

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

2019 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТОМ 9

№ 1

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор,
АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)

Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
(Донецк, Украина)

Виноградский Борис Викторович — д.м.н.,
Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)

Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

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 (Беларусь, Минск)

Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф.,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент,
Общая больница Тампы, (Тампа, США)

Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор,
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)

Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

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)

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ
им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор,
Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор,
Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова
(Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор,
член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького (Донецк, Украина)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
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)

Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 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

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

Бакулина Аделя
reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

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

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

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

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

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

Ⓐ авторский материал

⒫ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-1



THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

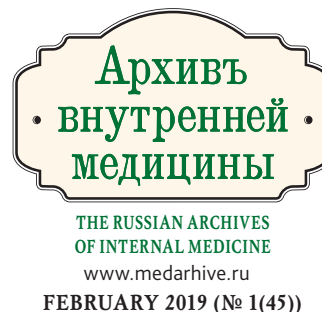
Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikitin Igor Gennadievich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Hohlacheva Natalia Alexandrovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuri Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Ignatenko Grigory Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Mazurov Vadim Ivanovich — 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)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yuri Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Troshina Ekaterina Anatolievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Fedoseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — 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

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

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

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Bakulina Adelya
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

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

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

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

Printed «Onebook.ru»

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

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

- Ⓐ copyrighted material
- Ⓟ as advertising publishing

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

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

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-1

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Е.В. Резник, И.Г. Никитин

Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) 5

Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, Д.В. Борт, А.В. Дмитриев, И.В. Канишева, И.А. Сидоренко

Случай спонтанной диссекции коронарной артерии (обзор литературы и описание случая) 23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Гострый, А.В. Симонова, Н.А. Михайлова, И.А. Снимщикова, Г.А. Осипов, Б.В. Агафонов, В.И. Егоров, В.В. Пчелякова, Р.В. Горенков, С.Ю. Чудаков, А.А. Карабиненко, Н.Н. Шевцова, И.В. Архипов, Д.В. Симонов

Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза 32

И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, А.И. Сабирова, К.А. Айтбаев, Б.Ж. Иманов, Н.А.Реджапова, Ф.А. Юсупов

Клиническое значение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру при хроническом гломерулонефрите на додиализной стадии заболевания 44

М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин

Эффекты длительной терапии постоянным положительным воздушно-давлением (СРАР-терапия) на эпикардальную жировую ткань и жёсткость сосудов у пациентов с обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией 52

Р.В. Никифоров, В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова

Оценка прогипертензивного влияния мелоксикама на показатели артериального давления 60

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, Е.В. Сучкова

Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта 64

Н.С. Гаврилина, Л.Ю. Ильченко, Г.А. Седова, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин

Коррекция трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом 70

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

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

CONTENT

REVIEW ARTICLES

E.V. Reznik, I.G. Nikitin

Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology 5

N.T. Vatutin, G.G. Taradin, D.V. Bort,

A.V. Dmitriev, I.V. Kanisheva, I.A. Sidorenko

A case of spontaneous coronary artery dissection (review and case report) 23

I.T. Murkamilov, I.S. Sabirov, V.V. Fomin,

Zh.A. Murkamilova, A.I. Sabirova, K.A. Aitbaev,

B.Zh. Imanov, N.A. Redzhapova, F.A. Yusupov

The clinical significance of the daily monitoring of Holter ECG in chronic glomerulonephritis at the predialysis stage of the disease 44

M.V. Gorbunova, S.L. Babak, A.G. Malyavin

Effects of long-term continuous positive airway pressure therapy (CPAP) on epicardial fat thickness and arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension 52

R.V. Nikiforov, V.I. Shevcova, A.A. Zuykova

Evaluation of prohypertensive effect of meloxicam on the blood pressure indicators 60

ORIGINAL ARTICLE

A.V. Gostry, A.V. Simonova, N.A. Mikhailova,

I.A. Snimshchikova, G.A. Osipov, B.V. Agafonov,

V.I. Egorov, V.V. Pchelyakova, R.V. Gorenkov,

S.Yu. Chudakov, A.A. Karabinenko, N.N. Shevtsova,

I.V. Arkhipov, D.V. Simonov

Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. New approaches to the estimation of etiopatogenesis 32

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich, E.V. Suchkova

Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract 64

N.S. Gavrilina, L.Yu. Ilchenko, G.A. Sedova,

I.G. Fedorov, I.G. Nikitin

Correction of malnutrition in patients with chronic pancreatitis 70

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

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

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

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

Е.В. Резник*, И.Г. Никитин

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ЭТАП КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА (ЧАСТЬ I): ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.V. Reznik*, I.G. Nikitin

Internal Disease № 2 Department of the Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART I): DEFINITION, CLASSIFICATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, EPIDEMIOLOGY

Резюме

Сочетание сердечной недостаточности и почечной недостаточности названо кардиоренальным синдромом. Он является закономерным этапом кардиоренального континуума и, возможно, представляет собой лишь малое звено кардиоренально-церебрально-метаболической оси. Несмотря на то, что словосочетание «кардиоренальный синдром» и 5 его типов прочно вошли в медицинский лексикон, многие аспекты этой проблемы до сих пор не ясны. Кардиоренальный синдром может быть диагностирован у 32-90,3% больных с сердечной недостаточностью. В большинстве случаев развивается кардиоренальный синдром 1 или 2 типа: у больных с хронической сердечной недостаточностью кардиоренальный синдром представлен развитием хронической болезни почек, у больных с острой сердечной недостаточностью — острого почечного повреждения. Нарушение функции почек оказывает неблагоприятное прогностическое значение: приводит к повышению смертности больных с сердечной недостаточностью. Необходимо своевременно диагностировать наличие кардиоренального синдрома и учитывать его наличие при ведении больных с сердечной недостаточностью. Требуется дальнейшее изучение способов профилактики развития и предотвращения прогрессирования поражения почек у больных с сердечной недостаточностью, на которое должны быть направлены усилия мультидисциплинарной команды. В первой части обзора рассматриваются понятие, классификация, имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития, эпидемиологии и прогностическом значении кардиоренального синдрома у больных с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: кардиоренальный континуум, кардиоренальный синдром, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, прогноз, смертность, выживаемость, патогенез

Для цитирования: Резник Е.В., Никитин И.Г. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ЭТАП КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА (ЧАСТЬ I): ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1):5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

Abstract

The combination of heart failure and renal failure is called cardiorenal syndrome. It is a stage of the cardiorenal continuum and, possibly, a small link of the cardiorenal-cerebral-metabolic axis. Despite the fact that the phrase "cardiorenal syndrome" and its five types have become a part of the

*Контакты/Contacts. E-mail: elenaresnik@gmail.com

medical lexicon, many aspects of this problem are still not clear. Cardiorenal syndrome can be diagnosed in 32-90.3% of patients with heart failure. Cardiorenal syndrome type 1 or 2 develops in most cases of heart failure: cardiorenal syndrome presents with the development of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure and acute kidney injury in patients with acute heart failure. Impaired renal function has an unfavorable prognostic value. It leads to an increase in the mortality of patients with heart failure. It is necessary to timely diagnose the presence of cardiorenal syndrome and take into account its presence when managing patients with heart failure. Further researches are needed on ways to prevent the development and prevent the progression of kidney damage in patients with heart failure, to which the efforts of the multidisciplinary team should be directed. The first part of this review examines the currently definition, classification, pathogenesis, epidemiology and prognosis of cardiorenal syndrome in patients with heart failure.

