

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.61-002.151:612.172;577.112.6
© Коллектив авторов, 2021

К.М. Манахов, Л.И. Багаутдинова, О.В. Малинин, М.В. Дударев,
Д.С. Сарксян, В.Г. Иванов, Д.В. Вахрушева, Д.С. Ефремова, А.Д. Абасова
**ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ
N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ижевск

Цель. Оценить клиническое значение N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС).

Материал и методы. У 48 больных ГЛПС в олигурическом и полиурическом периодах проведена оценка NTproBNP. Полученные результаты были проанализированы в совокупности с традиционными клинико-лабораторными параметрами и данными эхокардиографического исследования в полиурический период заболевания.

Результаты. Концентрация NTproBNP в олигурический период была выше, чем в полиурический (635,3[246,55;1189,0] пг/мл и 79,6[33,0;183,5] пг/мл соответственно, $p<0,001$). Концентрация NTproBNP у здоровых людей (контрольная группа) составила 20,09[16,72;29,17] пг/мл, что было меньше, чем у больных ГЛПС в олигурический ($p<0,001$) и полиурический ($p<0,001$) периоды. В олигурический период концентрация NTproBNP у больных ГЛПС тяжелой степени тяжести составила 910,0[325,9;1375,0] пг/мл, при средней степени – 248,3[82,2;834,3] пг/мл ($p=0,016$). Концентрация NTproBNP коррелировала с суточным диурезом ($r=-0,411$, $p=0,004$), систолическим ($r=-0,398$, $p=0,005$) и диастолическим ($r=-0,352$, $p=0,014$) артериальным давлением, протеинурией ($r=0,353$, $p=0,014$), креатинином ($r=0,377$, $p=0,008$) и мочевиной ($r=0,353$, $p=0,014$) в олигурическом периоде, с временем замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока ($r=-0,421$, $p=0,041$), усредненной глобальной пиковой продольной систолической деформацией левого желудочка ($r=-0,465$, $p=0,022$), с фракцией выброса левого желудочка по Simpson ($r=-0,552$, $p=0,005$) в полиурический период.

Заключение. Олигурический период ГЛПС характеризуется повышением NTproBNP. В 66,67% случаев развивался ренокардиальный синдром 3-го типа – сочетание острого повреждения почек и острой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, эхокардиография.

К.М. Manakhov, L.I. Bagautdinova, O.V. Malinin, M.V. Dudarev,
D.S. Sarksyian, V.G. Ivanov, D.V. Vakhrusheva, D.S. Efremova, A.D. Abasova
**DYNAMICS OF N-TERMINAL FRAGMENT OF THE BRAIN NATRIURETIC
PEPTIDE PRECURSOR SERUM CONCENTRATION IN PATIENTS
WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

Aim. To evaluate clinical significance of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor (NTproBNP) in hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

Material and methods. The serum concentration of NTproBNP was evaluated in 48 patients with HFRS in the oliguric and polyuric period. The results obtained were analyzed in conjunction with traditional clinical and laboratory parameters, and echocardiographic data in the polyuric period of the disease.

Results. The concentration of NTproBNP in the oliguric period was higher than in the polyuric period (635.3 [246.55;1189.0] pg/ml and 79.6[33.0;183.5] pg/ml, respectively, $p<0,001$). The concentration of NTproBNP in healthy people of the control group was 20.09 [16.72;29.17] pg/ml, which was less than in patients with HFRS in the oliguric ($p<0,001$) and polyuric ($p<0,001$) periods. In the oliguric period, the concentration of NTproBNP in patients with severe HFRS was 910.0 [325.9;1375.0] pg/ml, with an average degree- 248.3[82.2;834.3] pg/ml ($p=0,016$). The concentration of NTproBNP correlated with daily diuresis ($r=-0,411$, $p=0,004$), systolic ($r=-0,398$, $p=0,005$) and diastolic ($r=-0,352$, $p=0,014$) blood pressure, proteinuria ($r=0,353$, $p=0,014$), creatinine ($r=0,377$, $p=0,008$) and urea ($r=0,353$, $p=0,014$) in the oliguric period; with the time of deceleration of early diastolic transmitral blood flow ($r=-0,421$, $p=0,041$), the average global peak longitudinal systolic strain of the left ventricle ($r=-0,465$, $p=0,022$), the Simpson left ventricular ejection fraction ($r=-0,552$, $p=0,005$) in the polyuric period.

