактериальной терапии, что послужило одним из веских аргументов к оперативному лечению.

6. Показания к кардиохирургическому лечению у пациентов с ИЭ на ПГД такие же, как и при ИЭ, не связанном с диализом [1,10]. Как правило, такие пациенты обладают более высоким риском неблагоприятных исходов кардиохирургического вмешательства вследствие тяжести состояния [2,3,10]. Тем не менее, отказ или задержка операции при наличии показаний ухудшают исходы ИЭ у больных на ПГД [4,10]. В реальной практике возможность своевременного кардиохирургического лечения существует лишь в крупных многопрофильных стационарах, где имеются и кардиохирургическое отделение, и диализ. Необходимость такого лечения в конкретном случае не вызывала сомнений.

7. Решение вопроса о сосудистом доступе при развитии ИЭ у пациентов на ПГД требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае: контролируемых исследований по данной проблеме недостаточно [3]. Возможны удаление катетера с установкой нового, временный перевод пациента на перитонеальный диализ из-за риска стойкой бактериемии, связанной с катетером [2]. При попытке сохранения катетера (например, у пациентов без альтернативных сосудистых доступов), рекомендуется более длительная антибиотикотерапия и повторные эхокардиографические исследования [4,5]. Риск ИЭ на ПГД увеличивается при использовании центрального и перманентного катетеров и менее выражен при использовании АВФ в качестве сосудистого доступа [2-4].

Таким образом, описанный случай демонстрирует как общие закономерности ИЭ у пациентов на ПГД (ассоциация с устройствами сосудистого доступа, стафилококковая этиология, коморбидность, необходимость междисциплинарного взаимодействия специалистов), так и особенности конкретной ситуации (быстрый темп прогрессирования нефропатии до 5-й стадии ХБП, поражение правых отделов сердца: эндотелия верхней полой вены, эндокарда правого предсердия и трикуспидального клапана). «Команда ИЭ», помимо включения в нее традиционных специалистов (кардиолога, клинического фармаколога, специалиста по функциональной диагностике, кардиохирурга), потребовала участия нефрологов, специалистов по ЗПТ, сосудистых хирургов. Кардиохирургическое лечение выполнено по показаниям (неконтролируемая инфекция, наличие больших размеров инфицированного тромба и вегетаций в правых отделах сердца с развитием септических эмболий в легкие) и наряду с антибактериальной терапией оказалось успешным. Для практических врачей остаются актуальными вопросы ранней диагностики ИЭ на ПГД (главным образом, использование трансторакальной ЭХОКГ), грамотной эксплуатации устройств сосудистого доступа с соблюдением асептики, раннее формирование АВФ при необходимости ПГД для минимизации рисков бактериемии, аспекты антибактериальной профилактики ИЭ при инвазивных стоматологических вмешательствах.

Вклад авторов:

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

Е.Ю. Пономарева (ORCID: 0000-0001-6187-7525): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Н.А. Кошелева (ORCID: 0000-0001-5585-946X): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Д.С. Седов (ORCID: 0000-0003-2260-0958): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста 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

E.Yu. Ponomareva (ORCID: 0000-0001-6187-7525): Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

N.A. Koshelova (ORCID: 0000-0001-5585-946X): Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

D.S. Sedov (ORCID: 0000-0003-2260-0958): Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication.

Список литературы / References

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. с соавт. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233. Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I., et al. Infective endocarditis and intracardiac device infection in adults. Clinical guidelines 2021. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233. [In Russian].
2. Pericas J.M., Llopis J., Jimenez-Exposito M.J. et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. J Am Coll Cardiol. 2021; 77(13): 1629–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.014>.
3. Ramos-Martínez A., Roque F, Carmen Fariñas M et al. Prognostic factors of infective endocarditis in patients on hemodialysis: A case series from a National Multicenter Registry. International Journal of Cardiology August 15, 2017; 241: 295–301.
4. Oullai A, Cubilier E, Salauatchi MT, et al. Iatrogenic Infective Endocarditis in Hemodialysis Patients: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Nephrol. 2022 Jun 29;2022: 8500299. doi: 10.1155/2022/8500299. PMID: 35813243; PMCID: PMC9259234.
5. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. Renal Failure. 2017; 39(1): 432–439. doi: 10.1080/0886022x.2017.1305410.
6. Пономарева Е.Ю., Седов Д.С. Левосторонний инфекционный эндокардит у пациента, получающего лечение программным гемодиализом. Терапия, 2023; 4: 98-102. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.98-102>. Ponomareva E.Yu., Sedov D.S. Left-sided infective endocarditis in a patient receiving maintenance hemodialysis treatment. Terapija = Therapy, 2023; 4: 98-102. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.98-102>. [In Russian].
7. Волгина Г., Котенко О., Артюхина Л. и др. Инфекционный эндокардит у пациентов на гемодиализе. Врач. 2011;13:16-22. Volgina G., Kotenko O., Artjuhina L., et al. Infective endocarditis in hemodialysis patients. Vrach = Doctor. 2011; 13: 16-22. [In Russian].
8. Thakar S, Janga KC, Tolchinsky T et al. Superior vena cava and right atrium wall infective endocarditis in patients receiving hemodialysis. Heart Lung. 2012 May; 41(3): 301-7. doi: 10.1016/j.hrtlng.2011.06.010. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21893344.
9. Vaziri N.D., Pahl M.V., Crum A., et al. Effect of uremia on structure and function of immune system. Journal of Renal Nutrition. 2012; 22(1): 149–156. doi: 10.1053/j.jrn.2011.10.020.
10. Bäck C, Hornum M, Møller CJH, et al. Cardiac surgery in patients with end-stage renal disease on dialysis. Scand Cardiovasc J. 2017 Dec; 51(6): 334–338. doi: 10.1080/14017431.2017.1384565.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-377-384

УДК: 616.132-002.77-07-085

EDN: NBAMUQ



А.В. Петров, А.А. Заяева, Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов,
Г.Н. Кошукова, И.А. Яцков*, С.И. Р. Юнси

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского,
Симферополь, Россия

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ: ОПИСАНИЕ 5-ЛЕТНЕГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

A.V. Petrov, A.A. Zayeva, J.V. Usachenko, V.A. Beloglazov,
G.N. Koshukova, I.A. Yatskov*, S.I. R. Younsi

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Difficulties in the Diagnosis and Management of Patients with Takayasu's Arteritis: A Description of a 5-Year Clinical Follow-Up

Резюме

Артериит Такаюсу (неспецифический аортоартериит) — гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей с прогрессирующим течением и развитием тяжелых ишемических нарушений. Трудность диагностики и возможности применения различных методов патогенетического противовоспалительного лечения артериита Такаюсу обуславливает целесообразность изучения клинического случая.

Проведен анализ клинического случая больной артериитом Такаюсу с манифестацией заболевания в виде общего воспалительного синдрома и проявлений тяжелой ишемии головного мозга в связи с двусторонним стенозирующим поражением сонных артерий. Наблюдение пациентки проводится с сентября 2017 года до настоящего времени, в ее терапии использовались различные методы фармакотерапии и хирургической коррекции. Проведен анализ динамики клинической симптоматики артериита Такаюсу и клинических результатов ступенчатой терапии с применением высоких доз метилпреднизолона, болюсного введения циклофосфана с последующим длительным применением циклофосфана внутрь. В процессе лечения больной проведена ангиопластика сонных артерий. В связи с нестойким эффектом проводимой терапии больной были назначены внутривенные инфузии блокатора ИЛ-6 тоцилизумаба, что привело к наступлению ремиссии заболевания. Представленный клинический случай демонстрирует важное диагностическое значение применения методов визуализации сосудов в ранней диагностике и контроле за течением заболевания и эффективность применения ингибиторов ИЛ-6 в достижении и поддержании ремиссии артериита Такаюсу.

Ключевые слова: артериит Такаюсу, ангиография, циклофосфан, тоцилизумаб

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 16.06.2023 г.

Принята к публикации 20.07.2023 г.

*Контакты: Игорь Анатольевич Яцков, e-mail: egermd@yandex.ru

*Contacts: Igor A. Yatskov, e-mail: egermd@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Для цитирования: Петров А.В., Заяева А.А., Усаченко Ю.В. и др. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ: ОПИСАНИЕ 5-ЛЕТНЕГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 377-384. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-377-384. EDN: NBAMUQ

Abstract

Takayasu's disease (nonspecific aortoarteritis) is a granulomatous inflammation of the aorta and its main branches with a progressive course and development of severe ischemic disorders. The difficulty of diagnosis and the possibility of applying various methods of pathogenetic anti-inflammatory treatment of Takayasu's arteritis make it expedient to study a clinical case. The analysis of a clinical case of a patient with Takayasu's arteritis with manifestation of the disease in the form of general inflammatory syndrome and manifestations of severe cerebral ischemia due to bilateral stenotic carotid artery lesion was performed.

The patient has been under observation since September 2017 up to the present time, various methods of pharmacotherapy and surgical correction were used in her therapy. The dynamics of clinical symptomatology of Takayasu's arteritis and clinical results of step therapy with high doses of methylprednisolone, bolus administration of cyclophosphan followed by long-term oral cyclophosphan administration were analyzed. In the course of treatment, the patient underwent carotid angioplasty. Due to the unstable effect of the therapy, the patient was administered intravenous infusions of IL-6 blocker tocilizumab, which led to remission of the disease.

The presented clinical case demonstrates the important diagnostic value of vascular imaging methods in early diagnosis and control of the disease course and the effectiveness of IL-6 inhibitors in achieving and maintaining remission of Takayasu's arteritis.

Key words: *Takayasu's arteritis, angiography, cyclophosphamide, tocilizumab*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.06.2023

Accepted for publication on 20.07.2023

For citation: Petrov A.V., Zayeva A.A., Usachenko J.V. et al. Difficulties in the Diagnosis and Management of Patients with Takayasu's Arteritis: A Description of a 5-Year Clinical Follow-Up. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 377-384. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-377-384. EDN: NBAMUQ

АТ — артериит Такаюсу, ГК — глюкокортикоиды, ИЛ-6 — интерлейкин 6, СРБ — С-реактивный белок

Введение

Артериит Такаюсу (АТ) — неспецифический аортоартериит (НАА) — редкое аутоиммунное заболевание, как правило, развивающееся у пациентов моложе 50 лет и характеризующееся гранулематозным воспалением аорты и магистральных артерий [1, 2]. Для неспецифического аортоартериита характерно множественное сегментарное поражение аорты и ее ветвей с наличием стенозов, окклюзий и образованием аневризм [1, 2, 4]. Воспаление артерий является основным признаком заболевания, которое в различной степени связано с системным острофазовым ответом. Воспалительное поражение характеризуется утолщением артериальной стенки и часто приводит к ремоделированию просвета артерии после пролиферации миофибробластов. В большинстве случаев, 90 % пациентов страдают стенозами артерий и до 25 % — аневризмами [5].

Диагностика болезни Такаюсу остается трудной задачей из-за первично-хронического течения заболевания и неспецифичности многих симптомов болезни, в связи с чем у большинства больных (75 %) от момента возникновения первых симптомов до установления окончательного диагноза проходит более 12 месяцев [3].

В 2022 году опубликованы новые классификационные критерии артериита Такаюсу Американской коллегии ревматологов, которые основаны на наличии обязательных критериев (возраст на момент начала

заболевания менее 60 лет и подтверждение наличия васкулита методом визуализации), а также суммарной оценке появления у больного специфических клинических признаков заболевания и визуализируемых особенностей поражения аорты и ее ветвей, каждый из которых имеет соответствующий балльный вес:

- женский пол (1),
- стенокардия (2),
- перемежающая слабость в конечностях (2),
- шум при аускультации артерий (2),
- снижение наполнения пульса на лучевых артериях (2),
- снижение пульсации и болезненность при пальпации сонных артерий (2),
- разница между значениями артериального давления на руках более 20 мм рт.ст. (1),
- органические изменения в разных областях артериального русла (1 балл за каждую область, до 3 баллов суммарно),
- двустороннее парное вовлечение артерий (1),
- одновременное вовлечение брюшной аорты и почечных или мезентериальных артерий (3)

Сумма баллов 5 и более позволяет поставить диагноз АТ. Чувствительность обновленных критериев — 93,8 %, а специфичность — 99,2 % [6].

В диагностике АТ играют роль лабораторные маркеры системного воспаления, а также иммунологические маркеры системных аутоиммунных заболеваний (для проведения дифференциальной диагностики).

Для АТ в острой фазе характерно повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ); возможно повышение IgA, IgM, IgG, С3 компонента комплемента, антител к кардиолипинам и к b2 гликопротеину; ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) — как правило, отрицательные. Из методов медицинской визуализации обычно применяется ультразвуковое дуплексное сканирование, КТ/МР ангиография или рентген-контрастная ангиография, что позволяет уточнить локализацию и распространенность поражения артериального русла. Следует отметить, что применение рентген-контрастной ангиографии в настоящее время ограничено, метод применяется в основном перед планируемым хирургическим лечением. Принимая во внимание скудную и малоспецифическую клиническую картину при АТ, ряд авторов рекомендуют всем лицам моложе 50 лет с повышенными показателями скорости оседания эритроцитов и/или СРБ при отсутствии очевидных причин для их повышения проводить скрининговое дуплексное сканирование артерий дуги аорты и брюшной аорты [1, 3].

Основанное на результатах ретроспективных наблюдательных исследований стандартное лечение глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, прежде всего метотрексатом (МТ), может быть недостаточным для достижения полной устойчивой ремиссии АТ [9]. В основе лечения таких рефрактерных случаев лежит своевременное назначение генно-инженерной биологической терапии, а именно назначение ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и блокаторов ТНФ-альфа [7, 8]. При выраженных стенотических изменениях артериальных сосудов прибегают к хирургическим реконструктивным операциям [3,10]. У пациентов с клинически значимыми нарушениями кровотока применяют хирургическое лечение, при критическом стенозировании артерий используют ангиопластику и/или стентирование, в случае протяженного стеноза с выраженным периадериальным фиброзом или окклюзией выполняют шунтирование, другие реконструктивные операции, при этом хирургические вмешательства на сосудах не проводят в активную фазу АТ [9].

Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) и блокаторы интерлейкина-6 (анти-ИЛ-6) все чаще используются у пациентов с артериитом Такаясу, которые не реагируют на терапию ГК и цитостатическими иммунодепрессантами [8].

Ряд исследований показал, что уровень сывороточного ИЛ-6 у пациентов с артериитом Такаясу значительно выше по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы и положительно коррелирует с активностью заболевания. Более того, подтверждена высокая экспрессия ИЛ-6 в сосудистой стенке пациентов с артериитом Такаясу. Таким образом, ИЛ-6 является ключевым фактором, участвующим в иммунной и воспалительной реакции при артериите Такаясу.

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИЛ-6 и блокирует его биологические эффекты, ингибируя активность и прогрессирование артериита Такаясу. Согласно рекомендациям Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR), тоцилизумаб можно рассматривать в случаях рецидивирующего или рефрактерного течения артериита Такаясу [7].