Key words: *cardiorenal continuum, cardiorenal syndrome, acute heart failure, chronic heart failure, chronic kidney disease, acute renal damage, acute kidney injury, glomerular filtration rate, albuminuria, prognosis, mortality, survival, pathogenesis*

For citation: Reznik E.V., Nikitin I.G. CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART I): DEFINITION, CLASSIFICATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, EPIDEMIOLOGY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 5-22. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРК — активные радикалы кислорода ВБД — внутрибрюшное давление, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ИМ — инфаркт миокарда, КРС — кардиоренальный синдром, ЛЖ — левый желудочек, НРПС — нарушения ритма и проводимости сердца, НУП — натрийуретические пептиды, ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОКН — острый канальцевый некроз, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПН — почечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadреналовая система, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, С-РБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФНО — фактор некроза опухолей, ФФ — фильтрационная фракция, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВД — центральное венозное давление, ЭАМ — экскреция альбумина с мочой

В настоящее время в основе понимания процессов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит концепция сердечно-сосудистого, кардио-церебрального и почечного континуума (Рисунок 1) [73-75, 82].

Сердечно-сосудистый континуум — это цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), дислипидемии, ожирения, курения и др.) через постепенное



Рисунок 1. Сердечно-сосудистый, кардио-церебральный и почечный континуум, с изменениями по [Dzau et al. *Circulation*. 2006;114:2850–2870]. ФР — факторы риска, ЛЖ — левый желудочек, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОПП — острое повреждение почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ОСН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, НРПС — нарушения ритма и проводимости сердца

Figure 1. Cardiovascular, cardio-cerebral and renal continuum, with changes according to [Dzau et al. *Circulation*. 2006; 114: 2850-2870].

возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) до развития сердечной недостаточности (СН) и летального исхода [3]. Это сопровождается поражением головного мозга от воздействия факторов риска через развитие энцефалопатии до инсульта, когнитивных нарушений, деменции и летального исхода.

Параллельно этим процессам в большинстве случаев развивается и прогрессирует патология почек от факторов риска, большинство из которых являются общими для сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, через появление альбуминурии различной степени выраженности (уровня А1, А2, А3, А4), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до развития терминальной почечной недостаточности (ПН) и летального исхода [35].

В течение последних 10 лет все чаще говорят о проблеме «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности [141], поскольку у многих больных одновременно имеются проявления этих двух клинических состояний, что привело к широкому распространению понятия «кардиоренальный синдром» [4, 19, 23, 28].

Определение КРС

Кардиоренальный синдром представляет собой одновременное наличие у больного дисфункции/недостаточности сердца и почек [43, 46, 87, 160]. Первично у больного с кардиоренальным синдромом может быть патология почек, приводящая к развитию ПН, а затем сердечно-сосудистым осложнениям и СН. И, наоборот, первичная патология сердца может при-

водить к СН, которая может привести к развитию дисфункции и повреждения почек и терминальной ПН [23].

Классификация КРС

Выделяют 5 типов кардиоренального синдрома (Таблица 1) [144, 145, 147, 149, 150].

Тип 1 — острый кардиоренальный синдром — представляет собой развитие острого повреждения почек (ОПП) при острых сердечно-сосудистых состояниях: остром коронарном синдроме (ОКС), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острой сердечной недостаточности (ОСН) и декомпенсации хронической СН (ОДСН) [27, 35, 95, 97, 148].

Тип 2 — хронический кардиоренальный синдром — представляет собой развитие хронической болезни почек (ХБП) при хронической СН (ХСН) [100].

Тип 3 — острый ренокардиальный синдром — представляет собой развитие острой сердечно-сосудистой патологии (АГ, ОКС, ОСН, нарушений ритма и проводимости сердца (НРПС)) на фоне острой патологии почек (ишемии почки, острого гломерулонефрита и др.) [56].

Тип 4 — хронический ренокардиальный синдром — представляет собой развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, кальциноза структур сердца, сердечно-сосудистых событий, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ХБП [94].

Тип 5 — вторичный кардиоренальный синдром, развивающийся при системных заболеваниях, таких как сахарный диабет (СД), ревматические заболевания (системные васкулиты, системная красная волчанка, системная склеродермия и др.), амилоидоз, сепсис, которые одновременно поражают и сердце,

Таблица 1. Классификация кардиоренального синдрома [146, 147]
Table 1. Classification of cardiorenal syndrome [146, 147]

Тип/ Type	Название/ Title	Клинические ситуации/ Clinical situations
1	Острый кардиоренальный синдром/ Acute cardiorenal syndrome	ОПП при ОКС, ОСН, декомпенсации ХСН, ТЭЛА, после коронароангиографии, хирургических вмешательств на сердце/ Acute renal damage in acute coronary syndrome, acute heart failure, decompensation of chronic heart failure, pulmonary embolism, after coronary angiography, cardiac surgery
2	Хронический кардиоренальный синдром/ Chronic cardiorenal syndrome	ХБП при ХСН на фоне ИБС, АГ, кардиомиопатий, пороков сердца и др./ Chronic kidney disease in chronic heart failure due to coronary heart disease, arterial hypertension, cardiomyopathies, valvular heart diseases and other
3	Острый ренокардиальный синдром/ Acute renocardial syndrome	АГ, ОКС, ОСН, НРПС при острой патологии почек/ Arterial hypertension, acute coronary syndrome, acute heart failure, heart rhythm and conduction disturbances in acute renal disease
4	Хронический ренокардиальный синдром/ Chronic renocardial syndrome	Патология СС-системы (АГ, ГЛЖ, кальциноз структур сердца, клапанные пороки сердца, ИМ) при ХБП/ Cardiovascular diseases (arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, cardiac calcification, valvular heart disease, myocardial infarction) in chronic kidney disease
5	Вторичный кардиоренальный синдром/ Secondary cardiorenal syndrome	Системная патология с поражением и сердца, и почек/ Systemic diseases with lesions of the heart and kidneys

и почки, приводя к развитию их дисфункции [165]. Исходя из этой классификации, поражение почек у большинства больных с СН представляет собой кардиоренальный синдром 1 или 2 типа [14, 15].

Патогенез кардиоренального синдрома у больных с СН

В развитии кардиоренального синдрома (КРС) у больных с СН участвуют гемодинамические нарушения, нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, воспаление, окислительный стресс, эмболии в сосуды почек и другие механизмы (Рисунок 2) [1, 16, 22, 24, 45, 62, 70, 163].

Гемодинамические механизмы патогенеза КРС

Гемодинамические механизмы развития кардиоренального синдрома при СН включают в себя снижение сердечного выброса (СВ), развитие венозного застоя и повышение внутрибрюшного давления (ВБД). Долгое время считалось, что основной причиной поражения почек при СН является снижение сердечного выброса (СВ), которое приводит к снижению

почечного кровотока, гипоксии, ишемии, повреждению почек и снижению их функциональной способности [48, 98]. Однако при СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и нормальным СВ, как и при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, тоже нередко развивается и острое повреждение почек (ОПП), и хроническая болезнь почек (ХБП) [38, 134]. Следовательно, только снижением СВ, гипоперфузией и ишемией почек объяснить поражение почек у больных с СН невозможно.

Большое значение в развитии снижения функциональной способности почек в последние годы отводят венозному застою и повышению центрального венозного давления (ЦВД). Они приводят к снижению фильтрационного давления в капиллярах клубочков и способствуют снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [105, 110]. Также повышение ЦВД и почечного венозного давления приводит к перерастяжению венул вокруг дистальных отделов нефрона, что способствует компрессии канальцев, повышению давления в канальцах и обратному поступлению фильтрата в интерстиций. Почечный венозный застой может приводить к гипоксии интерстиция, развитию воспаления и повреждению нефронов, ухудшению функции почек, развитию протеинурии и канальцевой дисфункции [8, 130].