Conclusion. The oliguric period of HFRS is characterized by an increase in NTproBNP. In 66.67% of cases, type 3 renocardial syndrome developed a combination of acute kidney injury and acute heart failure.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor, echocardiography.

Нарушения системной и органной гемодинамики, развивающиеся в начальный и олигурический периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), во многом определяют клинические проявления заболевания и его осложнений (инфекционно-токсический шок, азотемическая уремия, отек легких и головного мозга, острая сердечно-

сосудистая недостаточность) [1,2]. Известно, что одним из современных чувствительных маркеров, характеризующих состояние центральной гемодинамики, является уровень N-терминального фрагмента, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в крови [3]. Последний вырабатывается кардиомиоцитами в ответ на увеличение

давления в камерах сердца, повышение симпатической стимуляции, гипернатриемия [4], обеспечивая снижение гемодинамической нагрузки на миокард [5-9]. В клинической практике уровень NTproBNP определяется для диагностики хронической сердечной недостаточности, а также при выявлении острой декомпенсации сердечной недостаточности [10].

Характерные для ГЛПС гемодинамические нарушения, приводящие к повышению нагрузки на сердечно-сосудистую систему [11], вероятно, сопровождаются изменением плазменной концентрации NTproBNP, который может рассматриваться в качестве маркера указанных нарушений. Кроме того, поскольку клиренс NTproBNP частично осуществляется почками [12], необходимо уточнить роль ренальной задержки пептида в его плазменную концентрацию в условиях развития острого почечного повреждения. В противовес вышеуказанным факторам, обуславливающим повышение содержания NTproBNP в крови, следует отметить, что в рамках развивающегося при ГЛПС геморрагического синдрома (и кровоизлияния в ушко правого предсердия) возможно снижение сывороточной концентрации NTproBNP [13,14].

В проведенных ранее исследованиях было зарегистрировано повышение сывороточного уровня NTproBNP в лихорадочном, олигурическом и полиурическом периодах ГЛПС. При этом максимальные значения показателя фиксировались в периоде олигурии [1].

Цель работы: оценить клиническое значение сывороточной концентрации N-терминального фрагмента, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), у пациентов в динамике течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Материал и методы

Контролируемое проспективное исследование было организовано на базе БУЗ УР «РКИБ МЗ УР» г. Ижевска в летне-осенний период 2019 г. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный методом ИФА диагноз ГЛПС, поступление в стационар в первые 48 часов от начала заболевания, отсутствие у пациентов в анамнезе и по данным анализа медицинской документации хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [15], наличие информированного согласия пациентов на участие в исследовании. Критерии невключения: легкая степень тяжести заболевания, наличие у пациентов ХНИЗ. В исследование включено 48 пациентов (41 мужчина и 7 женщин) в возрасте 41,5 [34,0;49,0] года. У 14 больных зафиксиро-

вана среднетяжелая ГЛПС, у 34 – тяжелая. Для определения тяжести заболевания использовалась балльная шкала, включающая параметры гемодинамики, выраженности геморрагического синдрома, суточного диуреза, уровня креатинина в крови, наличия осложнений [2]. Всем пациентам помимо оценки традиционных клинико-лабораторных и инструментальных параметров обследования [2] проводилось определение уровня NTproBNP в сыворотке крови в олигурический (4-5-й дни болезни) и полиурический (15-17-й дни) периоды заболевания с помощью набора реагентов «NTproBNP–ИФА–БЕСТ» на спектрофотометре вертикального сканирования MINDRAY BS-300. Кроме того, в полиурический период заболевания больным проводилось эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решёткой и частотой сканирования 1.5-4.3 МГц; дополнительно оценивалась продольная систолическая деформация миокарда. Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц в возрасте 37,0[32,0;43,0] года.