Отдаленные результаты лечения в аспекте предотвращения окклюзионных и аневризматических патологических изменений крупных артериальных сосудов зависят от ранней диагностики заболевания и скорости достижения ремиссии заболевания или низкой степени активности воспалительного процесса.

Клиническое наблюдение

Пациентка З., 30 лет, обратилась на прием к терапевту в сентябре 2017 года с жалобами на периодические загрудинные боли, с иррадиацией в межлопаточную область и левое плечо, не связанные с физическими нагрузками, купирующиеся самостоятельно. Также пациентку беспокоили головокружения, приступы слабости и «мелькания мушек» перед глазами, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца и умеренная одышка смешанного характера при физической нагрузке. Со слов пациентки, заболевание началось в апреле 2017 г., когда после переохлаждения впервые появились боли за грудиной, преходящее ощущение онемения рук (больше левой), повышение температуры тела до 38°C. В последующем появились сонливость, головные боли и головокружение, эпизоды снижения АД до 80/40 мм рт.ст., проявляющиеся общей слабостью, головокружением, преходящей потливостью на фоне сохраняющихся болей за грудиной. При анализе лабораторных данных отмечалось ускорение СОЭ до 42 мм/час, анемия — до 96 г/л, тромбоцитоз более 600 тыс. Из анамнеза жизни больной известно, что она ранее не переносила инфекционные заболевания (туберкулез, вирусные гепатиты, малярию, ВИЧ), не наблюдалось аллергических реакций, в том числе на медицинские препараты, гемотрансфузии не проводились. Профессиональные вредности не отмечались, оперативных вмешательств не было. Терапевтом была заподозрена системное заболевание соединительной ткани, пациентка была направлена на консультацию к ревматологу. При осмотре ревматологом поликлиники выявлены следующие патологические изменения: бледность кожных покровов, сетчатое ливедо в области бедер, небольшая пастозность нижних третей обеих голеней, тахикардия (ЧСС — 93/мин), асимметрия в данных измерения артериального давления (АД на правой руке не определялось, на левой руке — 80/50 мм рт.ст.). При аускультации тоны сердца были приглушены, ритмичные, выслушивался систолический шум на аорте с проведением на сосуды шеи. При лабораторном исследовании выявлено ускорение СОЭ до 30 мм/ч, анемия — гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3,72 \times 10^{12}/л$, тромбоцитоз $625 \times 10^9/л$,

повышение СРБ до 36 мг/л (0-5 мг/л). Значимых изменений в биохимических показателях не наблюдалось. Антинуклеарный фактор на HEp-2 клеточной линии был слабо положительным (титр 1:160), при проведении иммуноблот анализа не обнаружено повышение титров антинуклеарных антител, антител к двухспиральной ДНК, хроматину, рибосомальному хроматину, центромеру B, SS-A, SS-B, Sm, Sm/RNP, RNP, Scl-70, Jo-1. Антинейтрофильные антитела не обнаружены. Не было получено лабораторных данных об инфицированности пациентки вирусными гепатитами B, C, D, E, ВИЧ, сифилисом. Учитывая возраст пациентки (моложе 50 лет), наличие лихорадки, повышение лабораторных острофазовых показателей системного воспаления, стенокардию с явлениями сердечной недостаточности в виде одышки при физической нагрузке, боли в области сосудов шеи (каротидиния), шум на подключичных артериях при аускультации, значимую разницу цифр АД на верхних конечностях, был заподозрен диагноз артериита Такаясу, пациентка направлена на проведение ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных сосудов и сердца с последующей госпитализацией в ревматологическое отделение республиканской больницы. Однако от предложенных обследований и госпитализации в профильное отделение пациентка отказалась в связи с семейными обстоятельствами.

Ночью 09.10.2017 г. состояние пациентки резко ухудшилось, развился ишемический инсульт в бассейне правой среднемозговой артерии, подтвержденный данными компьютерной томографии головного мозга. Пациентка была госпитализирована в региональный сосудистый центр, где повторно была осмотрена ревматологом-консультантом. На основании клинических данных, ультрасонографических признаков (утолщение стенок правой сонной артерии до полной окклюзии и значительное локальное утолщение стенок левой сонной артерии до 4,5-5 мм на протяжении 2,5-3 см), данных компьютерной томографии о полной окклюзии правой и гемодинамически значимом стенозе левой сонной артерии больной был установлен диагноз артериита Такаясу. После стабилизации неврологического статуса, пациентка 26.10.2022 переведена в ревматологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», где была проведена пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг в течение трех последовательных дней и циклофосфамид 800 мг однократно), с последующим переходом на прием метилпреднизолона (медрол) 16 мг в сутки и циклофосфамида 50 мг в сутки внутрь. Под влиянием проведенной терапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности загрудинных болей, исчезновения одышки и болей по ходу сосудов шеи, снижения показателей СОЭ и СРБ до нормальных значений. В январе 2018 г. больная была консультирована в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Диагноз АТ был подтвержден, рекомендовано продолжить консервативную терапию с повторной консультацией

через 6 месяцев для решения вопроса о хирургической коррекции выявленных артериальных стенозов. В марте 2018 г у пациентки был зафиксирован единичный эпизод потери сознания на 7-10 минут без признаков повторного инсульта по данным компьютерной томографии головного мозга. С марта 2018 года по октябрь 2019 года пациентка продолжала прием метилпреднизолона в дозе 12 — 8 мг в сутки и циклофосфана 50 мг внутрь. За этот период времени эпизоды синкопе больше не наблюдались, сохранялась гипотония до 80/40 мм рт.ст., с умеренно выраженными признаками системного воспаления (уровень СРБ — 5,6-12,3 мг/л, СОЭ от 10 мм до 22 мм/час). В январе 2019 г. пациентка госпитализирована для оперативного лечения в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт — Петербург, была проведена КТ-ангиография, выявлялись следующие изменения: утолщение стенок аорты и магистральных артерий шеи в проксимальных отделах, окклюзия правой общей сонной артерии, стеноз левой общей сонной артерии (до 64,3% по диаметру/84,2% по площади), гипоплазированная левая позвоночная артерия, отсутствие контрастирования VI сегмента позвоночной артерии на протяжении около 24 мм (окклюзия? субокклюзия?), подтверждающие I тип АТ (рисунок 1).

Пациентке была проведена баллонная ангиопластика со стентированием левой общей сонной артерии. Пациентка продолжала получать поддерживающую противовоспалительную терапию метилпреднизолоном в дозе 8 мг в сутки и азатиоприном в суточной дозе 100 мг, лабораторные признаки воспалительной активности сохранялись на минимальном уровне (СРБ — 3,2 — 5,5 мг/л, СОЭ — 12 — 18 мм в час по Вестергрену).

Однако в сентябре 2019 г. повторно отмечено ухудшение мозговой симптоматики, пациентка была госпитализирована в республиканский сосудистый центр с жалобами на кратковременную потерю сознания, снижение АД до 70/30 мм рт.ст. и усугублением проявлений левостороннего гемипареза, был заподозрен повторный ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. По данным компьютерной томографии: в правой лобно-височной области, с вовлечением базальных ганглиев выявлено кистозно-глиозное изменение размерами 55×37 мм, смещение срединных структур головного мозга вправо на 3 мм, признаки острого нарушения мозгового кровообращения отсутствовали (рисунок 2); состояние после стентирования левой общей сонной артерии, окклюзия правой общей сонной артерии, проксимального отдела левой позвоночной артерии, сужение левой внутренней сонной артерии, субокклюзия нижней трети левой общей сонной артерии, стеноз средней трети левой общей сонной артерии (диаметр устья 5,0-5,3 мм, в проксимальном ее отделе отмечается резкое сужение контрастируемого просвета до 2,3 мм, дистальнее в ее просвете определяется стент, в средней трети отмечается сужение контрастируемого просвета ориентировочно на 50%).

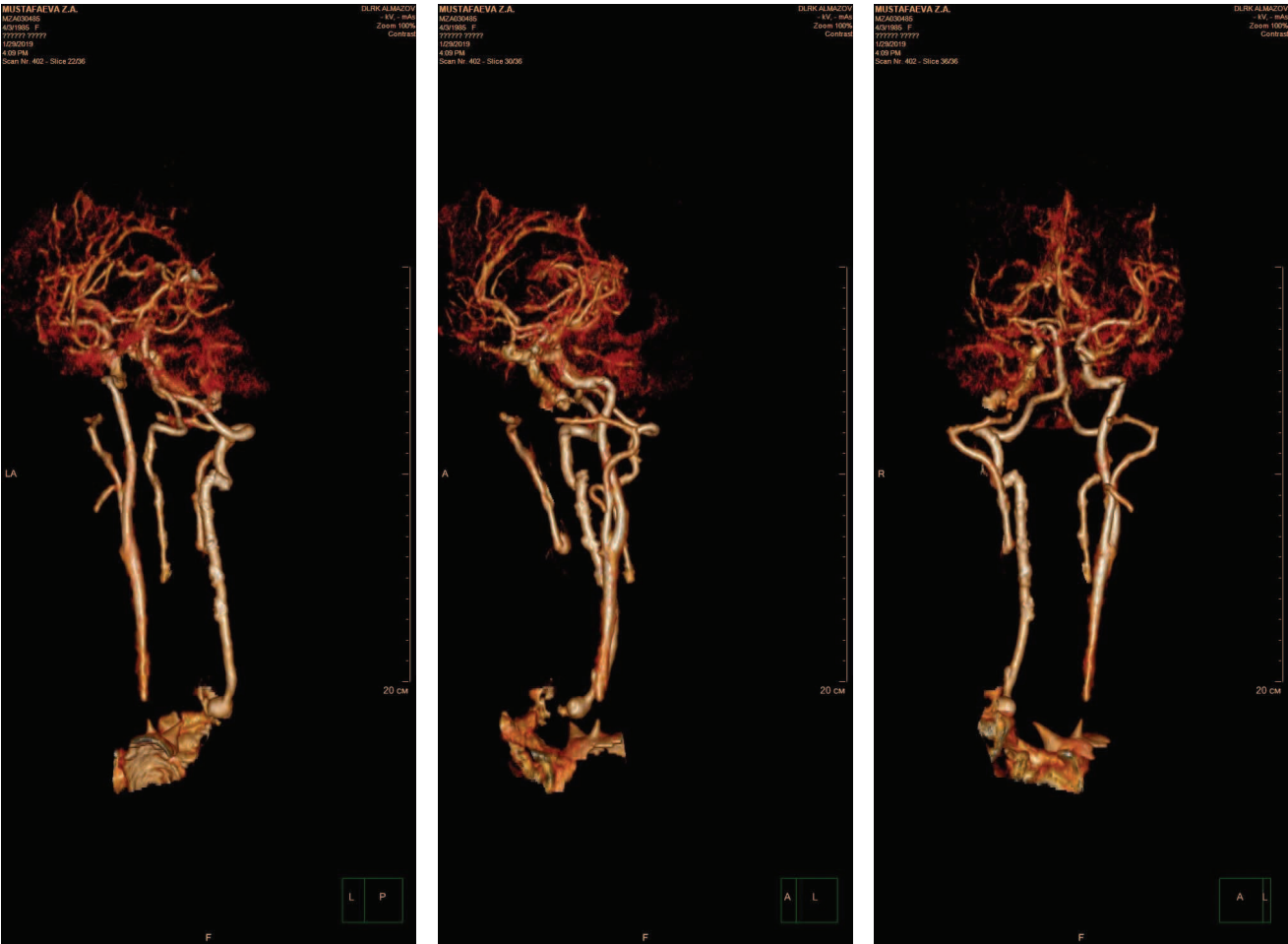


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография. Утолщение стенок аорты и магистральных артерий шеи в проксимальных отделах, окклюзия правой общей сонной артерии, стеноз левой общей сонной артерии

Figure 1. Multislice computed tomography. Thickening of the walls of the aorta and the main arteries of the neck in the proximal sections, occlusion of the right common carotid artery, stenosis of the left common carotid artery

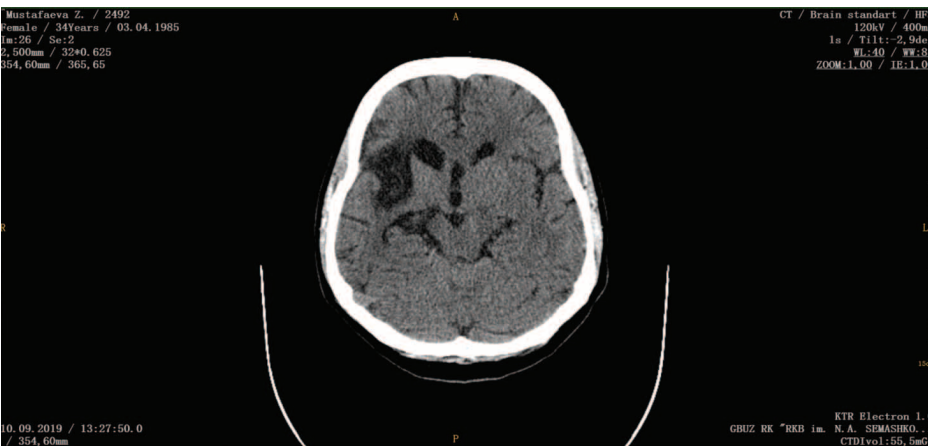


Рисунок 2. Компьютерная томография головы без контрастирования: кистозно-глиозные изменений лобной и височной долей справа

Figure 2. Computed tomography of the head without contrast: cystic-gliotic changes in the frontal and temporal lobes on the right

С учетом выявленных изменений после проведения телемедицинской консультации пациента в октябре 2019 г. переведена в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, где 11.10.2019 г. повторно проведена баллонная ангиопластика левой

общей сонной артерии (ОСА) со стентированием и рекомендована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) препаратом Тоцилизумаб (Актемра) 680 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели, подкожное введение метотрексата 15 мг п/к 1 раз в неделю, фолиевая к-та 5 мг/нед, продолжение приема метилпреднизолона в дозе 16 мг в сут. Первая инфузия тоцилизумаба

в указанной дозировке проведена в ноябре 2019 г. в кабинете терапии ГИБП поликлиники ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», однако затем препарат вводился нерегулярно (пропуск очередной инфузии в декабре 2019 г.) в связи с перебоями в обеспечении.