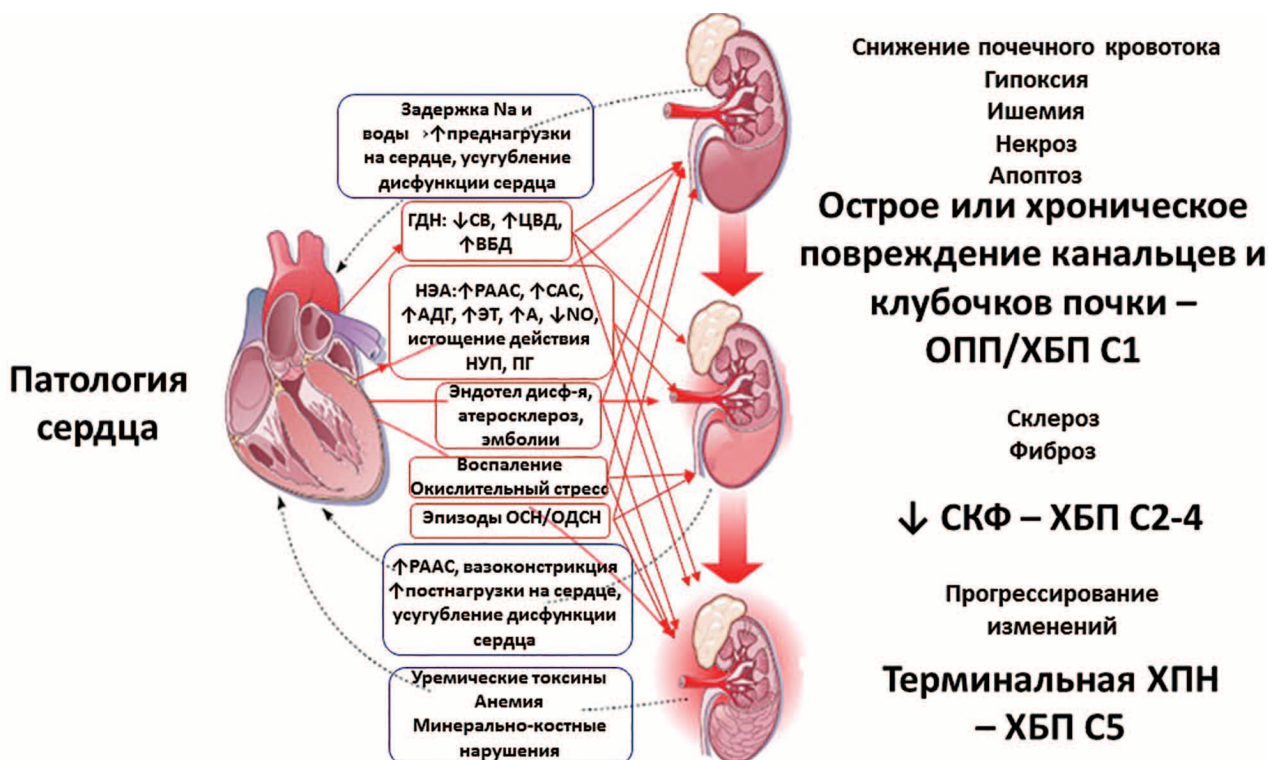


Рисунок 2. Патогенез кардиоренального синдрома, с изменениями по [Ronco, C., Haapio, M., House, A.A. et al., *Cardiorenal syndrome*. // J Am Coll Cardiol, 2008. Vol. 52 (19): P. 1527-39]. А – аленозин, АДГ – антидиуретический гормон, ВБД – внутрибрюшное давление, ГДН – гемодинамические нарушения, НУП – натрийуретические пептиды, НЭА – нейроэндокринная активация, ОДСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП – острое почечное повреждение, ОСН – острая сердечная недостаточность, ПГ – простагландин, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС – симпатoadrenalная система, СВ – сердечный выброс, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЦВД – центральное венозное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ЭТ – эндотелин

Figure 2. Pathogenesis of cardiorenal syndrome, with changes according to [Ronco, C., Haapio, M., House, A.A. et al., *Cardiorenal syndrome*. // J Am Coll Cardiol, 2008. Vol. 52 (19): P. 1527-39]

Повышение ВБД также взаимосвязано с нарушением функции почек [128, 131]. Даже у здоровых при на фоне абдоминальной компрессии с повышением ВБД >20 мм рт.ст. значительно снижалась СКФ [135]. Это можно объяснить сдавлением почечных вен и паренхимы снаружи, что приводит к снижению фильтрационного давления и СКФ [135].

Было показано, что значение повышенного ЦВД и ВБД в снижении СКФ при СН превосходит значение снижения системного артериального давления (АД), снижения СВ и повышения давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) [140].

Нейроэндокринные механизмы патогенеза КРС

Нейроэндокринными механизмами, участвующими в развитии КРС при СН, являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатoadреналовой системы (САС), избыточная продукция эндотелина, вазопрессина (АДГ) и др. Продукты активации всех этих систем приводят к вазоконстрикции, в т.ч. сужению сосудов почек, и, следовательно, способствуют снижению почечного кровотока, развитию хронической гипоксии, ишемии и повреждению почек со снижением их функциональных способностей [156, 158]. Кроме того, вазоконстрикция приводит к увеличению постнагрузки на сердце, что

может способствовать усугублению дисфункции миокарда [116].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе КРС

Известно, что действие РААС на почки многообразно. Ангиотензин II усиливает реабсорбцию натрия (Na^+) [34, 84, 116], что способствует задержке воды и развитию отеочного синдрома, что увеличивает преднагрузку на сердце и усугубляет его дисфункцию.

Кроме того, ангиотензин II приводит к спазму артериол клубочков, причем сужение выносящих артериол превалирует над сужением приносящих (Рисунок 3), поэтому на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока, повышаются почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ), что способствует сохранению нормальных значений СКФ [116, 158].

С одной стороны, этот механизм способствует поддержанию СКФ. С другой стороны, гиперфильтрация может приводить к повреждению клубочков почек: повышению проницаемости базальной мембраны и потере ее отрицательного заряда. Кроме того, гиперфильтрация способствует снижению гидростатического и повышению онкотического давления в перитубулярных капиллярах. Это приводит