Математическую обработку проводили лицензионными компьютерными программами Statistica 12 и IBM SPSS 22.0. Полученные результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Отличия между значениями параметров в двух группах оценивали по критерию Манна–Уитни, при оценке динамики количественных показателей использовали критерий Уилкоксона, качественных – Мак-Немара. При изучении отличий между относительно (в долях) представленными величинами использовался критерий согласия χ^2 . Для анализа зависимостей проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Как свидетельствуют полученные результаты олигурический период ГЛПС характеризовался классическими проявлениями заболевания – наличием геморрагического синдрома (кровоподтеки на коже, носовое кровотечение) в 8,33% случаев, лихорадкой у всех обследованных пациентов с повышением температуры до 39,0 [39,0;39,5]°C длительностью 7,0 [5,0;8,0] дней, признаками поражения почек. Почечный синдром проявлялся болями в поясничной области в 79,17% случаев, олигурией длительностью 2,0 [1,0;4,0] суток у 91,67% пациентов; величина диуреза у больных составляла 520,0 [300,0;800,0] мл/сут. В период олигурии у пациентов отмечалось увеличение частоты дыхания до 22,0 [19,5;22,0] в минуту, диффузные влажные хрипы в легких выслушивались в

56,25% случаев; фиксировалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) – до 90,0 [78,0;100,0] в минуту, гипотония (снижение систолического (100,0 [90,0;110,0] мм рт.ст.) и диастолического (70,0 [60,0;80,0] мм рт.ст.) артериального давления (АД)). У больных тяжелой ГЛПС были зарегистрированы осложнения: у 12 – острый респираторный дистресс-синдромом (ОРДС), а у 10 – инфекционно-токсический шок I-II степени (ИТШ) [16,17].

К периоду полиурии происходила закономерная положительная динамика состояния

пациентов: у обследованных к этому моменту не было проявлений геморрагического синдрома, у всех нормализовалась температура тела, при аускультации не регистрировались легочные хрипы; отмечалась нормализация ЧСС – 70,0 [68,0;78,0] в минуту и АД (систолическое – 120,0 [120,0;130,0] мм рт. ст., диастолическое – 80,0 [80,0;80,0] мм рт. ст.). Диурез увеличился до 3500,0 [2900,0;4400,0] мл/сут.

Данные лабораторного обследования пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице.

Таблица
Результаты лабораторного исследования крови и параметров, характеризующих состояние почек и сывороточного уровня NTproBNP

Показатели	Контрольная группа	Больные ГЛПС в олигурический период	Больные ГЛПС в полиурический период	Уровень значимости различия показателей между группами		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Гематокрит, %	39,6[39,0;40,2]	42,45[37,75;46,9]	39,6[36,65;42,55]	0,043	0,779	0,001
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	261,5[234,0;300,0]	60,5[47,0;81,0]	194,0[156,0;277,0]	<0,001	0,013	<0,001
Протеинурия, г/л	0,0[0,0;0,0]	1202,5[624,0;3140,0]	0,0[0,0;0,0]	<0,001	0,086	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	86,5[83,0;96,0]	257,5[138,0;445,5]	116,0[94,0;152,0]	<0,001	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,4[6,1;7,1]	18,05[10,95;32,95]	7,8[6,3;10,7]	<0,001	0,011	<0,001
NTproBNP, пг/мл	20,09[16,72;29,17]	635,3[246,55;1189,0]	79,6[33,0;183,5]	<0,001	<0,001	<0,001

Как следует из представленных данных в олигурический период у больных ГЛПС регистрировались достоверное повышение гематокрита, выраженная тромбоцитопения и нарушение азотовыделительной функции почек. В соответствии с принятыми критериями [18] у 23 больных ГЛПС констатировано развитие острого почечного повреждения (ОПП) класса F, а у 21 – ОПП классов R и I, у 4-х пациентов состояние не соответствовало критериям ОПП. С развитием полиурии, несмотря на положительную динамику, количество тромбоцитов в крови, а также сывороточная концентрация креатинина и мочевины в группе больных ГЛПС по-прежнему достоверно отличались от соответствующих показателей здоровых лиц.