В феврале 2020 г. наблюдалось резкое ухудшение самочувствия пациентки в виде возобновления синкопе, повышения острофазовых показателей (СОЭ 34 мм/час, СРБ 27,8 мг/л). При проведении ультразвукографии сосудов шеи (04.03.2020г.) выявлена отрицательная динамика: состояние после стентирования левой ОСА, функция стента в устье не нарушена, в нижней трети стента определяется гипозоногенное, концентрическое сужение, на протяжении 12 мм, с локальным гемодинамическим перепадом, с увеличением скорости кровотока — до 290 см/сек, степень стеноза — 80 %, с формированием умеренного дефицита кровотока в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), за счет недостаточной коллатеральной компенсации. В проксимальных отделах стента общей сонной артерии слева, на протяжении 17 мм, определяется сужение просвета со скоростью кровотока 5,9 м/сек, что расценивалось как рестеноз более 90 %. Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение, где проведена комбинированная пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно в течение трех дней + циклофосфамид 1000 мг однократно), также была увеличена доза метилпреднизолона до 24 мг в сутки. После выписки (май 2020 года) была возобновлена терапия тоцилизумабом в дозе 600 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели на фоне продолжения подкожного введения метотрексата 15 мг в неделю. Спустя 6 месяцев непрерывной терапии тоцилизумабом отмечена нормализация температуры тела, уменьшение загридинных болей, одышки, онемения кистей рук, отсутствие обморочных состояний, лабораторно — снижение СОЭ до 10-12 мм/час, повышение гемоглобина до 118 г/л, уменьшение количества тромбоцитов — $411 \times 10^9/\text{л}$, СРБ — 3,8-4,2 мг/л, при проведении ультразвукового исследования магистральных сосудов отрицательной динамики не выявлено. Доза метилпреднизолона была уменьшена до 8 мг в день. В течение последующих двух лет больная продолжала прием метилпреднизолона 8 мг в сутки, метотрексата 15 мг подкожно 1 раз в неделю (отменен в ноябре 2020 г), фолиевой кислоты 5 мг/нед., ривароксабана 15 мг в день, аторвастатина 20 мг в день, клопидогреля 75 мг в день, а также тоцилизумаба (Акторма) 600 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели до мая 2021 года, затем в виде подкожных инъекций по 162 мг 1 раз в неделю. В течение последних двух лет клиническое состояние пациентки стабильное, эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения, потерь сознания не было, функциональный неврологический статус без отрицательной динамики, загридинных болей не отмечает. Выявлены небольшие колебания значений СРБ (2,8-3,4-5,9 мг/л), СОЭ в пределах нормы, уровень гемоглобина — 112-117 г/л. За время лечения тоцилизумабом

отмечалось однократное повышение цифр АЛТ и АСТ (до 84 и 72 Ед/л соответственно), что не требовало отмены проводимой терапии. Пациентка новой коронавирусной инфекцией не болела. Данные ультразвукографии экстра — и интракраниальных сосудов (04.06.2022 г.): состояние после стентирования левой общей сонной артерии, функция стента в устье не нарушена, в нижней трети стента определяется гипозоногенное, концентрическое сужение, на протяжении 11 мм, с локальным гемодинамическим перепадом, с увеличением скорости кровотока — до 270 см/сек, степень стеноза — 78 %, с формированием умеренного дефицита кровотока в бассейне левой средней мозговой артерии за счет недостаточной коллатеральной компенсации. Также определялась, окклюзия правой общей сонной артерии с формированием системного дефицита кровотока в бассейне правой СМА, за счет недостаточной коллатеральной и функциональной компенсации (признаки коллатерализации через переднюю и заднюю соединительные артерии справа). Стеноз ПГС — 70 %. Стеноз правой подключичной артерии — 60 %, стеноз устья правой позвоночной артерии — до 60-65 %. Окклюзия 1 сегмента левой позвоночной артерии. Гипоплазия левой почечной артерии на фоне окклюзии в области устья.

В настоящее время больная продолжает наблюдаться в кабинете терапии генно-инженерными биологическими препаратами консультативной поликлиники Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» и принимать терапию тоцилизумабом в качестве поддерживающей терапии АТ с признаками нестойкой клинико-лабораторной ремиссии и отсутствием значимого прогрессирования степени стеноза магистральных артериальных сосудов шеи в течение последних двух лет.

Обсуждение

В настоящем клиническом наблюдении представлен случай тяжелого течения артериита Такаясу, который характеризуется двусторонним поражением сонных артерий с быстрым прогрессированием органических изменений, приводящих к дефициту мозгового кровотока и формированию участков ишемического повреждения ткани головного мозга. Воспалительный процесс в магистральных артериях у наблюдаемой больной оказался рефрактерным к терапии цитостатиками в сочетании со средними дозами ГК. При снижении дозы ГК наблюдался феномен «ускользания» воспалительного процесса из — под контроля комбинированной терапии: последовательно применяемых циклофосфана, азатиоприна и метотрексата, что проявлялось повышением лабораторных маркеров системного воспаления и нарастанием степени стеноза общих сонных артерий. Недостаточная эффективность терапии может быть связана не только с тяжелым течением заболевания, но и с поздним началом терапии, т.к. манифестация заболевания произошла уже на стадии сформированных стенозов. Имела место

явно недостаточная терапия на начальных сроках лечения (недостаточная доза метилпреднизолона внутрь (16 мг в сутки), назначение циклофосфана в дозе 50 мг внутрь с 2017 по 2019 гг., а также нерегулярность введения тоцилизумаба в начале назначения в связи с проблемами в обеспечении).

В то же время следует отметить, что применявшаяся противовоспалительная терапия привела к достижению клинического улучшения и низкой степени активности системного воспалительного процесса, что позволило провести две реконструктивные операции на магистральных кровеносных сосудах и стабилизировать показатели гемодинамики мозга.

ГК являются основой терапии АТ, и при этом высокие дозы ГК в комбинации с цитостатическими препаратами эффективны для индукции ремиссии. Однако рецидивы воспалительного процесса в сосудах являются нередким явлением и приводят к повторному и длительному лечению ГК с высоким риском связанных с ними нежелательных явлений [11]. Кумулятивное побочное действие ГК является серьезной проблемой лечения больных АТ, что и во многом обусловлено необходимостью длительной терапии. Как известно, иммуносупрессивные препараты используются у пациентов с тяжелыми проявлениями, но имеют некоторые ограничения. В этой связи, применение ингибиторов ИЛ-6 и ФНО- α играют важную роль как в поддержании ремиссии воспаления, так и в снижении дозы ГКС и частоты связанным с ними побочных нежелательных явлений [12].

Своеобразным переломом в течении болезни нашей больной явилось назначение ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба, что ассоциировалось с достижением и поддержанием стойкой ремиссии АТ и отсутствием прогрессирования органических изменений артериальных сосудов шеи. В настоящее время тоцилизумаб считается неотъемлемой частью стандартного лечения АТ и обычно применяется при неэффективности метотрексата и других цитостатических препаратов [13]. Два рандомизированных клинических исследования показали значительную эффективность тоцилизумаба по сравнению с монотерапией ГК [14, 15]. Также были отмечены стероид-сберегающий эффект тоцилизумаба, позволявший существенно снизить дозы метилпреднизолона, и удовлетворительная переносимость лечения с отсутствием повышения частоты нежелательных побочных явлений [16-18].

В 2018 году французская сеть Takayasu опубликовала ретроспективное многоцентровое исследование, включавшее 46 пациентов с АТ, получавших тоцилизумаб. При лечении тоцилизумабом наблюдалось достоверное снижение медианы шкалы NIN и суточной дозы преднизолона. Кроме того, выживаемость была значительно лучше у пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с группой пациентов, проводящих терапию только базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [19].

По данным проспективного многоцентрового исследования в Японии показано, что по оценке долгосрочной (> 2 лет) эффективности и безопасности

терапии тоцилизумабом для лечения пациентов с АТ был отмечен явный стероид-сберегающий эффект, наблюдаемый при лечении тоцилизумабом с 24 недели по 96 неделю по сравнению с ГК. У 70 % пациентов с АТ наблюдался рецидив при приеме ГК менее 10 мг в день в течение 6 месяцев [20]. По данным результатам исследования Nakaoka Y., et al. показано, что большинство пациентов, получающих тоцилизумаб в дозе 162 мг в неделю, могут снизить дозу ГК до менее 0,2 мг/кг/день в течение более 48 недель [21].

Также исследование Liao H., et al. продемонстрировало, что тоцилизумаб может быть более эффективной альтернативой препарату циклофосфамид при лечении АТ, за счет снижения потребности в более высоких дозах ГК, улучшения толщины стенки подключичной артерии с течением времени и обеспечения превосходного профиля безопасности с меньшим количеством побочных эффектов [7].

В то же время существует целый ряд не вполне выясненных вопросов длительной терапии больных АТ ингибиторами ИЛ-6: длительность продолжения терапии ингибиторами ИЛ-6 при достижении стойкой ремиссии заболевания; безопасность и целесообразность их сочетания с метотрексатом и другими цитостатиками; а также возможность полной отмены глюкокортикостероидов при их длительном применении. Учитывая редкость АТ и связанные с этим трудности проведения рандомизированных клинических исследований, важное значение для изучения аспектов применения ингибиторов ИЛ-6 в клинической практике может иметь анализ серий клинических случаев применения этих препаратов у больных с различным течением заболевания.

Вклад авторов:

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

Петров А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>): разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Заяева А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Усаченко Ю.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>): разработка концепции, поиск литературных источников, редактирование статьи

Белоглазов В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Кошукова Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Яцков И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Юниси С.И.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>): редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Authors' contribution:

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

Petrov A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>): development of the design and writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript
Zayaeva A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Usachenko J.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>): development of the concept, search for literary sources, editing the article
Beloglazov V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Koshukova G.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Yatskov I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Younsi S.I.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>): editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы/ References:

- Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2020; 448 с.
Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow, GEOTAR-Media. 2020; 448 p. [In Russian].
- Лыскина Г.А., Костина Ю.Ю. Современные аспекты лечения неспецифического аортоартериита (артериита Такаясу): анализ эффективности вариантов базисной терапии у детей. Педиатрия. 2017; 96 (3): 86-93. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-86-93.
Lyskina G.A., Kostina Yu.Yu. Modern aspects of the treatment of nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis): analysis of the effectiveness of basic therapy options in children. Pediatrics. 2017; 96 (3): 86-93. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-86-93 [In Russian].
- Сайфутдинов Р.Г., Габитов С.З., Митушева Э.И., и др. Клинический случай больной с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу). Дневник казанской медицинской школы. 2019; 25 (3): 50-54. doi: 10.17513/spno.30504.
Saifutdinov R.G., Gabitov S.Z., Mitusheva E.I., et al. A clinical case of a patient with nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease). Diary of the Kazan Medical School. 2019; 25(3):50-54. doi: 10.17513/spno.30504. [In Russian].
- Mason J.C. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. Nat Rev Rheumatol. 2010; 7 (6): 406-415. doi:10.1038/nrrheum.2010.82.
- Tombetti E. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(2): 206-219. doi: 10.1093/rheumatology/key040.
- Grayson P.C., Ponte C., Suppiah R. For the DCVAS Study Group, et al 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2022; 81: 1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482.
- Liao H., Du J., Li T., Pan L. Tocilizumab for faster and safer remission of Takayasu's arteritis. Ther Adv Chronic Dis. 2022; 27(13):20406223221131715. doi: 10.1177/20406223221131715.
- Kılıç L., Karadağ Ö., Erden A., et al. Anti-interleukin-6 (tocilizumab) therapy in Takayasu's arteritis: a real life experience. Turk J Med Sci. 2020; 50(1): 31-36. doi: 10.3906/sag-1906-39.
- Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):536-548. doi:10.14412/1995-4484-2017-536-548.
Beketova T.V., Nasonov E.L. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: focus on interleukin 6 inhibitors. Own experience with tocilizumab and literature review. Scientific and practical rheumatology. 2017; 55(5):536-548. doi:10.14412/1995-4484-2017-536-548. [In Russian].
- Keser G. Takayasu arteritis: an update. Turk J Med Sci. 2018; 48(4): 681-697. doi: 10.3906/sag-1804-136.
- Hellmich B., Agueda A., Monti S., et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020; 79(1): 19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
- Regola F., Uzzo M., Toniati P., et al. Novel Therapies in Takayasu Arteritis. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 12; 8: 814075. doi: 10.3389/fmed.2021.814075.
- Hellmich B. Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis-Current and Future. Curr Rheumatol Rep. 2020; 22(12): 84. doi: 10.1007/s11926-020-00964-x.
- Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. Large Phase-3 trial showing that tocilizumab plus a 26-week glucocorticoid taper is superior in terms of disease control and glucocorticoid exposure compared to a 26 or 52-week glucocorticoid taper. N Engl J Med. 2017; 77: 317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849.
- Villiger P.M., Adler S., Kuchen S., et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet. 2016; 387: 1921-1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
- Gilden D. White T.M., Nagae L., et al. Successful Antiviral Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. JAMA Neurol. 2015; 72(8): 943-946. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0840.
- Katz-Agranov N., Tanay A., Bachar D.J., et al. What to do when the Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Takayasu's Arteritis Overlap. Isr Med Assoc J. 2015; 17(2): 123-125.
- Youngstein T., Peters J.E., Hamdulay S.S., et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- α and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32 (3 Suppl 82): 11-8.
- Mekinian A., Resche-Rigon M., Comarmond C., et al. French Takayasu network. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. J Autoimmun. 2018; 91: 55-60. doi: 10.1016/j.jaut.2018.04.002.
- Nakaoka Y., Isobe M., Takei S., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Ann Rheum Dis. 2018; 77(3): 348-354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
- Nakaoka Y., Isobe M., Tanaka Y., et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(9): 2427-2434. doi:10.1093/rheumatology/kez630.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-385-391

УДК: 616.132-002.77-07-085

EDN: WZDANA



А.В. Ягода^{*1}, П.В. Корой¹, Д.П. Харченко²,
Е.В. Бондаренко¹

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, Ставрополь, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА. АССОЦИАЦИЯ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

A.V. Yagoda¹, P.V. Koroy¹, D.P. Kharchenko²,
E.V. Bondarenko¹

¹— Stavropol State Medical University, Department of Hospital Therapy, Stavropol, Russia

²— Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Castleman's Disease. Association with System Scleroderma

Резюме

В статье представлено наблюдение редко встречающегося доброкачественного лимфопролиферативного заболевания — болезни Кастлемана, с выраженными системными симптомами. Клинический случай представляет интерес не только редкостью патологии, но и особенностями клинических проявлений, включающих паранеопластический псевдосклеродермический клинико-иммунологический синдром, который ранее в контексте болезни Кастлемана описан не был, синдром Рейно, выраженную легочную гипертензию и предполагаемый (не доказанный морфологически) вариант экстранодального поражения с ранее также не наблюдаемой его локализацией в стенке сигмовидной кишки.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, склеродермия, синдром Рейно, легочная гипертензия

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 28.07.2023 г.

Принята к публикации 07.09.2023 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Корой П.В., Харченко Д.П., Бондаренко Е.В. БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА. АССОЦИАЦИЯ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 385-391. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-385-391. EDN: WZDANA

Abstract

The article presents an observation of a rare benign lymphoproliferative disease — Castleman's disease, with pronounced systemic symptoms. The clinical case is of interest not only for the rarity of pathology, but also for the peculiarities of clinical manifestations, including paraneoplastic pseudosclerodermic clinical and immunological syndrome, which was not previously described in the context of Castleman's disease, Raynaud's syndrome, severe pulmonary hypertension and a suspected (not proven morphologically) variant of extranodal lesion with its previously also not observed localization in the sigmoid colon wall.