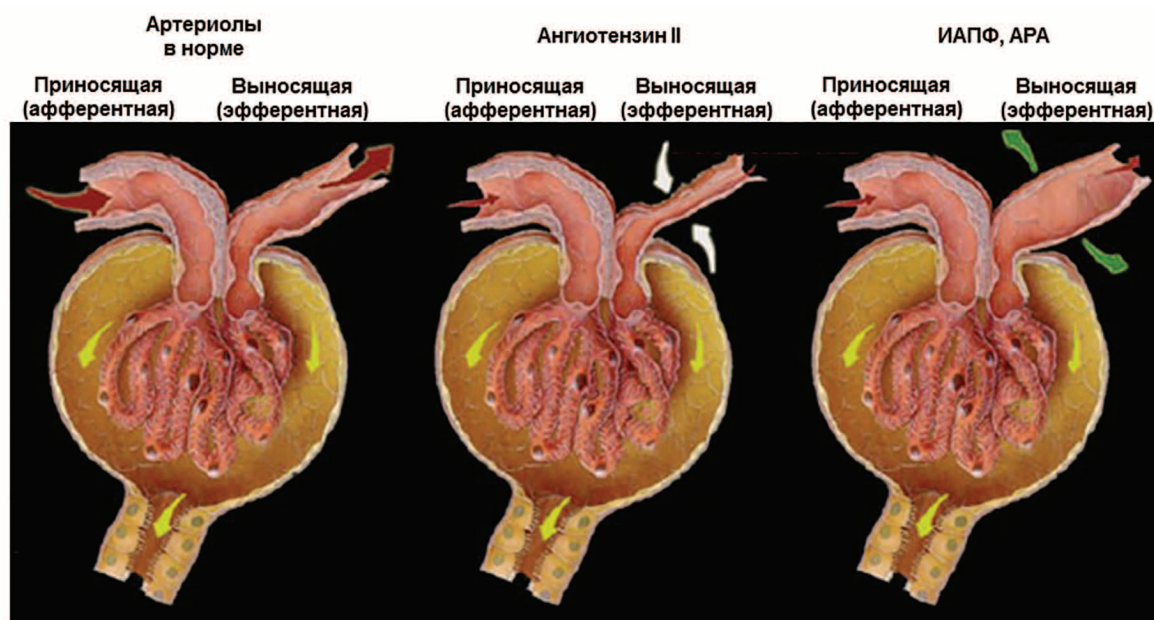


Рисунок 3. Влияние АТII на почечный клубочек

Figure 3. Effect of angiotensin II on the renal glomerulus. APF – angiotensin-converting enzyme, ARA – angiotensin receptor antagonists

к усилению реабсорбции воды и отеочного синдрома, увеличению преднагрузки на сердце и усугублению его дисфункции [116]. При прогрессировании ХСН и дальнейшем снижении СВ почечный кровоток уменьшается настолько, что снижаются почечное перфузионное давление и ФФ, что приводит к снижению СКФ [14, 25, 37, 92, 118].

Также ангиотензин II за счет повышения внутриклубочкового давления, проницаемости базальной мембраны клубочков и потери ее отрицательного заряда, способствует развитию альбуминурии и протеинурии. Избыточное поступление плазменных белков в просвет канальцев ведет к усилению их реабсорбции клетками эпителия проксимальных канальцев, накоплению белков в цитоплазме клеток канальцев, что, в конечном счете, приводит к набуханию и разрушению лизосом, разрыву базальных мембран канальцев, дисфункции канальцев и поступлению плазменных белков в интерстиций. Это вызывает активацию воспалительных и вазоактивных генов, секрецию медиаторов воспаления. Они привлекают моноциты и Т-лимфоциты в интерстициальное пространство, что, в свою очередь, ведет к активации фибробластов, синтезу внеклеточного матрикса и развитию интерстициального фиброза и нефросклероза — морфологического субстрата для развития ПН [6]. Активации фибробластов также способствует вазоконстрикция околоканальцевых сосудов с развитием ишемии [6]. Кроме того, ангиотензин II вызывает гиперплазию мезангиальных клеток клубочков, стимулирует продукцию ими трансформирующего фактора роста β , под действием которого увеличивается синтез компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к развитию гломерулосклероза [103, 119].

Ангиотензин II усиливает синтез и высвобождение альдостерона [116, 158], который способствует реабсорбции натрия на уровне дистальных канальцев и собирательных трубочек и развитию отеочного синдрома [25, 70]. Кроме этого, альдостерон способствует разрастанию соединительной ткани у больных с ХСН, что вносит вклад в развитие почечного фиброза и гломерулосклероза [143].

Роль симпатoadреналовой системы в патогенезе КРС

Активация симпатoadреналовой системы (САС) тоже способствует развитию дисфункции почек у больных с ХСН [50]. Активация α -адренорецепторов в базальной мембране проксимальных канальцев приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды [25]. Стимуляция α_1 -адренорецепторов приносящих и выносящих артериол приводит к сужению этих сосудов и, следовательно, снижению почечного кровотока. Стимуляция β_1 -адренорецепторов в клетках юктагломерулярного аппарата увеличивает высвобождение ренина и повышает активность РААС [70, 116].

Другие аспекты нейроэндокринной активации в генезе поражения почек при ХСН

Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин, аргинин-вазопрессин), эндотелины и аденозин, концентрация которых повышается при ХСН, приводят к вазоконстрикции, а, следовательно, к снижению почечного кровотока, а также повышению реабсорбции воды, увеличению преднагрузки на сердце и венозного застоя [34, 116, 164, 165]. Это способствует развитию повреждения клубочков и интерстиция почек [36, 41], снижению СКФ [25, 81, 85, 110, 168]. Т.е., по-видимому, компенсаторные нейрогуморальные механизмы оказываются мало адаптивными в долгосрочном отношении. Вазоконстрикция приводит к развитию ишемии, повреждения структур почек. Задержка натрия и воды почками, опосредованная нейрогуморальной активацией, приводит к прогрессированию дисфункции сердца, а это, в свою очередь, способствует еще большему нарушению функции почек. Замыкается порочный круг, приводящий к прогрессированию ХСН и развитию поражения почек [43].

Неблагоприятному влиянию продуктов нейрогуморальной активации на ранних стадиях ХСН препятствует ряд нефропротективных веществ. К ним относятся эндогенные вазодилатирующие факторы: натрийуретические пептиды (НУП), простагландины E_2 и I_2 , оксид азота [1, 24, 25, 37, 92, 116, 118, 156-158].

Натрийуретические пептиды: предсердный (пНУП, ANP), мозговой (мНУП, BNP), С-натрийуретический пептид (CNP) и уродилатин, — расширяют приносящие и суживают выносящие артериолы, увеличивая почечный кровоток и СКФ [13, 164, 165]. Также НУП ингибируют реабсорбцию натрия и воды, уменьшают секрецию ренина и альдостерона [116]. На начальных этапах ХСН это способствует сохранению функции почек, но затем, несмотря на выработку НУП, развивается феномен ускользания от его действия. Резистентность к НУП может быть обусловлена снижением поступления натрия к собирательным трубочкам вследствие падения СКФ или увеличения проксимальной реабсорбции натрия [116, 158]. Кроме того, резистентность к НУП может быть связана с его разрушением проксимальными эндопептидазами, в т.ч. неприлизинном.

Простагландины E_2 и I_2 , выработка которых компенсаторно увеличивается при ХСН в ответ на увеличение плазменной концентрации сосудосуживающих веществ, оказывают вазодилатирующее действие, увеличивают почечный кровоток и натрийурез [25, 164, 165, 167].

Оксид азота (NO, эндотелий релаксирующий фактор) является еще более сильным вазодилататором, чем простагландины E_2 и I_2 . NO играет важную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости почками посредством вазодилатации, натрийуреза

и десенситизации механизма тубулоинтерстициальной обратной связи. Показано, что у больных с ХСН может снижаться активность NO-синтазы, что приводит к снижению выработки NO [164, 165]. Дисрегуляция NO считается основным фактором эндотелиальной дисфункции у больных с СН. Keilstein и соавт. показали наличие взаимосвязи между снижением перфузии почек, нарушением NO-опосредованной эндотелиальной вазодилатации и высокой концентрацией эндогенного ингибитора NO-синтазы — асимметричного диметиларгинина — у больных с ХСН [35]. Увеличение активности NADPH-оксидазы под действием ангиотензина II приводит к инактивации NO. Это еще один потенциальный механизм эндотелиальной дисфункции при СН [42]. Кроме того, повышение фактора некроза опухолей (ФНО) при ХСН и ХБП может приводить к снижению активности NO-синтазы и увеличению скорости апоптоза эндотелиальных клеток [87].

Со временем нефропротективное действие НУП, простагландинов и NO истощается, что способствует прогрессированию нарушений почечной гемодинамики и снижения функционального состояния почек [25, 37, 92, 118].