Особое внимание уделено результатам исследования уровня NTproBNP в крови. Как свидетельствуют наши данные олигурический период ГЛПС характеризуется существенным увеличением сывороточной концентрации NTproBNP. При этом у больных тяжелой ГЛПС значение исследуемого параметра существенно превышало таковое у пациентов со среднетяжелым течением заболевания 910,0 [325,9;1375,0] пг/мл и 248,3 [82,2;834,3] пг/мл соответственно, $p = 0,016$). При первом обследовании у 35,71% больных среднетяжелой ГЛПС и 79,41% тяжелой уровень NTproBNP в крови превышал 300 пг/мл ($p=0,0035$). Кроме того, наше исследование показало, что при ГЛПС, осложненной ОРДС, сывороточный уровень NTproBNP значимо превышал таковой у лиц с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) и неосложненной ГЛПС тяжелого те-

чения (1293,0 [1022,0;2281,5] пг/мл, 635,3 [344,7;942,0] пг/мл, 458,5 [120,75;1102,5] пг/мл соответственно, $p=0,048$, $p=0,015$). В подгруппе больных с ОПП класса F значение исследуемого параметра в олигурический период существенно превышало таковое у остальных (лица с ОПП классов R, I или без признаков ОПП): 878,0 [344,7;1765,0] пг/мл и 266,5 [177,2;1089,0] пг/мл соответственно ($p=0,049$). В периоде полиурии произошло значимое снижение сывороточного уровня NTproBNP в целом в группе больных ГЛПС, оставаясь при этом достоверно выше показателя здоровых лиц (см. таблицу). Положительная динамика параметра зафиксирована и в отдельных подгруппах пациентов (больные среднетяжелой, тяжелой неосложненной ГЛПС, лица, перенесшие ОРДС и ИТШ): 30,15 [22,8;165,1] пг/мл ($p = 0,008$), 97,85 [44,9;160,1] пг/мл ($p=0,006$), 96,0 [38,1;452,4] пг/мл ($p = 0,003$), 78,75 [55,9;467,7] пг/мл ($p = 0,005$) соответственно, достоверно отличаясь от здоровых лиц ($p=0,013$), ($p<0,001$), ($p<0,001$), ($p<0,001$) соответственно. В период полиурии содержание NTproBNP в крови у больных тяжелой ГЛПС составило 91,5 [50,0;249,1] пг/мл и достоверно превышало таковое у пациентов со среднетяжелым течением заболевания ($p=0,009$). Уровень показателя NTproBNP в период полиурии у больных, перенесших ОПП класса F, был выше, чем у остальных: 93,75 [65,2;194,6] пг/мл и 34,7 [26,2;170,5] пг/мл соответственно, ($p = 0,03$).

В период полиурии пациентам дополнительно было проведено эхокардиографическое

исследование. У больных ГЛПС и здоровых лиц не зафиксировано достоверных различий между значениями индекса массы миокарда левого желудочка ($87,75[72,0;100,1]$ г/м² и $80,0[71,0;87,0]$ г/м² соответственно, $p=0,199$), индексированных объемов правого ($19,49[16,25;21,51]$ мл/м² и $20,3[15,8;23,2]$ мл/м² соответственно, $p=0,599$) и левого ($22,0[18,54;26,83]$ мл/м² и $22,0[18,5;26,9]$ мл/м² соответственно, $p=0,874$) предсердий, конечно-систолического ($30,0[28,0;31,0]$ мм и $29,0[26,0;32,0]$ мм соответственно, $p=0,228$) и конечно-диастолического ($51,5[47,0;53,0]$ мм и $48,0[46,0;51,0]$ мм соответственно, $p=0,197$) размеров левого желудочка (ЛЖ). Больные ГЛПС и здоровые лица имели сопоставимые нормальные значения фракции изгнания (ФИ) ЛЖ по Simpson ($62,5[60,5;65,0]$ % и $66,0[63,0;68,0]$ % соответственно, $p=0,044$). В группе больных ГЛПС отмечено снижение показателя отношения пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А) до $0,9[0,79;1,19]$, усреднённой скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) в фазу раннего диастолического наполнения (Е') до $12,0[10,5;13,0]$ см/с, пиковой систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (s' ФКМК) до $10,5[8,0;12,0]$ см/с, отношения скоростей движения латеральной части ФКМК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения (e'/a' ФКМК) до $1,28[0,87;1,48]$, отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФКТК) в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения (e'/a' ФКТК) до $0,84[0,73;0,96]$. Снижение показателей у пациентов с ГЛПС относительно здоровых людей составили $1,48[1,32;1,7]$ ($p<0,001$), $17,0[14,0;20,0]$ см/с ($p<0,001$), $14,0[11,0;15,0]$ см/с ($p=0,004$), $1,78[1,57;2,0]$ ($p<0,001$), $1,33[1,0;1,67]$ ($p=0,003$) соответственно. Нарушение диастолического наполнения левого желудочка по 1-му типу [19] выявлялось у 25,0% обследованных больных ГЛПС. У 62,5% больных ГЛПС выявлялись участки миокарда со сниженной усреднённой глобальной пиковой продольной систолической деформацией левого желудочка (GLPS AVG) менее 18% [20], показатель GLPS AVG в группе больных ГЛПС составил $17,15[15,7;18,65]$ % и был ниже, чем в контрольной группе, – $19,15[18,3;20,9]$ % ($p=0,003$).