Key words: Castleman's disease, scleroderma, Raynaud's syndrome, pulmonary hypertension

Контакты: Александр Валентинович Ягода, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Contacts: Aleksandr V. Yagoda, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 28.07.2023

Accepted for publication on 07.09.2023

For citation: Yagoda A.V., Koroy P.V., Kharchenko D.P., Bondarenko E.V. Castleman's disease. Association with system scleroderma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 385-391. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-385-391. EDN: WZDANA

АТ — антитела, БК — болезнь Кастлемана, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ГВБК — гиалино-васкулярный БК, ДДЛА — диастолическое давление в ЛА, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, МВБК — мультицентрический вариант БК, МСКТ — мультиспиральная КТ, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПВБК — плазмноклеточный вариант БК, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радиофармацевтический препарат, СДЛА — систолическое давление в ЛА, СКВ — системная красная волчанка, СРБ — С-реактивный белок, ССД — системная склеродермия, ЦВМИ — цитомегаловирусная инфекция, ЧПЭхоКГ — чреспищеводное ЭхоКГ, ЭхоКГ — эхокардиография, ANA — антиядерные антитела, EGF — эпидермальный фактор роста, HHV-8 — вирус герпеса человека 8-го типа, HIV — вирус иммунодефицита человека, Ig — иммуноглобулин, IgG-4-СЛАП — IgG-4-связанная лимфаденопатия, IL- интерлейкин, VEGF — васкуло-эндотелиальный фактор роста

Ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, известная как болезнь Кастлемана (БК), является редким доброкачественным лимфопролиферативным заболеванием с риском развития неходжкинской лимфомы, связанным с рядом болезней — онкологических и аутоиммунных. Частота встречаемости БК не определена.

В отношении этиологии БК существует несколько гипотез, включая инфекционную и аутоиммунную. Предполагается участие в развитии БК инфекции вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вируса иммунодефицита (HIV) или герпеса 8-го типа (HHV-8). Доказана прямая связь между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови, участвующим в патогенезе воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, и наличием у больных БК клинических симптомов [1]. В патогенезе гиалино-васкулярного варианта, как и, вероятно, других форм БК, важная роль принадлежит фолликулярно-дендритическим клеткам, пролиферация и дисплазия которых при сочетанных с POEMS-синдромом (по первым буквам основных симптомов: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes — полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения) формах экспрессирует эндотелиальный васкулярный ростовой фактор (VEGF), способствующий активной сосудистой пролиферации [2].

Из морфологических вариантов болезни Кастлемана рассматривают гиалино-васкулярный (ГВБК), встречающийся более, чем в 70 % случаев, и плазмноклеточный вариант (ПВБК), на долю которого приходится около 30%; иногда выделяют смешанно-клеточный (смешанный) вариант. Опухолевидное образование при БК локализуется в грудной клетке (корне лёгкого) или в средостении, реже в забрюшинном пространстве, периферических лимфоузлах и совсем редко — в лимфоидной ткани носоглотки и языка, в миндалинах, орбите [3, 4]. Эксклюзивные экстранодальные поражения описаны в глубоких мягких тканях груди, шеи и ретроперитонеальной области, в мышцах

конечностей, в области орбит [5]. Клинические варианты БК включают наиболее распространённый локальный (уницентрический) и реже встречающийся генерализованный — мультицентрический вариант (МВБК). Малосимптомно или бессимптомно протекающие локальные формы связаны почти исключительно с лимфаденопатией одной анатомической зоны, генерализованные — проявляются клиническими и лабораторными симптомами и, как правило, агрессивным течением [6, 7]. Мультицентрический клинический вариант обычно представлен гистологической картиной плазмноклеточного варианта и бывает связан с вирусами HIV, HHV-8 либо характеризуется как идиопатическая мультицентрическая БК [8, 9].

В большинстве случаев ГВБК клинические проявления отсутствуют. Увеличенные лимфоузлы различной локализации (наружные, висцеральные) могут быть одиночными или располагаться в виде цепочки расположенных рядом узлов. У каждого десятого больного присутствуют конституциональные симптомы (лихорадка, кожный зуд, похудание, диспепсия, одышка) и отклонения в лабораторных показателях (гипертромбоцитоз, анемия, увеличение уровня С-реактивного белка и др.). Лимфаденопатия средостения или забрюшинного пространства может сопровождаться симптомами сдавления органов — кашлем, одышкой, болями либо быть случайной находкой при профилактических обследованиях. По данным МРТ или КТ опухолевая масса обнаруживается в виде солидного образования с четким, ровным контуром, интенсивно накапливающего контрастное вещество в обе сосудистые фазы [10].

При плазмноклеточном локальном варианте БК наиболее часто поражаются лимфоузлы (один или несколько) брюшной полости [3, 6, 7], у большинства больных присутствуют системные клинические признаки и лабораторные сдвиги. Редкий МВБК, встречающийся в старшей возрастной группе больных, протекает с выраженными конституциональными симптомами, а также спленомегалией/гепатолиенальным синдромом, периферической лимфаденопатией,

выраженными и разнообразными изменениями лабораторных показателей [7, 11]. Мультицентрический вариант может завершаться ремиссией, протекать с частыми рецидивами, носить стабильный характер, либо трансформироваться в злокачественную лимфому.

Дифференциальный диагноз вариантов БК возможен при изучении морфологической и иммуногистохимической картины удалённого лимфоузла. Существуют проблемы дифференциального диагноза БК, в том числе морфологические, с неходжкинской лимфомой, реактивной лимфаденопатией, IgG4-связанной лимфаденопатией (IgG-4-СЛАП) [12, 13].

Важной особенностью БК является возможность развития ассоциированных клинических состояний: системных аутоиммунных или опухолевых, таких как неходжкинская лимфома, множественная миелома, лимфогранулематоз, а также амилоидоза, синдрома POEMS, лимфопролиферативных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией или присутствием HHV-8 vIL-6 [2, 14, 15].

Наличие аутоиммунных нарушений доказывается встречаемостью при БК аутоантител (антинуклеарного фактора, антител к ДНК, к тиреоглобулину, париетальным клеткам, клеткам надпочечников), развитием аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, гломерулонефрита [16]. Выраженный плазмцитоз в лимфатических узлах, напоминающий плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана, иногда обнаруживается при ревматоидном артрите [17]. Описаны случаи мультицентрического варианта БК, протекавшие под маской системной красной волчанки (СКВ) [18]. В случаях сопровождающей СКВ лимфаденопатии обнаруживались морфологические признаки гиалино-вазкулярного и плазмноклеточного вариантов БК [19]. Общность встречаемых при СКВ и БК клинических и, главное, морфологических признаков позволяло в ряде случаев обсуждать проблему сочетания этих двух заболеваний [20].

Вместе с тем мы не обнаружили описания случаев сочетанного течения БК с другими заболеваниями из группы коллагенозов, в частности, с системной склеродермией при том, что случаи псевдосклеродермического синдрома многократно были описаны у пациентов с множественной миеломой, лимфобластной лимфосаркомой, другими лимфопролиферативными опухолевыми процессами [21].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Ф., 21 года поступила в отделение ревматологии с жалобами на боли в кистях рук, посинение и побеление пальцев рук и ног на холоде, боль в правом плечевом суставе и шейном отделе позвоночника; на одышку при минимальной физической нагрузке, в покое, учащённое сердцебиение; на периодическое повышение температуры тела до 38,0-38,5°C (максимум до 41°) с ознобами, сопровождающееся сильными болями в мышцах, шелушением кожи в области живота; на выраженную слабость, повышенную утомляемость.

С возраста примерно 12 лет отмечала увеличение шейных лимфоузлов на фоне длительного сухого кашля, обследовалась и лечилась у фтизиатра с эффектом выздоровления. Рентгенологически было выявлено периферическое образование левого лёгкого, трактуемое как остаточные изменения специфического процесса. Отмечалась аллергическая реакция на применение противовирусных препаратов.

Больной себя считает более 2 лет, когда после ангины (обострения гнойного тонзиллита), леченной антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами, сохранялось повышение температуры тела до фебрильных цифр, чередующееся с субфебрилитетом, возникли боли в суставах и мышцах, увеличились шейные лимфатические узлы. Около полутора лет назад стало появляться изменение цвета (синюшность, побледнение) пальцев рук и ног.

До поступления в ревматологическое отделение была обследована в онкологическом диспансере с подозрением на неходжкинскую лимфому: определялись лимфаденопатия шейной области, верхнегрудных лимфоузлов, умеренная спленомегалия, единичные увеличенные подмышечные и паховые узлы. На языке определялись безболезненные афты.

Параллельно была диагностирована хроническая ВЭБ-инфекция в периоде активации и первично латентная форма ЦМВИ вне активации по поводу чего проводилось специальное лечение. В общем анализе крови определялся небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, умеренно выраженная анемия, увеличение СОЭ, 2,5-кратное увеличение С-реактивного белка. В соскобе из зева обнаружена ДНК ВЭБ, в крови — микоплазма пневмонии IgA, IgG в невысоких и IgM — в пограничных титрах, из зева выделен β-гемолитический стрептококк. В моче — лейкоцитурия, белок (0,21 г/л). Обнаружена гипоальбуминемия (22,96 г/л), гипергаммаглобулинемия (57,17 %); М-протеин в сыворотке и в моче отсутствовал. По данным УЗИ выявлены увеличенные лимфоузлы шеи (max 46×15 мм). При КТ грудной, брюшной полостей и малого таза установлены: внутригрудная лимфаденопатия (max 24,7×7,1 мм), увеличение паховых, парааортальных лимфоузлов, узлов в воротах печени, подвздошных, параколических; гепатомегалия (207×75×214 мм), спленомегалия (167×68 мм). По данным ПЭТ-КТ — картина умеренно увеличенных лимфоузлов: шейно-надключичных и подмышечных с обеих сторон, а также медиастинальных, абдоминальных, тазовых, забрюшинных, пахово-бедренных (max 20 мм), диффузная гиперфиксация радиофармацевтического препарата (РФП) в гипертрофированной лимфоидной ткани глоточного кольца, диффузный гиперметаболизм РФП в паренхиме без признаков очаговости.

При микроскопическом исследовании лимфатического узла (отделение гематопатологии Первого СПб медицинского университета им. И.П. Павлова): фолликулярный рисунок сохранён; во всех отделах узла — лимфоидные фолликулы разных размеров с чёткими границами, лежат отдельно друг от друга; несколько

фолликулов с признаками слияния и формированием герминативного центра неправильной формы, определяется зародышевый центр и зона мантии; в герминативных центрах зональность сохранена, много макрофагов, между фолликулами — скопление плазматических клеток. Иммуногистохимическое исследование: лимфоидные клетки фолликулярных структур экспрессируют CD20; клетки герминативного центра экспрессируют bc1-6 , CD10, экспрессии bc1-2 в них нет; умеренная примесь Т-лимфоцитов (CD3+), клетки располагаются преимущественно между фолликулярными структурами; в реакции с антителами к CD23 дендритная строма в значительной части фолликулов фрагментарно отсутствует, в реакции с антителами к CD21 эта картина менее выражена; IgD маркирует зону мантии; MNDA+ клетки располагаются рыхло в периферических отделах фолликулов; в реакциях с антителами к IgL κ арра и IgL λ арда данных в пользу моноклональности не получено. Индекс пролиферации (по Ki-67) в фолликулярных структурах (герминативные центры) высокий, вне центров не более 2 %.



Рисунок. Больная Ф. Синдром Рейно
Figure. Patient F. Raynaud's syndrome

Выявленные изменения, соответствуют плазмноклеточному варианту болезни Кастлемана.

Гематологический консилиум верифицировал болезнь Кастлемана нетяжёлого течения: на основании данных гистологического и гистохимического исследования, результатов КТ, УЗИ (картина увеличенных лимфоузлов, гепатоспленомегалия), а также наличия гипоальбуминемии, гипергаммаглобулинемии, фебрильных подъёмов температуры тела и отсутствия М-протеина в сыворотке крови и в моче.

При поступлении в отделение ревматологии жалобы на повышение температуры тела до 38°C, на боли в области шеи больше справа, видимое увеличение шейных лимфоузлов, на мышечные и суставные боли.

Состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. ИМТ = 22,05 кг/м². Кожные покровы чистые, бледные, губы слегка цианотичны. Гипомимия, заострённый нос. Кожа лба не собирается в складку. Кисти и стопы холодные на ощупь, определяется периодическое побледнение кожи кистей и стоп с переходом в цианоз и/или эритему, наиболее демонстративное во 2-3 пальцах рук (рис.).

Зябкость, онемение пальцев рук и ног. Склередема. На языке единичные безболезненные афты. Пальпируются увеличенные (до 4 см) шейные, подчелюстные, подмышечные лимфоузлы — плотные, безболезненные. Над лёгкими перкуторно легочный звук, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах справа. ЧДД 18 в 1 минуту. АДп 100/70 мм рт. ст., АДл 95/70 мм рт. ст., ЧСС 79 в 1 минуту. Границы сердца расширены вправо, I тон на верхушке звучный, короткий систолический шум; акцент II тона над легочной артерией. Живот мягкий, безболезненный, край печени за рёберной дугой, селезёнка не пальпируется. Паравerteбральные точки при пальпации в шейном отделе слегка болезненные. Симптом поперечного «сжатия» кистей и стоп, правого плечевого сустава положительный.

Общий анализ крови: эр. $3,44 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 103 г/л, Ht 0,27, л. $11,2 \times 10^9/\text{л}$, п. 1 %, с. 56 %, лимф. 34 %, м. 8 %, э. 1 %, тромбоц. $508 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 54 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1025, рН 5,5, белок 10 мг/л, лейкоциты 6-7-10 в п/зрения.

Коагулограмма: АВР 66 сек, ПВ 11,9 сек, МНО 1,01, АЧТВ 34 сек, фибриноген 5,38 г/л, фибринолитическая активность 11 мин., протромбин по Квику 88,8 %, этаноловый тест отр., D-димер 0,96 мкг/мл.

Биохимический анализ крови: ГГТ 109 Ед/л, ЛДГ 305 Ед/л, АлАТ 24 Ед/л, АсАТ 32 Ед/л, ЩФ 243 Ед/л, КФК 55 Ед/л, КФК МВ 24 Ед/л, СРБ 12,2 мг/л, белок общий 106 г/л, альбумин 34 г/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, билирубин общ./связ. 8/1,4 мкмоль/л, мочевины 4,2 ммоль/л, мочевины 390 мкмоль/л, железо 6,0 мкмоль/л, pro/BNP 1157 пкг/мл, креатинин 62 мкмоль/л. Электролиты крови, липидный спектр, гормоны щитовидной железы в пределах нормы. Прокальцитонин в крови менее 0,5 нг/мл (отрицательный).