Окислительный стресс, воспаление, апоптоз

Наряду с гемодинамическими и нейроэндокринными механизмами, основными звеньями, участвующими в развитии поражения почек при СН, являются окислительный стресс, активация системы воспаления и апоптоз (Рисунок 2) [46, 87, 88]. Развитию окислительного стресса может способствовать активация РААС, т.к. ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, которая приводит к формированию активных радикалов кислорода (АРК) [46]. Также, по данным экспериментальных исследований, повышенной продукции АРК может способствовать активация САС [33].

Неблагоприятное воздействие окислительного стресса связано с повреждением кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и клеток почечных канальцев [127, 172]. Кроме того, АРК приводят к пролиферации клеток внутрипочечных кровеносных сосудов и, следовательно, прогрессированию нарушений кровоснабжения почек, а также запускают проапоптотический каскад в клетках проксимальных канальцев [39, 40, 46]. Окислительные повреждения канальцев и интерстиция препятствуют работе механизмов обратной связи, вовлеченных в секрецию ренина [46]. Это может способствовать усилению активности РААС и ее неблагоприятного воздействия на почки. Кроме того, АРК в условиях окислительного стресса у крыс *in vivo* и *in vitro* увеличивают активность преганглионарных симпатических нейронов и, следовательно, способствуют усилению активности САС

[112, 161]. То есть окислительный стресс может способствовать нарушению функционального состояния почек и непосредственно, и путем активации нейрогуморальных систем [46].

Помимо окислительного стресса, к повреждению почек при СН приводит воспаление [46, 62, 173, 174]. В условиях механической перегрузки и ишемии кардиомиоциты способны производить большое количество цитокинов и обеспечивать иммунный ответ [57]. Кроме того, венозный застой увеличивает абсорбцию токсинов в кишечнике, усиливая воспалительный ответ [58]. У больных с ХСН было обнаружено повышение уровней таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (С-РБ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, молекулы клеточной адгезии, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и растворимые рецепторы к нему, в плазме и в миокарде, а также взаимосвязь этих маркеров с тяжестью и прогрессированием заболевания [47, 62, 170]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов ассоциировано с активацией апоптоза, который наблюдается не только в кардиомиоцитах, но и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, клетках почечных канальцев и клубочков [8].

К активации системы воспаления также приводят АРК. Они способствуют продукции провоспалительных цитокинов, привлечению и активации лейкоцитов [45, 46].

Кроме того, развитию воспаления способствуют продукты нейрогуморальной активации. Ангиотензин II повышает тканевой уровень активированного ядерного фактора каппа В (NF- κ B), индуцирует экспрессию ФНО- α , ИЛ-6, хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP-1) [46, 154]. САС тоже может приводить к активации системы воспаления посредством норадреналин-опосредованной продукции цитокинов в печени и сердце и нейропептида Y [45, 46], высокий уровень которого обнаружен у больных с ХСН. Он участвует в длительной вазоконстрикции, действует как фактор пролиферации сосудов, может приводить к усилению гипоксии и активации системы воспаления [46, 129].

Окислительный стресс и воспаление могут способствовать развитию структурных повреждений и фиброза в почках, хотя прямых доказательств этого в настоящее время не достаточно [62, 77, 114, 114]. Для их получения требуются дальнейшие исследования [46].

Анемия

Анемия может развиваться при ХСН за счет угнетения эритропоэза (вследствие относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина) и вследствие повышения содержания пептида печени гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и уменьшает высвобождение железа из гепатоцитов и макрофагов [87, 175]. Анемия способствует развитию хронической гипоксии, ишемии

и повреждению структур сердца и почек [104]. Для доказательства значения анемии в патогенезе поражения почек при ХСН необходимы дальнейшие исследования.

Другие возможные патогенетические механизмы поражения почек при СН

Эпизоды острой декомпенсации СН тоже рассматриваются как фактор, предрасполагающий к прогрессированию СН и поражению почек [62]. Частота декомпенсаций ХСН независимо взаимосвязана с развитием ХБП [166]. Это обусловлено частым развитием ОПП при ОДСН, которое может не закончиться полным восстановлением структуры и функции почек и, следовательно, может способствовать развитию и последующему прогрессированию ХБП [55, 62].

Еще одним патогенетическим звеном, участвующим в развитии поражения почек при СН, может являться атеросклероз. С одной стороны, патология почек и снижение их функциональной способности — известный фактор риска развития атеросклероза. С другой стороны, атеросклероз может приводить к нарушению кровоснабжения, повреждению и дисфункции почек и в ряде случаев к ишемической болезни почки. В связи с этим атеросклероз и патология почек могут взаимно усиливать друг друга и способствовать прогрессированию кардиоренального синдрома [87].

В некоторых работах среди механизмов развития дисфункции почек при ХСН также указывается дислипидемия, нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [71, 124].

Виды кардиоренального синдрома 1 типа у больных с СН

КРС 1 типа, представляющий собой развитие ОПП на фоне исходно нормальной функции почек или на фоне уже имеющейся ХБП, может иметь прerenальный, ренальный и реже — постренальный характер [18].

Преренальное ОПП при КРС 1 типа

К развитию преренального ОПП при СН могут приводить следующие состояния.

- 1) Снижение СВ (при ОДСН, ОСН различной этиологии, в т.ч. кардиогенном шоке, аритмиях, нарушениях проводимости, ТЭЛА, тампонаде сердца и др.).
- 2) Гиповолемия (избыточная потеря внеклеточной жидкости со снижением внутрисосудистого объема вследствие кровотечений, рвоты, диареи, а также при ожогах и форсированном диурезе). В рандомизированном исследовании DOSE (n=308, ОДСН) продемонстрировано, что назначение вы-

соких (в 2,5 раза выше поддерживающих) по сравнению с низкими (равными поддерживающим) дозами петлевых диуретиков приводило к более быстрому уменьшению застоя, но большему снижению СКФ [79]. В связи с этим рекомендуется вводить диуретики в минимально эффективных дозах, не вызывающих чрезмерного снижения внутрисосудистого объема для избегания гипотензии и ОПП [7].

- 3) Периферическая вазодилатация (при гипоксемии, сепсисе и др.) со снижением системного АД.
- 4) Спазм сосудов почек при шоке, гиперкальциемии, ингибции синтеза простагландинов (в т.ч. на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП).
- 5) Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/сартанов [18]. Под действием этих препаратов преимущественно расширяются выносящие артериолы клубочков (Рисунок 3), что может способствовать уменьшению почечного перфузионного давления и ФФ [70, 120, 133] и, следовательно, снижению СКФ [29, 70]. У большинства пациентов с ХСН, несмотря на дилатацию выносящих артериол, СКФ на фоне применения ингибиторов АПФ/сартанов остается стабильной благодаря увеличению почечного кровотока вследствие дилатации приносящих артериол [70, 120]. Развитие преренального ОПП под влиянием ингибиторов АПФ/сартанов в большинстве случаев связано с резким падением системного АД. Для предотвращения этого необходимо начинать лечение с малых доз, давать первую дозу на ночь, медленно производить титрацию дозы, избегать одновременного назначения НПВП [120].

В большинстве случаев преренальное ОПП сопровождается гипотонией (САД <90 мм рт.ст.). Без адекватного лечения развивается гипоксическое повреждение нефронов, которое приводит к прогрессирующей дисфункции канальцев и, в ряде случаев, ишемическому острому канальцевому некрозу.

Ренальное ОПП при КРС 1 типа

Основными видами ренального ОПП при СН являются: 1) острый канальцевый некроз (ОКН); 2) острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН); 3) окклюзия сосудов почек [18].