В период олигурии сывороточный уровень NTproBNP больных ГЛПС коррелировал

с величиной суточного диуреза ($r=-0,411$, $p=0,004$), систолическим ($r=-0,398$, $p=0,005$) и диастолическим ($r=-0,352$, $p=0,014$) АД, уровнем протеинурии ($r=0,353$, $p=0,014$), сывороточным уровнем креатинина ($r=0,377$, $p=0,008$) и мочевины ($r=0,353$, $p=0,014$). В полиурический период ГЛПС величина NTproBNP коррелировала с показателями времени замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока (DTE) ($r=-0,421$, $p=0,041$), GLPS AVG ($r=-0,465$, $p=0,022$), ФИ ЛЖ по Simpson ($r=-0,552$, $p=0,005$) в полиурический период.

Обсуждение

У пациентов, включенных в исследование, регистрировалось классическое течение ГЛПС, характеризовавшееся сочетанием типичных синдромов (лихорадочного, геморрагического и почечного) с развитием ОПП. В олигурическом периоде заболевания зафиксированы симптомы, указывающие на вовлечение в патологический процесс и системы кровообращения: тахипноэ, диффузные влажные хрипы в легких, снижением АД. Для пациентов с тяжелым течением ГЛПС в олигурическом периоде характерно развитие ОДРС и ИТШ.

Существенное повышение сывороточной концентрации NTproBNP в олигурическом периоде ГЛПС в совокупности с клиническими данными с высокой вероятностью указывают на развивающееся у больных нарушение систолической и диастолической функций миокарда. При этом у большинства больных тяжелой ГЛПС и у трети пациентов со среднетяжелым течением заболевания повышение уровня исследуемого маркера достигает значений, характерных для состояния острой сердечной недостаточности (более 300 пг/мл) [10]. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, регистрировавших повышение уровня указанного маркера уже в лихорадочном периоде заболевания с максимумом в периоде олигурии [1]. На патологию системы кровообращения у больных ГЛПС косвенно указывают и зафиксированные нами и другими исследователями отрицательные корреляции NTproBNP с показателями систолического и диастолического АД в олигурическом периоде [1,22].

Сывороточный уровень NTproBNP при тяжелой ГЛПС был существенно выше такового у пациентов со среднетяжелым течением заболевания, что не вполне согласуется с результатами исследования Мухетдиновой Г.А., не зафиксировавшей отличий по содержанию данного маркера в крови в указанных группах больных [1]. Требуется к себе особого внимания

факт значительного повышения уровня NTproBNP в крови (более 300 пг/мл) у 35,71% больных среднетяжелой ГЛПС. Следует полагать, что столь высокие значения исследуемого показателя, свидетельствующие о выраженном поражении левого желудочка, могут рассматриваться в качестве критерия тяжелого течения ГЛПС. Ранее уже было высказано предложение о важности сывороточного уровня NTproBNP для оценки тяжести ГЛПС и определения оптимальных сроков пребывания пациентов в стационаре [23]. Кроме того, определение уровня NTproBNP может помочь в ранней диагностике тяжелого осложнения ГЛПС – ОРДС, при котором происходит существенное повышение уровня указанного маркера. Можно вполне определенно утверждать, что определение уровня NTproBNP в крови является чувствительным маркером оценки тяжести ГЛПС.