В крови роста микрофлоры не обнаружено. Анти-HIV, HHV-8 — отрицательны. Уровень АТ IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр положительный,

IgM — отрицательный, АТ к ранним белкам ВЭБ (IgG) 60,6 Е/мл (норма до 40), к ядерному антигену ВЭБ — 266 Е/мл (норма до 20).

Иммунологические исследования: антинуклеарные АТ IgG тест положительный, уровень антиядерных антител к антигенам: SS-A/Ro, SS-B/LA, RNP 70, Sm, RNP/Sm, центромере В, Jo-1 5,8 (норма до 1,2). Уровень антител к дДНК 56,1 (норма до 25). Ревматоидный фактор 27 МЕ/мл (положительный). Анти-SCL-70 IgG отрицательный. Уровень антител IgG к циклическому цитруллинированному пептиду 8,9 Е/мл (отрицательный). Волчаночный антикоагулянт 1,09 у.е. (отрицательный).

ЭКГ. Синусовая тахикардия (121 в минуту). Вертикальное положение эл. оси сердца. Нарушение реполяризации миокарда области верхушки и нижнего отдела ЛЖ. При СМ ЭКГ тахикардия — от 107 до 143 (в среднем 120 уд/мин).

ЭхоКГ, ЧПЭхоКГ. Глобальная сократительная способность миокарда сохранена. Увеличение полости левого предсердия. Уплотнение створок митрального клапана и подклапанных структур, аортальных полулуний. Проплапс передней створки митрального клапана до 4,7 мм, митральная регургитация. Проплапс створок трикуспидального клапана, недостаточность клапана; регургитация на клапане легочной артерии. Признаки значительной легочной гипертензии (СДЛА= 66 мм рт. ст., ДДЛА= 24 мм рт. ст.).

КТ органов грудной полости с контрастированием: ствол легочной артерии 32 мм, правая ветвь 18 мм, левая 16,5 мм, сосуды контрастированы равномерно на всём протяжении. Двусторонний базальный плевропневмофиброз, правосторонний гидроторакс, гиперплазированные бифуркационные лимфоузлы, шейная, надключичная, подмышечная лимфаденопатия. Заключение: признаки легочной гипертензии.

МСКТ брюшной полости, забрюшинного пространства, почек. Удвоение почечной артерии с обеих сторон, небольшой объём жидкости в малом тазу. Гепатоспленомегалия. Лимфоузлы увеличены в воротах печени, подвздошные, параколические, паховые, парааортальные узлы в области почечных артерий сливаются в конгломерат до 28×18 мм. Неравномерное утолщение стенок и нечёткость контуров сигмовидной кишки с регионарной лимфаденопатией, которое необходимо дифференцировать между воспалительным процессом и объёмным образованием.

При колоноскопии органической патологии в сигмовидной кишке не было выявлено.

УЗИ органов брюшной полости, почек: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, контурная деформация желчного пузыря, в правой плевральной полости жидкость толщиной 17 мм.

Заключительный клинический диагноз. Болезнь Кастлемана, плазмоклеточный вариант с системными симптомами, нетяжёлое течение, ассоциированная с прогрессирующим системным склерозом — системной склеродермией подострого течения, высокой активности с поражением сосудов (синдром Рейно), кожи

(склередема, маскообразность лица), лёгких (легочная артериальная гипертензия, двусторонний базальный плевропневмофиброз, правосторонний гидроторакс), сердца (кардиомиопатия). Экстранодальное поражение (образование в стенке сигмовидной кишки)? Иммунологическая активность по ANA. Хроническая инфекция вируса Эпштейна-Барр вне активации.

Назначен преднизолон (35 мг/сут) в сочетании с циклофосфаном 400 мг (с последующим увеличением дозы до 600 мг) каждые 2 недели, а также пентоксифиллин по 600 мг/сут курсами, силденафил в дозе 25 мг трижды в день, симптоматические средства при суставных болях.

Уже через неделю лечения уменьшился болевой суставно-мышечный синдром, температура снизилась до уровня низкого субфебрилитета. Через 3 месяца исчезли конституциональные симптомы, уменьшились одышка и клинические проявления синдрома Рейно, нормализовались размеры доступных пальпации лимфоузлов; СДЛА снизилось с 66 до 54 мм рт. ст. Динамика КТ показала нормализацию размеров лимфатических узлов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства; кранио-каудальный размер селезёнки уменьшился со 164 до 140 мм, толщина и контур стенки сигмовидной кишки нормализовались.

Обсуждение

Приведен случай довольно редко встречающегося заболевания — болезни Кастлемана и ещё более редкая (по нашим данным, ранее не описанная) его форма, сочетающаяся с патологией из группы системных поражений соединительной ткани — склеродермией.

Системная склеродермия, как и другие системные ревматические болезни, может выступать в качестве клинической «маски» целого ряда патологических процессов, скрывая за собой метаболические нарушения, эндокринопатии (порфирию, фенилкетонурию, болезнь Вильсона, синдромы Вернера, Шихана, прогерия, гипотиреоз), а также группу опухолевых болезней — солидных опухолей, хронических лейкозов, лимфопролиферативных процессов [21], манифестирующих в разные сроки развёрнутой симптоматики склеродермии.

В приведенном клиническом случае патология лимфоидных органов наблюдалась за 5-6 лет до развёрнутой картины заболевания в виде увеличенных узлов в области шеи и периферического узлового образования левого лёгкого, рассматриваемых на том этапе как проявление возможного туберкулёзного процесса.

Симптомы склеродермии (синдром Рейно, к которому позже присоединились гипомимия, заострённый нос, склередема) стали возникать у Ф. вскоре после перенесенной ангины, вызванной, возможно, ВЭБ и протекающей с гипертермией, мышечно-суставной болью, похуданием, потливостью, развитием генерализованной формы лимфаденопатии, гепато-спленомегалии,

с высоким уровнем СРБ, анемией, лейкоцитозом, гипертромбоцитозом, увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией, что при наличии клиники аутоиммунного (склеродермического) синдрома и доказанном плазмоклеточном морфологическом варианте было верифицировано как болезнь Кастлемана с системными симптомами, напоминающая мультицентрический (генерализованный) вариант БК — МБК [4, 5], который обычно требует применения глюкокортикоидов и химиотерапии [17]. Генез болезни у Ф., учитывая анти-HIV (-) и HHV-8 (-), возможно, связан с ВЭБ-инфекцией.

Были также диагностированы двусторонний базальный плевропневмофиброз, легочная гипертензия (ЛГ) с повышением давления в ЛА, увеличением диаметра легочных сосудов, недостаточностью трёхстворчатого клапана.

В целом частота встречаемости ЛГ при ССД варьирует от 9 до 65 %, развивается ЛГ по единым с другими сосудистыми нарушениями (синдромом Рейно склеродермическим почечным кризом) механизмам в результате прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов мелкого и среднего калибра на фоне эндотелиального повреждения и нарушения регуляции межклеточных взаимодействий [22, 23]. Механизм развития ЛГ, обусловленный увеличением экспрессии VEGF и синтеза плазматическими клетками лёгких λ -цепей иммуноглобулинов, продуктивным васкулитом с облитерацией (склерозом) микрососудистого русла был описан при болезни Кастлемана с POEMS-синдромом [24].

При иммунологическом обследовании установлено наличие отдельных маркеров склеродермии — антинуклеарных антител, антител к антигенам SS-A/Ro, SS-B/LA, RNP 70, Sm, RNP/Sm, центромеру B, Jo-1, превышающих норму в 5 раз, а также ревматоидного фактора.

Привлекли внимание результаты МСКТ, обнаружившие неравномерное утолщение стенок и нечёткость контуров сигмовидной кишки подозрительные на воспалительный или опухолевый процесс в её стенке. Было высказано предположение о варианте экстранодального поражения при БК. К сожалению, согласия больной на эндоскопическое или лапароскопическое исследование с биопсией получено не было. Однако факт регресса (исчезновения) этого образования в ходе лечения позволяет предположить возможность именно экстранодального образования с редкой (ранее не описанной) локализацией в стенке сигмовидной кишки.

Итак, развитие у больной с болезнью Кастлемана ряда специфических клинических проявлений системной склеродермии: уплотнения кожи в области кистей, лба с формированием гипомимии, заострённого носа, иммунологических сдвигов в виде антинуклеарных антител и ревматоидного фактора, наличия синдрома Рейно и формирования легочной гипертензии позволили диагностировать псевдосклеродермический паранеопластический синдром — ассоциированную форму поражения при безусловной ведущей роли БК

как лимфопролиферативного процесса с активным, прогрессирующим течением (прогностически в ряде случаев злокачественного), хотя последний факт для формирования паранеопластического синдрома вовсе не обязателен.

Заключение

Представленное наблюдение плазмоклеточного варианта болезни Кастлемана, с выраженными системными симптомами, представляет интерес не только редкостью патологии, но и особенностями клинических проявлений, включающих паранеопластический псевдосклеродермический клинко-иммунологический синдром, который ранее в контексте БК описан не был, синдром Рейно, выраженную легочную гипертензию и предполагаемый (не доказанный морфологически) вариант экстранодального поражения с ранее также ненаблюдаемой его локализацией в стенке сигмовидной кишки.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Ягода А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): разработка дизайна публикации, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования

Корой П.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи
Харченко Д.П.: ведение пациента, сбор анамнеза, коррекция рукописи, обзор публикаций по теме статьи

Бондаренко Е.В.: ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи

Author Contribution:

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

Yagoda A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): publication design, article writing, review of research publications, case management

Koroy P.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

Kharchenko D.P.: case management, history taking, manuscript correction, review of publications on the topic of the article

Bondarenko E.V.: case management, review of publications on the topic of the article

Список литературы / References:

- O'Shea J.J., Murray P.J. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity*. 2008; 28(4):477-487. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.002
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev.* 2007; 21(6): 285-299. doi: 10.1016/j.blre.2007.07.004
- Keller A.R., Hochholzer L., Castleman B. Hyaline-vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*. 1972; 29(3): 670-683. doi: 10.1002/1097-0142(197203)29:3

4. Меликян А.Л., Егорова Е.К. Болезнь Кастлемана (обзор литературы). Онкогематология. 2016; 11(2): 8-20. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-08-20 Melikyan A.L., Egorova E.K. Castleman disease (literature review). Oncohematology. 2016; 11(2): 8-20. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-08-20. [In Russian]
5. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Павловская А.И. и др. Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана. Терапевтический архив. 2020; 92 (5): 78-84. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000440 Vasilyev V.I., Palshina S.G., Pavlovskaya A.I. et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease. Therapeutic archive. 2020; 92 (5): 78-84. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000440. [In Russian]
6. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. Semin Diagn Pathol. 1988; 5(4): 346-364. PMID: 2464187
7. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Ковригина А.М. и др. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана. Терапевтический архив. 2015; 87(7): 64-71. doi: 10.17116/terarkh201587764-71 Melikyan A.L., Egorova E.K., Kovrigina A.M. et al. Clinical and morphological features of different types of Castleman's disease. Therapeutic archives. 2015; 87(7): 64-71. doi: 10.17116/terarkh201587764-71. [In Russian]
8. Wang Hao-Wey, Pittaluga S., Jaffe E.S. Multicentric Castleman's disease: Where are we now? Semin Diagn Pathol. 2016; 33: 294-306. doi: 10.1053/j.semdp.2016.05.006
9. Liu A.Y., Nabel C.S., Finkelman B.S. et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. Lancet Hematol. 2016; 3(4): e163-e175. doi: 10.1016/s2352-3026(16)00006-5
10. Ko S.F., Hsieh M.J., Ng S.H. et al. Imaging spectrum of Castleman's disease. Am J Roentgenol. 2004; 182(3): 769-775. doi: 10.2214/ajr.182.3.1820769
11. Reddy M.P., Graham M.M. FDG positron emission tomographic imaging of thoracic Castleman's disease. Clin Nucl Med. 2003; 28(4): 325-326. doi: 10.1097/01.RLU.0000057615.73933.2F
12. Grimm K.E., Barry T.S., Chizhevsky V. et al. Histopathological findings in 29 lymph node biopsies with increased IgG4 plasma cells. Modern Pathol. 2012; 25: 480-491. doi: 10.1038/modpathol.2011.177
13. Sato Y., Kojima M., Takata K. et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. J Clin Pathol. 2010; 63: 1084-1089. doi: 10.1136/jcp.2010.082958
14. Kaplan L.D. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 103-108. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.103
15. Haque S., van Kirk R. Three patients with both Hodgkin's lymphoma and Castleman's disease: Clinicopathologic correlations and lack of association with HHV-8. Indian J Med Paediatr Oncol. 2009; 30(2): 76-79. doi: 10.4103/0971-5851.60052
16. Nishimoto N., Kishimoto T., Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 2000; 59(suppl 1): 121-127. doi: 10.1136/ard.59.suppl_1.i21
17. Наср М.Р., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов. Пер с англ. под ред. Ю.А. Криволапова. М.: Практическая медицина. 2020; 224 с. Nasr M.R., Perry A.M., Scrubik P. Lymph Nodes Pathology of for Clinicians. Edited by Yu.A. Krivolapov. M.: Practical Medicine. 2020; 224 p. [In Russian]
18. Simko R., Nagy K., Lombay B. et al. Multicentric Castleman disease and systemic lupus erythematosus phenotype in a boy with Klinefelter syndrome: long-term disease stabilization with interferon therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2000; 22(2): 180-183. doi: 10.1097/00043426-200003000-00021
19. Greiner T., Armitage J.O., Gross T.G. Atypical lymphoproliferative disease. Hematology. 2000; 1: 133-154. doi: 10.1182/asheducation-2000.1.133
20. Широкова И.Е., Лисицына Т.А., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Системная красная волчанка или болезнь Кастлемана? Трудности диагностики (описание случая и обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2002; 40 (3): 54-61. doi: 10.14412/1995-4484-2002-1220 Shirokova I.E., Lisiezina T.A., Rudenska-Lopovok S.G. Systemic lupus erythematosus or Kastleman's disease difficulties of diagnosis (case report and review of literature). Rheumatology Science and Practice. 2002; 40(3): 54-61. doi: 10.14412/1995-4484-2002-1220 [In Russian]
21. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. РАМН. М.: Медицина. 1993; 270 с. Guseva N.G. Systemic scleroderma and pseudosclerodermic syndromes. RAMS. M.: Medicine. 1993; 270 p. [In Russian]
22. Легочная гипертензия / Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика. 2015; 928 с. Pulmonary hypertension / Edited by I.E. Chazova, T.V. Martynyuk. M.: Praktika. 2015; 928 p. [In Russian]
23. Mathai S.P., Hassoun P.M. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Heart Fail Clin. 2012; 8(3): 413-425. doi: 10.1016/j.hfc.212.04.001
24. Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Потапенко В.Г. и др. Болезнь Кастлемана, РОЕМС-синдром и продуктивный васкулит микрососудистого русла в различных тканях. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39(1): 119-124. doi: 10.15372/SSMJ20190117 Mikhailov A.M., Bessmeltsev S.S., Potapenko V.G. et al. The Castleman disease, POEMS-syndrome and productive vasculitis in microvascular network of different tissues. Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2019; 39(1): 119-124. doi: 10.15372/SSMJ20190117 [In Russian]