Острый канальцевый некроз (ОКН, тубулонекроз) может быть ишемическим и токсическим. Как сказано выше, ишемический ОКН может развиваться без адекватного лечения преренального ОПП (в этом случае ОПП будет иметь комбинированный: и преренальный, и ренальный, — характер). Токсический тубулонекроз может возникать в результате воздействия лекарственных средств (в т.ч. массивных доз диуретиков, рентгеноконтрастных веществ, анестетиков и др.), экзо- и эндогенных токсинов (в т.ч. органических пигментов — миоглобина и гемоглоби-

на). После прекращения воздействия и выведения нефротоксического агента функция почек обычно восстанавливается. К более редким причинам ОКН можно отнести внутриканальцевые отложения при острой уратной нефропатии, множественной миеломе, тяжелой гиперкальциемии, первичном оксало-зе [18].

Причинами острого ТИН могут быть лекарствен-ные средства, инфекционные заболевания, соли мо-чевой кислоты и др. [18, 146].

Окклюзия сосудов почек может возникать при тромбозе почечных вен, тромбозе или эмболии почечных артерий [18]. Тромбоз сосудов почек с развитием ОПП часто наблюдается при диссе-минированном внутрисосудистом свертывании. Атероземболия (эмболия мелкими фрагментами ате-росклеротических бляшек) почечных артерий раз-вивается достаточно редко. Она может быть само-произвольной, провоцироваться травмами и таки-ми вмешательствами, как ангиография, ангиопла-стика, интрааортальная баллонная контрпульсация, операции на сосудах и тромболитис. Обструкция мелких почечных артерий приводит к развитию ишемии, воспалительной реакции вокруг эмболов, гипертензии и ОПП. Более половины клеток вос-палительного инфильтрата составляют эозинофи-лы, поскольку кристаллы холестерина фрагментов атеросклеротических бляшек обладают прямым хе-мотаксическим действием на них. Развитие остро-го ТИН усугубляет нарушение функции почек при атероземболии почечных артерий. Это состояние часто не распознается. О возможной атерозембо-лии почечных артерий свидетельствуют наличие системного атеросклероза, мраморный рисунок кожи, эмболия кристаллами холестерина артериол сетчатки (ярко-желтые бляшки Холленхорста), пе-техии и ишемия пальцев ног при сохранном пульсе на тыльной артерии стопы. При лабораторном об-следовании часто выявляются эозинофилия крови и эозинофиурия, гиперкомплементемия, повыше-ние лактатдегидрогеназы, скорости оседания эри-троцитов (СОЭ), лейкоцитоз. Диагноз подтверж-дается биопсией почек, при которой в артериолах обнаруживаются кристаллы холестерина. Изме-нения в почках, вызванные атероземболией почечных артерий, часто необратимы [23].

Постренальное ОПП при КРС 1 типа

Причинами постренального ОПП при СН могут быть приобретенные обструктивные нефропатии вследствие почечно-каменной болезни, острой урат-ной нефропатии или других причин, нарушающих пассаж мочи по мочеточникам; новообразования (простаты, матки, толстого кишечника и др.); эндо-метриоз; ретроперитонеальный фиброз (посттрав-матический, на фоне аневризмы аорты, ятрогенный, идиопатический) и др. [18]. Диагностика основана, главным образом, на результатах визуализирующих методов обследования.

Диагностика кардио-
ренального синдрома 1 типа
у больных с СН

Для диагностики КРС синдрома 1 типа у больных с ОСН/ОДСН целесообразно пользоваться совре-менными рекомендациями по диагностике ОПП, согласно которым ОПП необходимо диагностиро-вать при наличии хотя бы 1 из 3 критериев: 1) по-вышении креатинина на >26,5 мкмоль/л в течение 48 часов; 2) повышении креатинина в 1,5 раза в те-чение 7 дней; 3) снижении диуреза <0,5 мл/кг/ч за 6 часов [9]. Подход к диагностике степени тяжести ОПП представлен в таблице 2.

Биомаркерами для диагностики ранних стадий ОПП могут являться цистатин С, KIM-1, L-FABP — пече-ночный тип белка, связывающего жирные кислоты, IL-18 — интерлейкин 18, NGAL [146]. Они активно изучаются и, возможно, в скором времени будут вне-дрены в стандарты диагностики ОПП, в т.ч. при СН. При ультразвуковом исследовании при ОПП почки обычно нормальных или увеличенных размеров с со-храненным корково-медуллярным соотношением, при цветовой доплерографии повышен резистив-ный индекс (RI) >0,8 см/с [86, 96, 146].

Таблица 2. Степень тяжести ОПП
Table 2. The severity of acute kidney injury

Сте- пень/ Stage	Креатинин сыворотки/ Serum creatinine	Диурез, мл/кг/час/ Diuresis, ml / kg / h
1	Повышение в 1,5-1,9 раз от исходного ИЛИ Увеличение на 0,3 мг/дл (26,5мкмоль/л)/ 1,5-1,9 times increasing from the baseline OR An increase of 0,3 mg/dL (26,5 μmol/L)	<0,5 в течение >6 <12 часов/ <0,5 during >6 <12 hours
2	Повышение в 2,0-2,9 раз от исходного/ 2,0-2,9 times increasing from the baseline	<0,5 в течение >12 <24 часов/ <0,5 during >12 <24 hours
3	Повышение в 3,0 раза от исходного ИЛИ Увеличение на 4,0 мг/дл (353,6 мкмоль/л) ИЛИ Начало ЗПТ ИЛИ У больных моложе 18 лет снижение СКФ <35 мл/мин/1,73м²/ 3,0 times increasing from the baseline OR Increasing by 4,0 mg/dL (353,6 μmol/L) OR Initiation of renal replacement therapy OR In patients younger than 18 years old, a decrease in glomerular filtration rate <35 ml / min / 1,73 m²	<0,3 в течение 24 часов ИЛИ Анурия в течение 12 часов/ <0,3 during 24 hours OR Anuria during 12 hours

Диагностика кардиоренального синдрома 2 типа у больных с СН

Для диагностики кардиоренального синдрома 2 типа у больных с ХСН целесообразно пользоваться современными рекомендациями по диагностике и лечению ХБП [24]. ХБП необходимо диагностировать у всех больных при наличии 1 или более маркеров повреждения почек в течение 3 месяцев и более, независимо от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или у больных со значениями СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 месяцев и более, независимо от наличия маркеров повреждения почек. Временной диапазон «3 месяца и более», в течение которого должны присутствовать снижение СКФ или маркеры поражения почек, обусловлен тем, что острые варианты дисфункции почек в течение этого срока завершаются выздоровлением или приводят к появлению признаков ХБП. Использование в качестве критерия диагностики снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² связано с тем, что такое снижение СКФ соответствует потере 50% массы действующих нефронов, что является клинически значимым.

Для расчета СКФ необходимо использовать самую современную и точную формулу CKD-EPI. Расчеты можно производить с помощью on-line калькулятора National Kidney Foundation, представленного на сайте http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.

В соответствии с современными рекомендациями по ХБП, по степени снижения СКФ выделяют 5 стадий поражения почек (Таблица 3) [9, 21].

К маркерам повреждения почек, наличие которых необходимо учитывать при диагностике ХБП, относятся:

1. Альбуминурия/протеинурия (экскреция альбумина с мочой (ЭАМ) ≥10мг/24ч или отношение альбумин/креатинин мочи ≥10мг/г (≥1 мг/ммоль)

2. Изменения мочевого осадка: эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
3. Канальцевая дисфункция: глюкозурия в отсутствии гипергликемии, фосфатурия и др.
4. Гистологические изменения при биопсии почки (специфичные признаки заболевания почек, нефросклероз)
5. Структурные изменения при визуализирующих методах исследования (аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменения размеров почек, истончение коркового слоя, уменьшение корково-медуллярного соотношения, увеличение эхогенности паренхимы)
6. Трансплантация почки в анамнезе [24].