В ранее проведенных исследованиях уже была установлена связь между уровнем NTproBNP и азотовыделительной функцией почек – уровень маркера положительно коррелировал с сывороточным креатинином в лихорадочном, олигурическом и полиурическом периодах заболевания [22]. В нашем исследовании также была установлена положительная корреляция между NTproBNP и уровнями креатинина и мочевины в олигурическом периоде, а также положительная корреляция с величиной суточного диуреза и протеинурией. Кроме того, установленные различия сывороточного содержания NTproBNP у больных ОПП класса F и пациентов с менее тяжелым почечным синдромом, дополнительно указывают на роль ренального повреждения и дисфункции почек в развитии гемодинамических нарушений при ГЛПС (в том числе развитие острой сердечной недостаточности), предположительно, по фенотипу кардиоренального синдрома 3-го типа. При ОПП происходит прямое (дисфункция митохондрий, активация иммунной и нейроэндокринной систем) и опосредованное (гиперволемиа, уремическая интоксикация, электролитные нарушения, ацидоз) поражение сердца, сопровождающееся непосредственным повреждением кардиомиоцитов, так и нарушением их энергетического гомеостаза, что в итоге приводит к нарушениям систолической и диастолической функций миокарда [23,24]. В проведенных ранее исследованиях были зарегистрированы признаки нарушения систоли-

ческой (снижение фракции выброса левого желудочка) [21,25] и диастолической (удлинение времени изоволюмического расслабления левого желудочка) [25] функций сердца в олигурический период ГЛПС. Фиксировались повышение систолического давления в легочной артерии и увеличение сопротивления легочных сосудов, что свидетельствовало о легочной гипертензии в олигурический период заболевания [25]. При этом наиболее выраженное повышение уровня NTproBNP в крови как и в нашем исследовании регистрировалось в группе пациентов с отеком легких [25].

Несмотря на положительную динамику, в полиурическом периоде у больных ГЛПС сывороточная концентрация NTproBNP была повышенной, в наибольшей степени у лиц с осложненным течением заболевания (ОРДС, ИТШ, ОПП класса F), что указывает на сохраняющееся у них нарушение систолической и диастолической функций миокарда. Данное предположение подтверждается результатами эхокардиографии, выполненной нами в периоде полиурии. Нами зафиксированы нарушения сократительной (снижение GLPS AVG) и диастолической функций миокарда по 1-му типу. Установленные корреляции между значениями концентрации NTproBNP в крови с параметрами эхокардиографии (DTE, GLPS AVG, ФИ по Simpson) подтверждают предположение о стойкости гемодинамических нарушений, незавершенности патологических процессов в сердце к моменту полиурии и необходимости последующего наблюдения за пациентами, перенесшими ГЛПС.

Заключение

Характерным проявлением олигурического периода ГЛПС является повышение сывороточного уровня NTproBNP, что в сочетании с клиническими симптомами указывает на нарушение систолической и диастолической функций миокарда; у 66,67% пациентов чаще при тяжелом и осложненном течении заболевания ОПП сочетается с признаками острой сердечной недостаточности. Поражение миокарда на фоне ОПП при ГЛПС, по видимому, обусловлено развитием ренокардиального синдрома 3-го типа. Сохраняющиеся в периоде полиурии признаки нарушения систолической и диастолической функций миокарда указывают на необходимость дальнейшего динамического наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС.

Сведения об авторах статьи:

Манахов Константин Михайлович – аспирант кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 1. E-mail: kmanakhov@yandex.ru.

Багаутдинова Лилия Исмагиловна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 1. E-mail: halitova-lilya@rambler.ru.

Малинин Олег Витальевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: oleg.malinin@yahoo.com.

Дударев Михаил Валерьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 1. E-mail: flatly@yandex.ru.

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: bizi1973@gmail.com.

Иванов Вадим Геннадьевич – к.м.н., доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Промышленная, 52.

Вахрушева Диана Витальевна – ординатор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Промышленная, 52.

Ефремова Диана Сергеевна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: efremovadiana5@gmail.com.