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-392-400

УДК: 616.61-007.21-06:[616.686-006.25+616.684-008.3]-073.75

EDN: ZNIQU



Д.А. Кушнерова¹, В.С. Тихонова², И.А. Блохин³,
А.П. Гончар^{*3,4}

¹ — ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ — ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», Москва, Россия

⁴ — ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ», Москва, Россия

СИНДРОМ ЦИННЕРА: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

D.A. Kushnerova¹, V.S. Tikhonova², I.A. Blokhin³,
A.P. Gonchar^{*3,4}

¹ — Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

² — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

³ — Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care department, Moscow, Russia

⁴ — City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Department Health, Moscow, Russia

Zinner Syndrome: Case Series and Literature Review

Резюме

Синдром Циннера — редкая врожденная аномалия развития мезонефрального протока, характеризующаяся триадой признаков: наличием кист семенных пузырьков, ипсилатеральным почечным агенезом и обструкцией эякуляционных протоков, приводящая к тяжелому осложнению — олигозооспермии/азоспермии, что в последующем может вызвать бесплодие. Широкое использование методов медицинской визуализации способствует увеличению частоты обнаружения этих изменений, в свою очередь именно магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее эффективным методом для постановки диагноза. **Цель исследования:** оптимизация маршрутизации пациентов с синдромом Циннера, а также минимизация риска постановки ошибочного диагноза или пропуска патологии, с помощью обобщения результатов методов визуализации. **Материалы и методы:** Приведены 2 клинических случая синдрома Циннера: осложнённого течения у 25-летнего пациента, а также случайно выявленного у пациента 27 лет. Пациентам было выполнено комплексное диагностическое исследование, включающее: ультразвуковую диагностику (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магниторезонансную томографию (МРТ). Полученные результаты были проанализированы в соответствии с данными литературных источников. **Результаты:** В большинстве случаев синдром Циннера является случайной находкой при обследовании пациентов. Точность диагностической оценки на основании данных методов визуализации и верная тактика маршрутизации, позволила своевременно поставить верный диагноз и принять правильное решение о дальнейшей тактике лечения. **Заключение:** Синдром Циннера является редким заболеванием и зачастую устанавливается на основании данных методов визуализации. Врачу-рентгенологу и врачу клинической практики необходимо знать о диагностических критериях данного синдрома, с целью успешной диагностики и определения оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: Синдром Циннера, компьютерная томография, магниторезонансная томография, обзор литературы

Конфликт интересов

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

*Контакты: Анна Павловна Гончар, e-mail: anne.gonchar@gmail.com

*Contacts: Anna Pavlovna Gonchar, e-mail: anne.gonchar@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-654>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.02.2023 г.

Принята к публикации 10.10.2023 г.

Для цитирования: Кушнерова Д.А., Тихонова В.С., Блохин И.А. и др. СИНДРОМ ЦИННЕРА: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 392-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-392-400. EDN: ZNIIQU

Abstract

Zinner syndrome is a rare congenital anomaly of the mesonephric duct, characterized by a triad of symptoms: seminal vesicle cysts, ipsilateral renal agenesis and ejaculatory duct obstruction. This leads to a severe complication — oligozoospermia/azospermia, which can subsequently cause infertility. The widespread use of medical imaging increases the probability of incidental detection. Namely, magnetic resonance imaging (MRI) is the imaging modality of choice for making a diagnosis. **Study purpose:** to optimize patient routing in Zinner syndrome, as well as to minimize the risk of misdiagnosis or missed pathology, by providing strong and weak points for each modality. **Materials and methods:** we present two clinical cases of Zinner syndrome. The first one is a complicated course in a 25-year-old patient, and the second one is accidentally discovered in a 27-year-old patient. The patients underwent a comprehensive diagnostic panel, including: ultrasound (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI). The results obtained were analyzed in the light of available literature data. **Results:** in most cases, Zinner syndrome is an incidental finding during. The diagnosis based on these imaging methods and the correct patient routing allowed us to make a timely and correct diagnosis, followed by decisions on further treatment tactics. **Conclusion:** Zinner syndrome is a rare disease and is often diagnosed based on imaging findings only. A radiologist and clinician need to know about the diagnostic criteria for this syndrome in order to successfully diagnose and determine the optimal treatment tactics.

Key words: Zinner's syndrome, CT scan, magnetic resonance imaging, literature review

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.02.2023

Accepted for publication on 10.10.2023

For citation: Kushnerova D.A., Tikhonova V.S., Blokhin I.A. et al. Zinner syndrome: case series and literature review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 392-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-392-400. EDN: ZNIIQU

Введение

Синдром Циннера — крайне редкая урологическая аномалия развития у мужчин, характеризующаяся образованием семенных везикулярных кист, ипсилатеральным почечным агенезом и обструкцией эякуляционных протоков. Впервые заболевание было описано в 1914г. А. Циннером [1]. Синдром Циннера встречается достаточно редко, поэтому в литературе приводятся описания единичных наблюдений [1, 10]. В настоящее время зарегистрировано около 300 случаев данного заболевания [2].

Данный синдром зачастую имеет бессимптомное течение, но по мере увеличения размеров кист, а также в зависимости от функционального статуса контралатеральной почки и репродуктивной активности пациента, могут проявляться следующие симптомы: дизурия, частая никтурия, гематурия, боль в промежности и болезненная эякуляция, возникающие из-за объемного воздействия семенных везикулярных кист [6]. Позже за счет длительной обструкции эякуляционного протока развивается олигозооспермия/ азооспермия. В связи с неоднозначностью клинической картины постановка диагноза напрямую зависит от методов визуализации [1]. В свою очередь варианты лечения зависят от тяжести состояния пациента, анатомии мочевого тракта и вопроса сохранения репродуктивной функции.

В статье представлены два клинических случая, где данные результатов МРТ исследования послужили основой для постановки верного диагноза, и вследствие этого — выбора правильной тактики лечения.

Цель представленного обзора — обобщение результатов визуализации изменений при синдроме Циннера для привлечения внимания урологов и рентгенологов к данной аномалии с целью минимизации риска постановки ошибочного диагноза или пропуска патологии, а также оптимизации маршрутизации таких пациентов.

Материалы и методы: Приведены 2 клинических случая синдрома Циннера: осложнённого течения у 25-летнего пациента, а также случайно выявленного у пациента 27 лет. Пациентам было выполнено комплексное диагностическое исследование, включающее: ультразвуковую диагностику (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магниторезонансную томографию (МРТ).

Методология поиска источников

В статье представлен обзор публикаций за последние 5 лет. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, РИНЦ. Поиск зарубежных публикаций был проведен по ключевым словам «Zinner's syndrome», «CT scan», «magnetic resonance imaging», «literature review».

Клинический случай № 1

Пациент К., 25 лет, поступил в урологическое отделение с жалобами на повторяющиеся эпизоды тянущих болей в области промежности; повышение температуры тела до 37,8°C. Из данных анамнеза известно, что с 2017 года пациент предъявлял жалобы на тянущие боли в области малого таза с иррадиацией в правую ногу, в связи с чем в тот период было выполнено УЗИ органов брюшной полости и полости малого таза и вынесено заключение: аплазия правой почки, варикозное расширение вен полости малого таза.

При сохранении вышеописанных жалоб в 2018 году пациента направили на МРТ поясничного отдела позвоночника, где на границе исследования на уровне малого таза справа визуализировалось овальное кистозное образование, с наличием тубулярных структур. По согласованию с пациентом в этот же день была проведена МРТ органов малого таза для уточнения вышеуказанных изменений. По результатам МРТ в области малого таза справа, кнаружи от мочевого пузыря и прямой кишки определялось кистозное образование овальной формы, размерами до 34x30x35мм, переходящее в клубок тубулярных структур диаметром до 8мм с густым содержимым в просвете, с признаками обструкции семенных пузырьков справа. При пересмотре коронарных T2-взвешенных изображений поясничного отдела позвоночника был подтвержден диагноз аплазии правой почки и выставлено заключение: синдром Циннера (киста семенных пузырьков, обструкция семенных пузырьков, аплазия правой почки).

Учитывая влияние данного синдрома на состояние репродуктивной функции, пациенту было предложено провести спермограмму, где отмечалось некоторое повышение показателей лейкоцитов 1 200 000 кл/мл (норма <1 000 000 кл/мл); 35 % активно- и малоподвижных сперматозоидов (норма ≥ 32 %).

До февраля 2020 года пациент находился на динамическом наблюдении (УЗИ; МСКТ; МРТ) под контролем уролога по месту жительства. По результатам КТ мочевыделительной системы было диагностировано увеличение в размере кистозных перипростатических масс относительно первично выполненной МРТ.

С февраля 2020 года у пациента возобновились периодически возникающие боли в промежности

и паховой области с иррадиацией в мошонку, длительностью до 1 недели. В январе 2022 года появились жалобы на острую боль после эякуляции в проекции правого семенного канатика, с эпизодами повышения температуры тела до 37,8°C, в связи с чем пациент был госпитализирован в урологическое отделение для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.

При физикальном обследовании: простата увеличена в размерах, симметричная, с четкими контурами, тугоэластичной консистенции, безболезненная при пальпации. При лабораторном исследовании крови (клинический и биохимический анализ) данных за отклонения от нормы не было получено. По результатам спермограммы была выявлена гипоспермия.

При контрольной МРТ органов малого таза отмечалась отрицательная динамика в виде осложненной кисты семенных пузырьков: увеличение размеров кисты семенных пузырьков справа с изменением внутриспросветного содержимого до неоднородного на T2-взвешенных изображениях и слабогиперинтенсивного на T1-взвешенных изображениях, с признаками

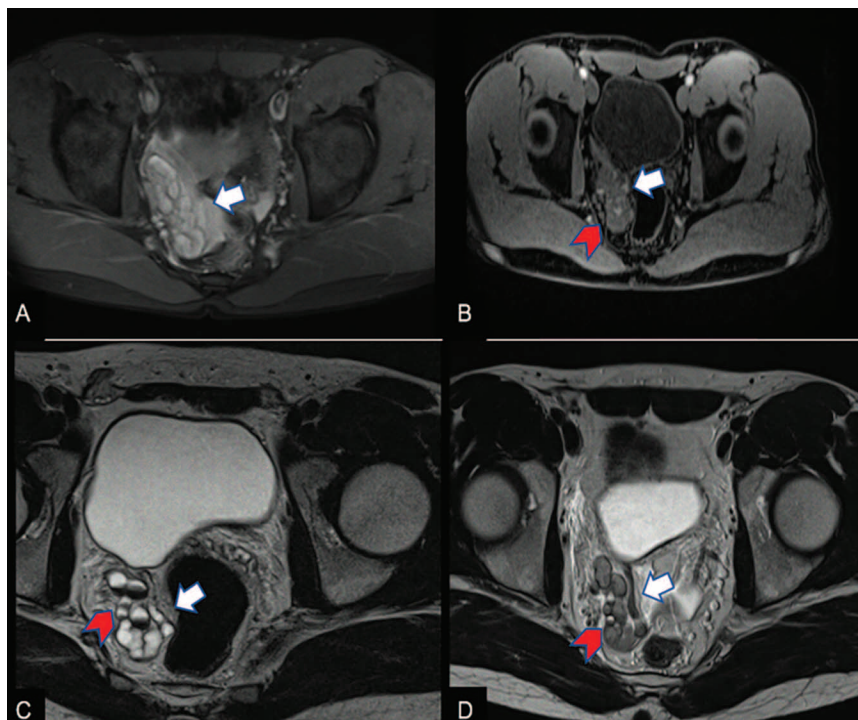


Рисунок 1. (А, В) Аксиальное T1 и T1 FS МРТ: кистозное расширение извитых семенных пузырьков справа (белая стрелка), со слабогиперинтенсивным сигналом на T1-ВИ, с формированием уровней (красная стрелка). (С, D) Аксиальное изотропное T2 и стандартное T2-ВИ МРТ: картина расширенных извитых семенных пузырьков справа (белая стрелка) в виде гипоинтенсивных на T2-ВИ изменений внутриспросветного содержимого с формированием уровней (красная стрелка)

Figure 1. (A, B) Axial T1 and T1 FS MRI: cystic dilatation of tortuous seminal vesicles on the right (white arrow), with a weakly hyperintense signal on T1-weighted images, and fluid levels (red arrow). (C, D) Axial isotropic T2 and routine T2 MRI: dilated tortuous seminal vesicles on the right (white arrow), in the form of T2 hypointense intraluminal content changes with fluid levels (red arrow)

ограничения диффузии и формированием уровня границы сред; также определялись признаки изменения сигнальных характеристик прилежащих расширенных извитых семенных пузырьков справа в виде слабогиперинтенсивных на T1- и гипоинтенсивных на T2- изменений внутриспросветного содержимого с формированием уровней; появление однородного выпота в полости малого таза (Рис.1). Выявленные изменения

внутрипросветного содержимого кист по данным МРТ дифференцировали между гнойным и геморрагическим содержимым (Рис. 2).

Пациенту была проведена консервативная терапия с положительной динамикой в виде снижения болевых ощущений и нормализации температуры тела.

С учетом лабораторных и инструментальных данных, было принято решение о выполнении лапароскопической везикулэктомии справа,

удалении образования брюшной полости. Интраоперационный лапароскопический осмотр подтвердил диагноз, предполагаемый при МРТ. Послеоперационный период протекал без особенностей, была проведена антибактериальная, противовоспалительная, инфузионная, гемостатическая терапия.

При контрольном УЗИ патологических образований в брюшной полости и малом тазу не выявлено.

По данным гистологического исследования операционного материала: убедительных данных за гнойное содержимое не получено, в просвете расширенных семенных пузырьков справа определялись муковисцидозные массы с геморрагическим компонентом, что подтвердило один из предполагаемых характеров кистозного содержимого при проведении МРТ органов малого таза.

По совокупности данных инструментального и гистологического исследования был выставлен диагноз: синдром Циннера, воспалительная болезнь семенного пузырька.

Клинический случай № 2

Пациент А., 27 лет, был направлен в медицинское учреждение для проведения МРТ малого таза в связи с жалобами на боли в области мошонки после полученной травмы во время спортивных соревнований. Со стороны мочеполовой системы жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что в детском возрасте был поставлен диагноз — агенезия правой почки.