Для диагностики ХБП маркер повреждения почек должен быть выявлен минимум 2 раза с интервалом в 3 месяца или более. Гистологические изменения в почках или необратимые структурные изменения при визуализирующих методах исследования могут быть выявлены однократно [21].

Количественное определение ЭАМ (альбуминурии) необходимо производить в суточной моче или в первой утренней порции мочи с определением отношения альбумин/креатинин. В соответствии с современными рекомендациями выделяют 5 уровней альбуминурии [20]:

A0 — оптимальная альбуминурия: <10 мг/сут, или мг/г креатинина;

A1 — повышенная альбуминурия, ранее называвшаяся высокой нормальной, альбуминурия: 10-29 мг/сут, или мг/г креатинина;

A2 — высокая альбуминурия, ранее называвшаяся микроальбуминурией: 30-299 мг/сут, или мг/г креатинина;

A3 — очень высокая альбуминурия, ранее называвшаяся макроальбуминурией/протеинурией: 300-1999 мг/сут, или мг/г креатинина;

A4 — нефротическая альбуминурия: ≥2000 мг/сут, или мг/г креатинина [9, 21].

Таблица 3. Стадии ХБП [9, 21]

Стадия/ Stage	Характеристика/ Description	СКФ мл/мин/1,73 м ² / Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m ²
C1	Маркеры повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ/ Kidney damage with normal or increased GFR	90 – 120
C2	Маркеры повреждения почек с незначительным снижением СКФ/ Kidney damage with mild decreased GFR	60 — 89
C3a	Умеренно сниженная СКФ	45 — 59
C3b	Существенно сниженная СКФ/ Moderate decrease of GFR, with or without other evidence of kidney damage	30-44
C4	Резко сниженная СКФ/ Severe decrease of GFR, with or without other evidence of kidney damage	15 — 29
C5	Терминальная ХПН, необходима ЗПТ(Диализ/Трансплантация)/ Terminal renal failure	<15

Примечание/Note: СКФ — скорость клубочковой фильтрации/GFR — glomerular filtration rate

Распространенность снижения СКФ у больных с СН

Согласно Национальному регистру больных с ОСН и ОДСН ADHERE [32], который включает около 100 000 пациентов различного возраста и с различной сопутствующей патологией, госпитализированных в 270 стационаров США, средняя СКФ, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, составила 48,9 мл/мин/м² у мужчин и 35,0 мл/мин/м² у женщин [37, 89].

Согласно информационной системе Medicare, снижение рассчитанной по формуле MDRD СКФ <60 мл/мин/1,73м² выявлялось у 60,4% пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом ХСН [123]. По данным Bugh и соавт., СКФ MDRD ниже 60 мл/мин/1,73м² в течение 3 месяцев отмечалась у 50,2% больных с ХСН [54]. В исследовании de Silva и соавт. СКФ MDRD <60 мл/мин была у 57% больных [68]. В других исследованиях распространенность снижения СКФ <60 мл/мин/1,73м² среди больных, госпитализированных в стационары с ОДСН, также составляла 50-70% [72, 78, 121, 122, 125, 164].

При ретроспективном анализе баз данных крупных клинических исследований CONSENSUS, SOLVD, DIG, CIBIS-II, COMET, CHARM, CARE-HF выявлено, что снижение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта, или снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, <60 мл/мин/1,73м² выявлено у 32-50% больных с ХСН [125].

По данным российских исследователей, снижение СКФ MDRD <60 мл/мин/1,73м² было выявлено у 77,1%, ХБП различных стадий — у 90,3% больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [15].

В крупном популяционном исследовании NHANES III было показано, что среди населения США в возрасте старше 20 лет 1 стадия ХБП была у 3,3%, 2 стадия — у 3,0% и 3 стадия — у 4,3% населения [30, 34, 101]. Очевидно, что распространенность снижения СКФ у больных с ХСН во много раз превышает таковую в общей популяции.

Экскреция альбумина с мочой у больных с ХСН: эпидемиологические и патогенетические аспекты

В 1992 году Eiskjaer и соавт. впервые показали, что у 13 больных с ХСН скорость ЭАМ была выше, чем у 13 здоровых лиц из группы контроля (12 мкг/мин по сравнению 2,8 мкг/мин, $p < 0,01$) [76]. Затем Van de Wal и соавт. при оценке отношения альбумин/креатинин в случайной порции мочи выявили микроальбуминурию (А2) у 32% (95% ДИ 22-42%) из 94 амбулаторных больных со стабильным течением ХСН III-IV ФК по NYHA [169]. Jackson и соавт. среди

участников программы CHARM выявили микроальбуминурию (А2) у 30% и макроальбуминурию (А3) у 11% больных с ХСН. Причем повышение ЭАМ было сходным у больных со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ [99]. Orea-Tejeda и соавт. показали наличие микроальбуминурии у 40% из 30 больных с диастолической и 24% из 42 больных с систолической ХСН с ФВ ЛЖ <45% [137], причем около половины больных имело сопутствующий СД [99, 137].

По данным российских исследователей, при оценке отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи микроальбуминурия (А2) выявлялась у 58,6% (95% ДИ 45,7–71,5), высокий нормальный уровень альбуминурии (А1) — у 10,0% пациентов. В суточной моче микроальбуминурия (А2) выявлялась у 67,1% (95% ДИ 54,7–79,5), высокий нормальный уровень (А1) — у 22,9%, макроальбуминурия (А3) — у 5,7% больных [17]. Более высокий уровень ЭАМ, как и меньшие значения СКФ, в РФ, по-видимому, обусловлены тем, что ЭАМ определялась не в случайной разовой, а в первой утренней и в суточной моче. Также это может быть связано с этническими различиями, большей выраженностью клинической симптоматики, систолической дисфункции и меньшей приверженностью к терапии.

Следует заметить, что частота встречаемости альбуминурии у пациентов с ХСН значительно превышает ее распространенность в общей популяции, у больных с СД и АГ, составляющую 6,6-8,3%, 16-32% и 11-40% соответственно [26, 52, 67, 83, 93].

Однозначного ответа на вопрос о причине повышения ЭАМ и развития альбуминурии при СН в настоящее время нет. С одной стороны, альбуминурия может быть проявлением поражения почек: нарушения работы полупроницаемого клубочкового фильтра и повышения внутриклубочкового давления [138]. С другой стороны, повышенная проницаемость клубочкового фильтра для альбумина может отражать наличие генерализованной дисфункции эндотелия [4, 139] и быть связанной с капилляропатией на фоне атеросклероза [69, 91, 93].

При диабетической нефропатии на ранних стадиях развитие альбуминурии связано с изменением заряда анионных компонентов базальной мембраны клубочков. Затем у этих больных увеличивается размер пор в гломерулярной базальной мембране, что может приводить к прогрессированию альбуминурии и развитию макроальбуминурии. Возможно, у больных с ХСН альбуминурия тоже сначала связана с заряд-опосредованными, а затем со структурными изменениями базальной мембраны клубочков [14].

Ранее предполагалось, что молекулы альбумина в процессе фильтрации и пассажа по канальцам не изменяются. Потом было обнаружено, что у больных с СД до развития альбуминурии 90-95% профильтрованного альбумина разрушается в канальцах до малых фрагментов с молекулярной массой 1-15 кДа, не определяемых стандартными иммунохимическими методами. По мере прогрессирования

поражения почек фрагментация альбумина в канальцах снижается, что способствует развитию альбуминурии [138].