Абасова Анастасия Дмитриевна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: nikitinanast1996@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностическое значение определения мозгового натрийуретического пептида у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Л.Ю. Исламова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №6. – С. 25-27.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых / Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева, В.А. Иванис [и др.]: клинические рекомендации. – Москва, МАСОИ. – 2016. – 62 с.
3. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, №7. – С. 32-35.
4. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications / L.R. Potter [et al.] // Handb Exp Pharmacol. – 2009. – Vol. 191. – P. 341-366.
5. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides / M. Forte [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 16. 3874 p.
6. Bie, P. Natriuretic Peptides and Normal Body Fluid Regulation / P. Bie // Compr. Physiol. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 1211-1249.
7. Cardiovascular and renal effect of CNAAC: An innovatively designed natriuretic peptide / S. Zhang [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 761. – P. 180-188.
8. Suttner, S.W. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility / S.W. Suttner, J. Boldt // Curr. Opin. Crit. Care. – 2004. Vol. 10, № 5. – P. 336-341.
9. Control of vascular permeability by atrial natriuretic peptide via a GEF-H1-dependent mechanism / X. Tian [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289, №8. – P. 5168-5183.
10. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / С.Н. Терещенко, А.С. Галевич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С. 311-374.
11. Ибрагимова, Л.А. Сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики и взаимосвязь гемодинамических изменений с вегетативной регуляцией у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Л.А. Ибрагимова, Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – №3(2). – С. 50-54.
12. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system II: Natriuretic peptide receptors / K. Nakao [et al.] // J. Hypertens. – 1992. Vol. 10, № 10. – P. 1111-1114.
13. Патологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Старостина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №4. – С. 142-150.
14. Евсеев, А.Н. Патоморфологические изменения в сердце при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Н. Евсеев // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – 2000. – № 3. – С. 69-72.
15. Бойцов С.А. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития / С.А. Бойцов, А.Г. Чучалин: методические рекомендации. М. – 2014. – 112 с.
16. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и т.д.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №2. – С. 5-39.
17. Инфекционно-токсический шок в клинике инфекционных болезней / сост.: Д.Х. Хунафина, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев [и др.]. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситета Росздрава», 2011. – 35 с.
18. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin et al. // Kidney International - 2012. - №2. P. 1-138.
19. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS / S.F. Naguch, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29. - №4. – P. 277-314.
20. Oxford specialist handbooks in cardiology. Echocardiography. Second edition / P. Leeson, P. Augustine, A.R.J. Mitchell, H. Becher - 2012. – 672 p.
21. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т.16, №4. – С. 48-54. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54
22. Plasma B-type natriuretic peptide (BNP) in acute Puumala hantavirus infection / S.M. Rajaniemi [et al.]. // Ann Med. – 2014. – Vol. 46, №1. P. 38-43. doi:10.3109/07853890.2013.862960
23. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome: An Overview / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo // Adv Chronic Kidney Dis. – 2018. – Vol. 25, №5. – P. 382-390. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004
24. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury / L. Di Lullo [et al.]. // Semin Nephrol. – 2019. - Vol. 39, №1. – P. 31-40. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.003
25. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection / J. Rasmuson [et al.]. // BMC Infectious Diseases. - 2013. - №13. – P. 501 doi:10.1186/1471-2334-13-501

REFERENCES

1. The Diagnostic significance of testing cerebral natriuretic propeptide in patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. / G.A. Muhetdinova, R.M. Fazlyeva, L.Yu. Islamova [et al.] // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. - 2012. - №6. - P. 25-27 (in Russ.)

2. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults / D. A. Valishin, R. T. Murzabaeva, V. A. Ivanis [et al.] // Clinical recommendations. – 2016. – 62 p. (in Russ.)
3. Fedotova I.N. The diagnostic significance of NT-proBNP in cardiological patients / I.N. Fedotova, A.A. Belopolsky, N.V. Sturov // Difficult patient. – 2013. – Volume 11. No. 7. – P. 32-35 (in Russ.)
4. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications / L.R. Potter [et al.] // Handb Exp Pharmacol. – 2009. – Vol. 191. – P. 341-366.
5. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides / M. Forte [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 16. 3874 p.
6. Bie P. Natriuretic Peptides and Normal Body Fluid Regulation / P. Bie // Compr. Physiol. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 1211-1249.
7. Cardiovascular and renal effect of CNAAC: An innovatively designed natriuretic peptide / S. Zhang [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 761. – P. 180-188.
8. Suttner, S.W. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility / S.W. Suttner, J. Boldt // Curr. Opin. Crit. Care. – 2004. Vol. 10, № 5. – P. 336-341.
9. Control of vascular permeability by atrial natriuretic peptide via a GEF-H1-dependent mechanism / X. Tian [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289, №8. – P. 5168-5183.
10. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure 2020. / S.N. Tereshchenko, A.S. Galjovich, T.M. Uskach et al. // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 25, № 11. – P. 311-374. (in Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
11. Ibragimova L.A. Comparative evolution of the central hemodynamic findings and hemodynamic changes relationship with vegetative regulation in patients suffering from hemorrhagic fever with renal syndrome / L.A. Ibragimova, R.M. Fazlyeva, G.H. Mirsayeva // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2008. – Vol. 3, №2. – P. 50-54. (in Russ.)
12. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system II: Natriuretic peptide receptors / K. Nakao [et al.] // J. Hypertens. – 1992. Vol. 10, № 10. – P. 1111-1114.
13. Pathophysiological aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome / V.I. Starostina [et al.] // Zabaikalsky Medical Bulletin. – 2016. – №. 4. – P. 142-150. (in Russ.)
14. Evseev A.N. Pathomorphological changes in the heart in hemorrhagic fever with renal syndrome / A.N. Evseev. // Selected questions of forensic medical examination. – 2000. – №. 3. – P. 69-72. (in Russ.)
15. Boitsov S.A. Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases and patients with a high risk of their development / S.A. Boitsov, A.G. Chuchalin // Methodological recommendations. Moscow: 2014-112 p. (in Russ.)
16. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome. / A.I. Yaroshetsky, A.I. Gritsan, S.N. Avdeev [et al.] // Anesthesiology and resuscitation. – 2020. – №2. – P. 5-39. (in Russ.)
17. Infectious-toxic shock in the clinic of infectious diseases / comp.: D.H. Hunafina, T.A. Khabelova, O.I. Kutuev et al –Ufa: Publishing House of the State Educational Institution of Higher Education «Bashgosmeduniversiteta Roszdrav». – 2011 - 35 p. (in Russ.)
18. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin et al. // Kidney International - 2012. – №2. P. 1-138.
19. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS / S.F. Naguch, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29. – №4. – P. 277-314
20. Oxford specialist handbooks in cardiology. Echocardiography. Second edition / P. Leesson, P. Augustine, A.R.J. Mitchell, H. Becher - 2012. – 672 p.
21. Cardiovascular characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / G. A. Mukhetdinova [et al.] // Infectious diseases. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 48-54. (in Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54
22. Plasma B-type natriuretic peptide (BNP) in acute Puumala hantavirus infection / S.M. Rajaniemi [et al.] // Ann Med. – 2014. – Vol. 46, №1. P. 38-43. doi:10.3109/07853890.2013.862960
23. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome: An Overview / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo // Adv Chronic Kidney Dis. – 2018. – Vol. 25, №5. – P. 382-390. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004
24. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury / L. Di Lullo [et al.] // Semin Nephrol. – 2019. – Vol. 39, №1. – P. 31-40. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.003
25. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection / J. Rasmuson [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2013. – №13. – P. 501 doi:10.1186/1471-2334-13-501

УДК 616.62-006

© Коллектив авторов, 2021

А.И. Тарасенко¹, И.Р. Кабиров², А.В. Алексеев², В.З. Галимзянов²,
Л.И. Калимуллина², В.В. Виктор², Ю.В. Олефир¹, И.М. Насибуллин²
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9
ПРИ ОСТРОМ ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее угрожающих осложнений радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП), которые составляют от 4,7 до 38,2%. Одним из перспективных маркеров ранней диагностики ОПП является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9).

Материал и методы. В исследование принимали участие 186 пациентов, которым была проведена радикальная цистэктомия (РЦЭ) по поводу РМП в стадии T2a-3aNoMo. Образцы мочи для измерения концентрации ММП-9 были получены в послеоперационном периоде через 6, 12 и 24 ч, а также через 3, 7 и 30 суток.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде отмечаются незначительные изменения концентрации ММП-9, значимых различий между группами с ОПП и без него не выявлено. Через 3 суток после цистэктомии отмечается увеличение концентрации ММП-9 мочи в группе пациентов с ОПП в 4,5 раза. Высокий уровень маркера сохраняется на 7- и 30-е