При осмотре было выявлено повреждение мягких тканей мошонки. Показатели спермограммы, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, общего и свободного тестостерона

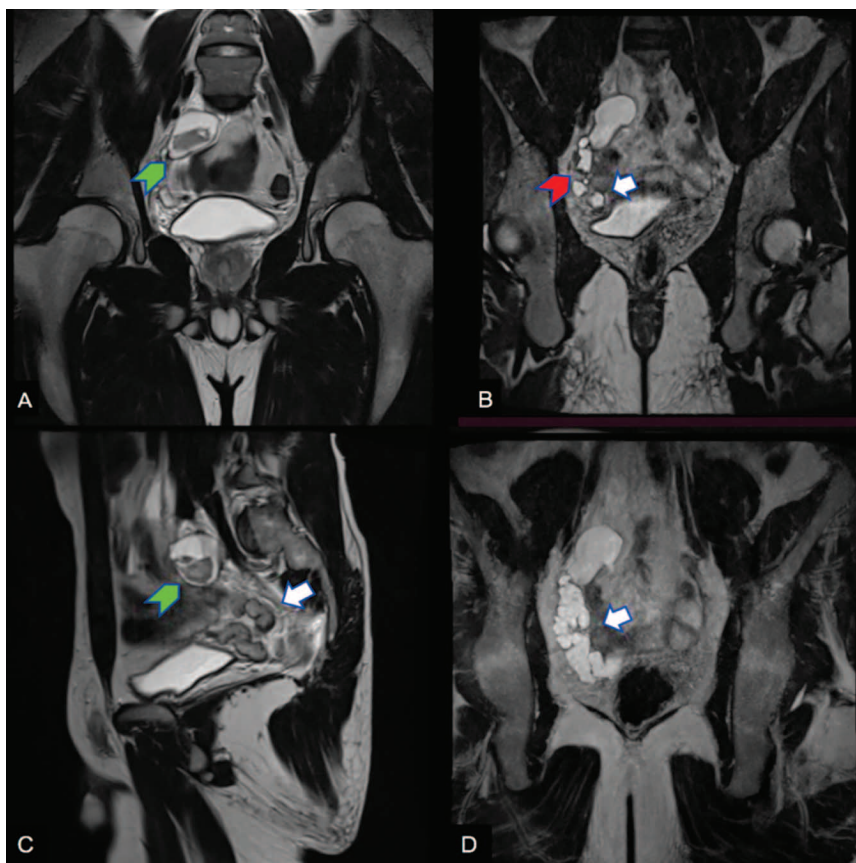


Рисунок 2. (А, В, D) Коронарные T2-ВИ и T2-ВИ МРТ в режиме МР: кистозное расширение извитых семенных пузырьков справа (белая стрелка), в виде гипоинтенсивных на T2-ВИ изменений внутриспросветного содержимого с формированием уровней (красная стрелка). Увеличение размеров кисты семенных пузырьков справа с изменением внутриспросветного содержимого до неоднородного на T2-ВИ с формированием уровня (зеленая стрелка), указывают на необходимость проведения дифференциальной диагностики между гнойным и геморрагическим (С) Сагиттальное изотропное T2-ВИ МРТ: кистозное расширение извитых семенных пузырьков справа (белая стрелка), неоднородное внутриспросветное содержимое в увеличенных в размерах семенных пузырьках справа (зеленая стрелка)

Figure 2. (A, B, D) Coronal T2 and T2 MIP MRI: cystic dilatation of tortuous seminal vesicles on the right (white arrow), in the form of T2 hypointense intraluminal changes with fluid levels (red arrow). An increase in the size of the seminal vesicle cyst on the right with a change in the intraluminal contents to heterogeneous on T2 with fluid level (green arrow), indicating possible differential diagnosis between purulent and hemorrhagic (C) Sagittal isotropic T2 MRI: cystic expansion of convoluted seminal vesicles on the right (white arrow), heterogeneous intraluminal contents in enlarged seminal vesicles on the right (green arrow)

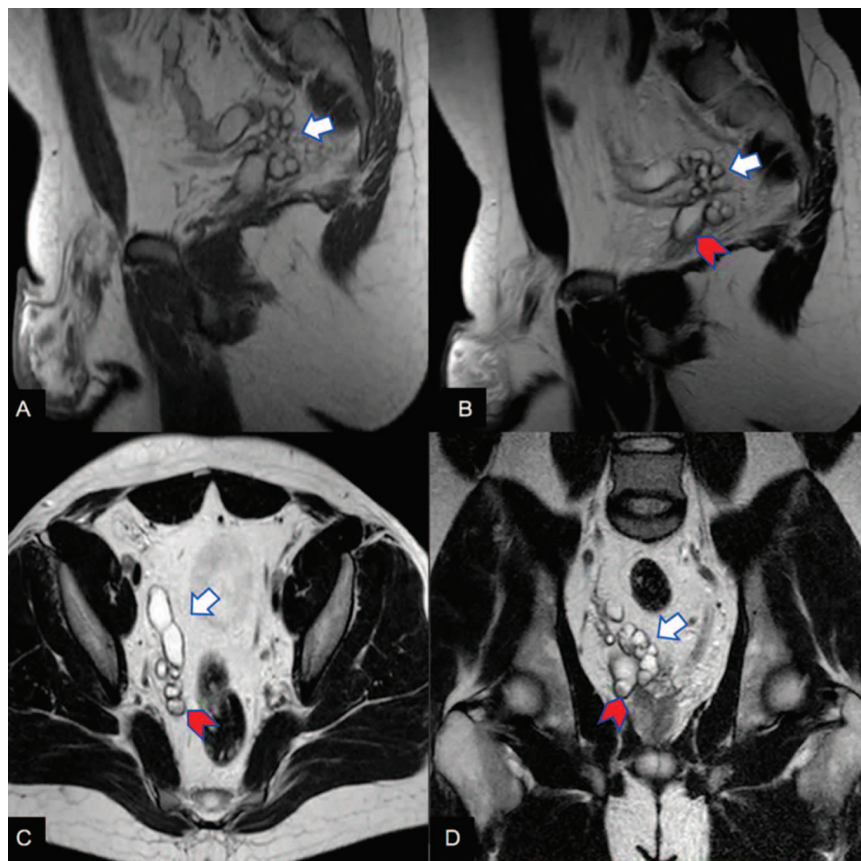


Рисунок 3. (A) Сагиттальная МРТ T1-ВИ: кистозное расширение правых семенных пузырьков (белая стрелка), с гиперинтенсивным сигналом на T1-ВИ, что указывает на высокое содержание белкового компонента. (B, C, D) Сагиттальные, аксиальные, коронарные срезы T2-ВИ МРТ: множественная кистозная дилатация правых семенных пузырьков (белая стрелка), с наличием уровней жидкости в некоторых из них (красная стрелка), расположенных близко друг к другу, распространяющаяся каудально в семенной канатик

Figure 3. (A) Sagittal T1 MRI: cystic dilatation of the right seminal vesicles (white arrow), with hyperintense signal on T1, indicating proteinaceous component. (B, C, D) Sagittal, axial, coronal T2 MRI: cystic dilatation of the right seminal vesicles (white arrow), with fluid levels in some of them (red arrow) located close to each other, extending caudally into the spermatic cord

без изменений. С целью лучшей визуализации органов малого таза пациенту была выполнена МРТ, где, помимо повреждения тканей мошонки травматического характера, была выявлена кистозная дилатация семенных пузырьков справа, при этом отмечалась высокая интенсивность сигнала в семенных пузырьках справа на T1-ВИ, более вероятно, из-за высокого содержания белка ввиду стаза с наличием уровней на T2-ВИ (Рис. 3).

Выявленные данные позволили поставить диагноз: синдром Циннера. В данном случае заболевание протекало совершенно бессимптомно и диагноз был установлен случайно.

Поскольку пациент не имел клинических симптомов и не планировал в ближайшее время иметь детей, было предложено динамическое наблюдение с последующим принятием решения о дальнейшей тактике лечения.

Обсуждение

Синдром Циннера является редкой урологической патологией и устанавливается на основании триады следующих признаков: наличие семенных везикулярных кист, ипсилатеральная агенезия почки и обструкция эякуляционных протоков. Наличие данных признаков обусловлено аномалией развития Вольфа (мезонефрического) протока в период эмбрионального развития плода. В норме источником развития органов мочеполовой системы служит промежуточная мезодерма, которая в период эмбрионального развития дифференцируется на 3 отдела: пронефрос, мезонефрос и метанефрос. Вскоре пронефрос полностью регрессирует, а мезонефрос разделяется на мезонефральные трубочки и мезонефральные протоки (основные источники половых органов). Трубочки некоторое время выполняют функцию почки, затем подвергаются обратному развитию. Мезонефральный проток формируется путем слияния сегментарных протоков Вольфа тела и выводных протоков предпочки (пронефроса), открывающихся в клоаку [4]. Мезонефрос и мезонефральные протоки образуют примитивный почечный корпус. От дорсальной стенки Вольфа протока, в том месте, где он впадает в клоаку, образуется выпячивание (мочеточниковый зачаток) [1].

На 2 месяце эмбриогенеза происходит формирование метанефроса (основной источник окончательной почки), который в свою очередь имеет двойное происхождение: из метанефральной бластемы и дистальной части мезонефрального протока. На 5-6 неделе эмбрионального развития идет формирование мочеточникового выроста, который соединяясь с метанефрасом, дает начало формированию чашечно-лоханочной системы почки, а после прорастая в метанефральную бластему стимулирует развитие почки.

Недоразвитие дистальной части мезонефрального протока, а также отсутствие мочеточникового выроста, приводит к односторонней агенезии/дисгенезии почки и атрезии эякуляционного (семявыносящего) протока. Недостаточность дренажной функции вызывает муковисцидозное расширение семенных пузырьков [1].

Однако несмотря на понимание аспектов эмбриогенеза, наследственность и генетические механизмы

синдрома Циннера остаются малоизученными. В отдельных случаях можно говорить о наличии генетической предрасположенности к развитию этого заболевания. Так, в исследовании Pinhas et al. представлены данные о наличии врожденной урологической аномалии у монозиготных близнецов, имевших полигенетические факторы риска [15]. В исследовании Gabrielle et al. показана роль вариантов гена WNT9B в развитии семейных случаев билатеральной агенезии/гипоплазии почек и аномалии репродуктивного тракта [16], что не было подтверждено ни в одном из наших клинических случаев. Таким образом, синдром Циннера, вероятно,

может быть обусловлен множеством генетических факторов и дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение других генов и молекулярных механизмов, связанных с его возникновением.

Учитывая статистические данные, приведенные в литературе, данный синдром чаще всего характеризуется бессимптомным течением [1], что было подтверждено в обоих наших клинических случаях, однако по мере увеличения в размере кистозных масс отмечается появление клинически выраженной симптоматики, что также наблюдалось в первом случае [6]. Кроме того, длительное объемное воздействие расширенных

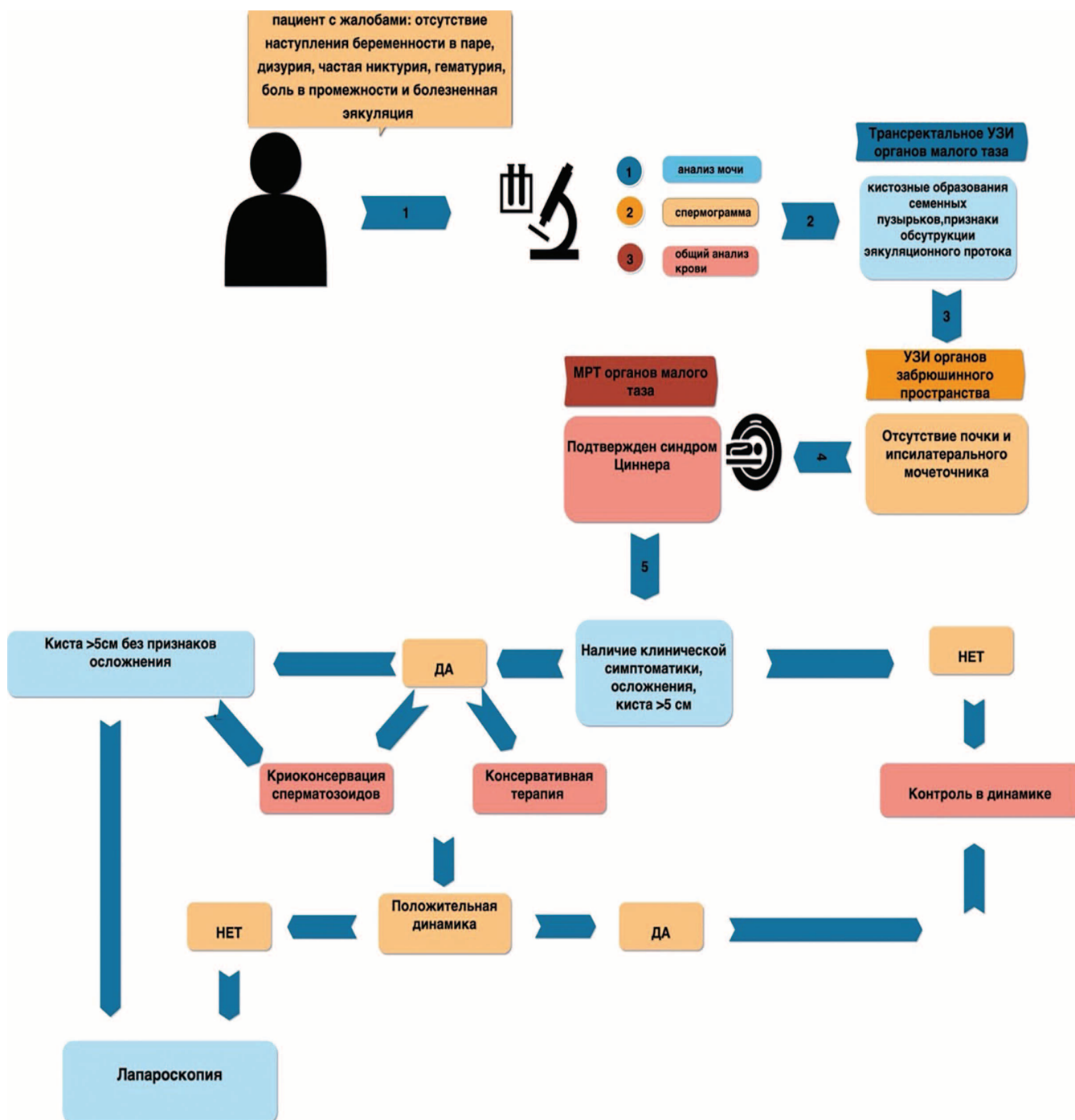


Рисунок 4. Схема маршрутизации пациентов синдромом Циннера.

семенных везикулярных кист на эякуляционный проток может привести к развитию обструктивной гипо-, азооспермии, что наблюдалось в одном из представленных нами исследований [10, 13]. Также в некоторых случаях может быть выявлена гематоспермия [14]. Учитывая влияние данного синдрома на состояние репродуктивной функции, пациентам выполнялись

лабораторные исследования, где в одном из приведенных клинических случаев не были выявлены отклонения от нормы. Однако, как и в первом представленном случае, в некоторых литературных источниках имеются данные о наличии у таких пациентов отклонений в спермограмме [10]. Принимая во внимание, что синдром Циннера зачастую протекает бессимптомно,

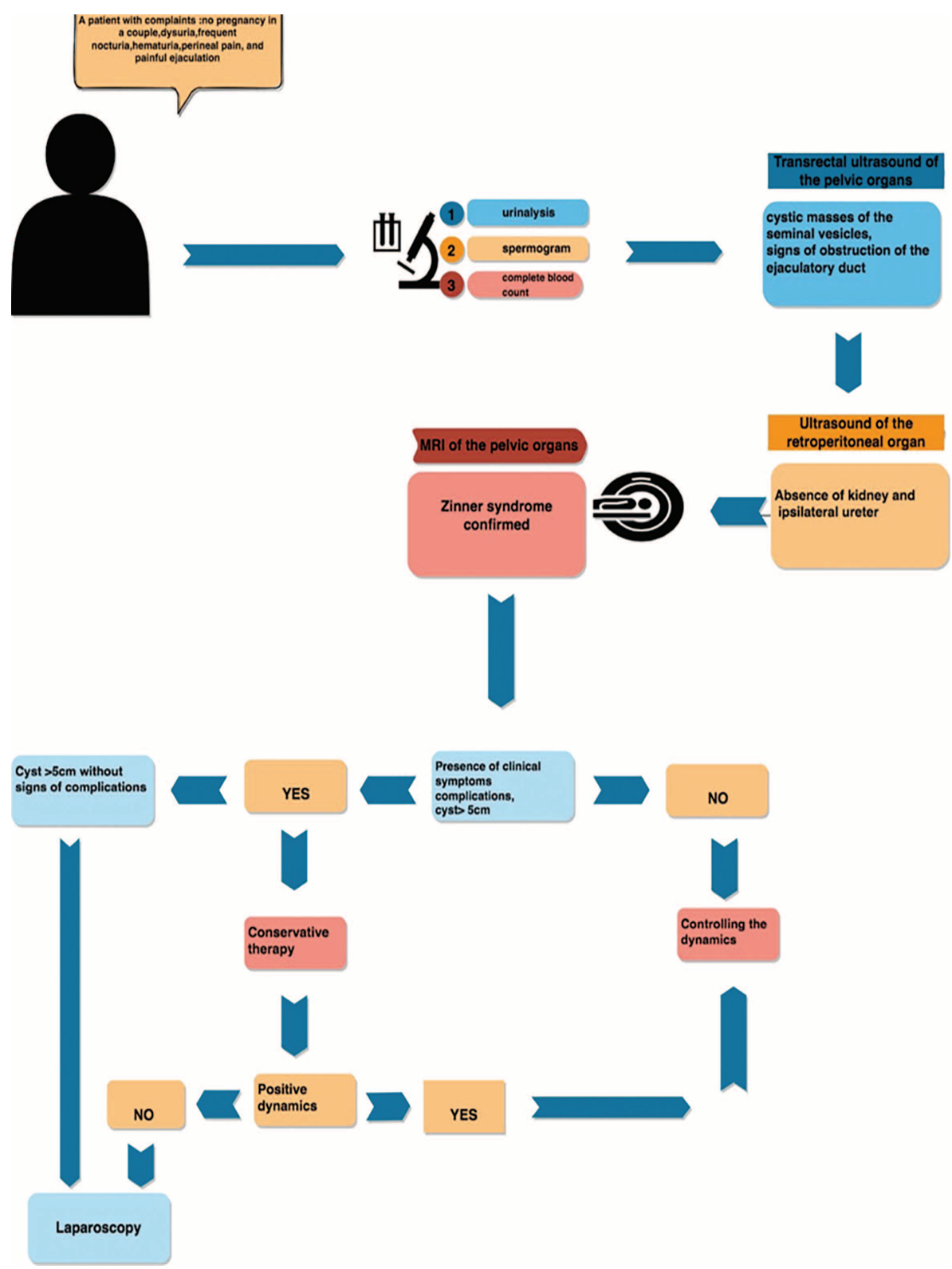


Figure 4. Routing scheme for patients with Zinner syndrome.

диагноз во многих случаях ставится на основании результатов инструментальной диагностики и часто является случайной находкой, что было подтверждено в обоих приведенных случаях.

В литературе приведены диагностические критерии постановки данного диагноза: первичным методом исследования является трансректальное УЗИ, поскольку оно является недорогим и наиболее доступным исследованием, а также не связано с лучевой нагрузкой [1, 5, 7, 8]. Целью исследования является первичная оценка семенных везикулярных кист, которые визуализируются в виде анэхогенных кистозных образований с наличием содержимого в полости кисты, с достаточно толстыми, неровными стенками, некоторые из которых могут включать в свою структуру кальцинаты [1]. Также при помощи УЗИ можно установить признаки обструкции эякуляционного протока. В некоторых случаях, кисты семенных пузырьков могут быть изо- или гиперэхогенными за счет белкового содержимого в везикулах, как и у нашего второго пациента.

При КТ данная аномалия развития диагностируется на основании следующих признаков: инсилатеральная агенезия почки, кистозное расширение семенных пузырьков с измененным содержимым в некоторых из них [7, 8]. КТ позволяет оценить взаиморасположение выявленных изменений к близлежащему органу, дать информацию о возможных осложнениях.

Методом выбора в исследовании пациентов с синдромом Циннера является МРТ [2, 7]. При помощи МРТ можно с высокой точностью визуализировать анатомию мужских половых путей, дать четкую оценку семенных пузырьков и аномалии мезентерального протока, а также провести точную дифференциальную диагностику семенных везикулярных кист от других кистозных масс малого таза. Обладая высокой чувствительностью, МРТ позволяет разграничить предстательные и семенные пузырьки и дать точное подтверждение, что кистозные перипростатические структуры действительно находятся в пределах семенных пузырьков [5]. Характерное перипростатическое расположение позволяет точно идентифицировать семенные кистозные везикулы, которые имеют гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ и гиперинтенсивный на T2-ВИ, но наличие белкового, гнойного или геморрагического материала может увеличивать интенсивность на T1-ВИ точно так же, как и в обоих наших случаях [5, 9].

Одно из преимуществ использования МРТ при диагностике данного заболевания состоит в том, что МР-визуализация демонстрирует анатомическое отношение органов малого таза и может идентифицировать мочеточник. В исследованиях Valerio Di Paola et al. приведены данные о сочетании синдрома Циннера с другими аномалиями, такими как эктопия мочеточника, наличие остатков мочеточника, что не подтвердилось в наших клинических наблюдениях [9].

Несмотря на то, что предпочтение в визуализации данной патологии отдается МРТ, первичным методом диагностики является УЗИ органов брюшной полости, а также трансректальное УЗИ, так как считается более доступным методом исследования [9].

В одном из клинических случаев были представлено осложненное течение синдрома Циннера, что достаточно редко встречается в литературе [15]. Другим достаточно редким осложнением является рецидивирующий эпидидимит [12].

Тактика лечения синдрома Циннера зависит от клинического течения и изменений в ходе динамического наблюдения (Рис. 4). При бессимптомном течении данный диагноз ведется консервативно с динамическим контролем. Тем не менее в литературе описываются несколько клинических случаев, когда пациентам проводили малоинвазивную трансректальную аспирацию кистозного содержимого. Несмотря на малоинвазивность выполнения данной процедуры, имеется высокий риск повторного увеличения кисты, а также ее инфицирования [11]. Таким образом, полноценное хирургическое вмешательство и криоконсервация сперматозоидов являются наиболее эффективными методами лечения [12].

У пациентов с наличием клинической симптоматики или кист размерами более 5 см, вызывающих риск развития обтурационной азооспермии, а также при наличии осложнений, как у нашего первого пациента, и отсутствия эффекта консервативной терапии, необходимо подбирать хирургический метод лечения: на сегодняшний день этим методом является лапароскопическая везикулэктомия [1, 9, 10].

Одним из наиболее технологичных методов лечения является робот-ассистированная лапароскопия. Использование данного метода в совокупности с трехмерной визуализацией до вмешательства позволяет проводить более качественную подготовку к операции, а также обеспечивает более короткий период раннего послеоперационного восстановления [11]. Тем не менее данный метод имеет свои ограничения в виде низкой доступности относительно классической лапароскопии.

Учитывая наличие потенциальной угрозы нарушения репродуктивной функции у пациентов с обструкцией семенных путей и секреторным повреждением на фоне длительного нарушения оттока спермы, крайне важной стратегией для сохранения фертильного потенциала является криоконсервация сперматозоидов [17].

Заключение

Аномалии развития мочеполовой системы часто не рассматриваются врачами в случаях, когда пациенты имеют неоднозначные клинические симптомы со стороны мочевыводящих путей. Клиницистам необходимо знать о диагностических критериях синдрома Циннера с целью успешной диагностики и определения оптимальной тактики лечения при случайном обнаружении симптомов данной аномалии развития.

Учитывая то, что синдром Циннера является редким заболеванием, зачастую устанавливается на основании данных методов визуализации, и, порой, может являться случайной находкой, врачу-рентгенологу необходимо понимать механизмы развития аномалий мочеполовой системы в случае выявления

ипсилатерально расположенных изменений, что поможет в точном определении патологии. На сегодняшний день основным методом визуализации данного синдрома является МРТ органов малого таза.

Основные тезисы

- Синдром Циннера состоит из триады признаков: наличие семенных везикулярных кист, ипсилатерального почечного агенеза и обструкции эякуляторных протоков.
- Синдром Циннера является редкой врожденной аномалией развития мезонефрального протока, и его следует подозревать у молодых пациентов с агенезией почек и неспецифическими тазовыми болями.
- Первой линией диагностического обследования являются данные физикального исследования и трансректального УЗИ.
- Второй линией и в это же время методом выбора считается МРТ малого таза. Визуализация с помощью МРТ позволяет подтвердить диагноз путем выявления расширения семенных пузырьков, расположенных в характерном перипростатическом пространстве.
- При помощи МРТ можно с большей точностью визуализировать анатомию мужских половых путей, а также провести точную дифференциальную диагностику семенных везикулярных кист от других кистозных образований малого таза.
- Для бессимптомных пациентов рекомендовано динамическое наблюдение с последующим консервативным лечением. Пациентам с наличием клинической симптоматики необходимо оперативное лечение, которым на сегодняшний день является лапароскопическая везикулэктомия, при возможности с роботизированным доступом.

Вклад авторов:

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

Кушнерова Д.А. (ORCID: 0000-0003-1500-2087): получение и анализ данных, написание рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

Тихонова В.С. (ORCID: 0000-0001-9782-7335): получение и анализ данных

Блохин И.А. (ORCID: 0000-0002-2681-937): получение и анализ данных

Гончар А.П. (ORCID: 0000-0001-5161-654): концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение для публикации 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

Kushnerova D.A. (ORCID: 0000-0003-1500-2087): collection and analysis of literature data, writing the manuscript, editing the manuscript

Tikhonova V.S. (ORCID: 0000-0001-9782-7335): collection and analysis of literature data **Blokhin I.A. (ORCID: 0000-0002-2681-937):** collection and analysis of literature data

Gonchar A.P. (ORCID: 0000-0001-5161-654): study conception and design, editing the manuscript

Список литературы / References:

1. Sofia F., Vitor O., Diogo R. Zinner syndrome presenting with intermittent scrotal pain in a young man. *Radiol Case Rep.* 2018 Dec; 13(6): 1224–1227. doi: 10.1016/j.radcr.2018.08.012
2. Amman Y., Hafiz M.F., Mohammed H.S., et al. Zinner Syndrome Unmasked by Workup for Renal Colic and Uncontrolled Hypertension. *Cureus.* 2020 May. 12(5): e8381. doi: 10.7759/cureus.8381
3. Moore K.L., Persaud T.V.N., Torchia M.G. The developing human. Clinically oriented embryology. 10th ed., 2016, 243–255.
4. Shibani M., Rajeev R., Umesh C.G. Zinner syndrome—a rare developmental anomaly of the mesonephric duct diagnosed on magnetic resonance imaging. *Radiol Case Rep.* 2016 Dec; 11(4): 313–317. doi: 10.1016/j.radcr.2016.04.002.
5. Ahmed I., Abdelmoughit H., Idriss Z., et al. Zinner's Syndrome: A Rare Diagnosis of Dysuria Based on Imaging. *Case Rep Urol.* 2020; 2020: 8826664. doi: 10.1155/2020/8826664
6. Djidda A., Fatima-Ezzahrae B., Mouna S., et al. Zinner Syndrome. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine.* 2021; 8(6): 002628. doi: 10.12890/2021_002628
7. Abakar D., Badi F., Sabiri M., et al. Zinner syndrome. *EJCRIM* 2021;8: doi:10.12890/2021_002628.
8. Valerio D.P., Riccardo G., Angelo T., et al. Zinner syndrome: two cases and review of the literature. *BMJ* 8 June 2021; 14(6): e243002. doi: 10.1136/bcr-2021-243002.
9. Aybike H. et al. Int J Impot. Zinner syndrome and infertility—a literature review based on clinical case. *Int J Impot Res.* 2021; 33(2): 191–195. doi: 10.1038/s41443-020-00360-0.
10. Demaeyer L., Holz S., Pamart D., et al. Robotic management of painful Zinner syndrome, case report and review of literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2020;73:61–64. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.06.078.
11. Ostrowska M., Grzešek M., Kaczyński S., et al. Zinner Syndrome—A Rare Cause of Recurrent Epididymitis and Infertility. *Clin Pract.* 2021 Dec 9; 11(4):942–946. doi: 10.3390/clinpract11040108.
12. Cito G., Sforza S., Gemma L., et al. Infertility case presentation in Zinner syndrome: Can a long-lasting seminal tract obstruction cause secretory testicular injury? *Andrologia.* 2019 Dec; 51(11): e13436. doi: 10.1111/and.13436.
13. Canales-Casco N., Dominguez-Amillo A., Arrabal-Polo M.A., et al. Hematospermia as a Rare Form of Presentation of Zinner Syndrome. *Urology.* 2017;99: e15–e16. doi: 10.1016/j.urology.2016.09.030
14. Liu T., Li X., Huang L., et al. Zinner syndrome: an updated pooled analysis based on 214 cases from 1999 to 2020: systematic review. *Ann Palliat Med.* 2021;10: 2271–2282. doi: 10.21037/apm-20-1997.
15. Pinhas M.L., Jules D., Edmond T. Gonzales. Genetic Etiology of Posterior Urethral Valves. *The American Urological Association Education and Research,* 1983 Oct;130(4):781–4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51460-3.
16. Gabrielle L., Bixia Zheng, Grace U. Ediae, et al. Homozygous WNT9B variants in two families with bilateral renal agenesis/hypoplasia/dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2021 Oct; 185(10): 3005–3011. doi: 10.1002/ajmg.a.62398
17. Gianmartin C., Luca G., Claudia G., et al. Sperm retrieval by conventional testicular sperm extraction for assisted reproduction in patients with Zinner syndrome. *Clin Exp Reprod Med.* 2021 Mar; 48(1): 85–90. doi: 10.5653/cerm.2020.03769