Кроме того, профильтровавшийся альбумин может реабсорбироваться клетками проксимальных канальцев путем рецепторзависимого эндоцитоза. Нарушение этого процесса также может вносить вклад в повышение ЭАМ и развитие альбуминурии [14].

У больных с СД была выявлена взаимосвязь микроальбуминурии с изменениями фактора Виллебранда, фибриногеном, тромбомодулином и ингибитором 1 активатора плазминогена. Это позволило предположить, что нарушение работы свертывающей и фибринолитической систем при ССЗ тоже способствует развитию альбуминурии [90].

Новые биомаркеры функции и повреждения почек

К новым маркерам дисфункции и повреждения почек относятся цистатин С (CysC), желатиназасвязанный липокалин нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек 1 (KIM-1), N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG), квесцин 6 [60, 64, 65, 136, 167]. Во многих исследованиях уровни этих маркеров были умеренно повышены у больных с ХСН по сравнению с группой контроля, даже у пациентов с нормальной СКФ [62].

Цистатин С представляет собой ингибитор сериновых протеаз с низкой молекулярной массой (13 кДа), который высвобождается из различных ядродержащих клеток с относительно постоянной скоростью, свободно фильтруется клубочками, не секретируется, немного реабсорбируется. В отличие от креатинина и азота мочевины крови, не зависит от потребления белка, мышечной массы и катаболических процессов [135]. Предполагалось, что цистатин С сыворотки окажется более чувствительным маркером нарушения клубочковой фильтрации, чем креатинин [109]. Однако цистатин С не показал специфичности в отношении функции почек. Его уровень изменяется с возрастом [159], может зависеть от иммуносупрессивной терапии [80], наличия СД, функции щитовидной железы [151, 155]. Для повышения его диагностической ценности разработаны формулы для расчета СКФ, основанные на концентрации этого вещества, а также его в сочетании с креатинином.

Недавно было показано, что цистатин С крови является независимым предиктором смертности, трансплантации сердца и госпитализаций по поводу СН [167]. Была выявлена взаимосвязь цистатина С крови с повреждением миокарда, уровнем NT-pro-BNP и дисфункцией желудочков [107, 108, 113, 167]. Взаимосвязи уровня цистатина С с продолжительностью госпитализаций у больных с ИБС, ХСН и ОСН не выявлено [53]. Однако пациенты с повышением уровня цистатина имели повышенный риск смерти и смерти/повторных госпитализаций [54]. Причем цистатин показал себя как предиктор, более силь-

ный, чем привычные маркеры функции почек [107, 117, 132]. При комбинации цистатина С с NT-Pro-BNP предсказательная ценность увеличивалась [53] [20][8].

Еще одним новым маркером повреждения почек является липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). Это белок с молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается и секретируется иммунными клетками, гепатоцитами и клетками почечных канальцев при различных патологических состояниях [115]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что экспрессия NGAL повышается в сердце при СН и миокардите, а также в атеросклеротических бляшках. В клинических исследованиях уровень NGAL в крови и моче коррелировал с креатинином или СКФ, а также с клиническими и биохимическими маркерами (например, НУП) и в некоторых, но не во всех, исследованиях — с тяжестью СН [61]. Уровень NGAL крови также был взаимосвязан с повышением смертности и частоты госпитализаций по поводу СН [44, 62, 162].

Аналогичные результаты опубликованы для KIM-1 и NAG. KIM-1 — гликопротеин, экспрессируемый проксимальными канальцами при повреждении почек. Его называют «почечным тропонином». Его наличие у больных с СН и его корреляция NT-proBNP свидетельствуют о том, что повреждение почек присутствует у многих больных с тяжелой СН [59]. Уровень KIM-1 в моче повышается по сравнению с контролем при клинически явной СН [102]. Уровни KIM-1 и NAG коррелировали с тяжестью СН и являлись предикторами общей смертности и госпитализаций по поводу СН [63–66].

Квесцин 6 (QuiescinQ6, QSOX1) — белок, участвующий в образовании дисульфидных мостиков. По результатам широкомасштабных геномных исследований, он (наряду с BNP) оказался связанным с ОДСН. В настоящее время ведется изучение его биологического значения и целесообразности клинического использования [49, 126, 140].

Почечная гемодинамика

Ранней диагностике КРС у больных с ХСН могут способствовать визуализирующие технологии [86]. Почечная гемодинамика может исследоваться с помощью дуплексного сканирования почечных артерий [2]. При этом у больных с ХСН по сравнению с нормой выявляется снижение пиковой систолической (V_{ps}) и конечной диастолической скоростей (V_{ed}) кровотока [171], повышение пульсационного (PI), резистивного (RI) индексов, систоло-диастолического соотношения (S/D), снижение показателей объемного почечного кровотока [11–14, 17, 171].

Изменения параметров почечной гемодинамики у больных с ХСН могут быть связаны с отеком интерстициальной ткани и изменениями внутривисцерального сосуда, такими как гиалиноз почечных

артериол и фибропластическое утолщение интимы мелких артерий [92, 152, 153], которые характерны для нефросклероза, развивающегося при тяжелой ХСН. Нарушения почечной гемодинамики у больных с ХСН сходны с изменениями, выявляемыми при патологии почек другой этиологии. Это может быть обусловлено общностью механизмов, лежащих в основе нарушений почечной гемодинамики при этих заболеваниях, что определяет общность подходов к нефропротекции [10, 14, 17].

Допплерографические характеристики почечного кровотока у больных с ХСН взаимосвязаны с общепризнанными проявлениями дисфункции почек: концентрацией креатинина в сыворотке крови, СКФ и ЭАМ [14, 17]. Аналогичная взаимосвязь между показателями доплерографии на различных уровнях почечного артериального дерева с концентрацией креатинина в сыворотке крови, клиренсом креатинина и СКФ показана у больных с гипертонической болезнью и ХПН на фоне хронического гломерулонефрита, СД и хронического пиелонефрита [14]. Взаимосвязь RI и PI с уровнем альбуминурии была выявлена у больных с гипертонической болезнью [5]. По мнению В. Krumme, внутривисцеральные индексы сопротивления, являются не столько специфическими маркерами повреждения почек, сколько комплексным показателем податливости, пульсации и периферического сопротивления всего артериального сосудистого русла. Изменение податливости и периферического сопротивления артериального сосудистого русла сопровождается аналогичными изменениям в сосудах почек, что вносит вклад в снижение СКФ и повышение ЭАМ [106].

Таким образом, кардиоренальный синдром является закономерной и неотъемлемой частью кардиоренального континуума. Возможно, он является лишь малым звеном кардиоренально-метаболической оси [142]. Кардиоренальный синдром представляет собой развитие хронической болезни почек у больных с хронической и острой почечной недостаточностью. Кардиоренальный синдром может быть диагностирован у 32-90,3% больных с СН. Нарушение функции почек оказывает неблагоприятное прогностическое значение: приводит к повышению смертности больных с СН. Необходимо своевременно диагностировать наличие кардиоренального синдрома и учитывать это при ведении больных с СН. Необходимо дальнейшее изучение способов профилактики развития и предотвращения прогрессирования поражения почек у больных с сердечной недостаточностью, на которое должны быть направлены усилия мультидисциплинарной команды.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Арутюнов, Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2008; 9(5): 234-249.
Arutyunov G.P. Pathophysiological processes in the kidneys in patients with CHF. Journal of heart failure. 2008; 9(5): 234-249 [In Russian].
2. Глазун, Л.О., Митьков, В.В., Полухина, Е.В. Допплерографическая оценка нарушений внутривисцеральной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003; 4: 21-27.
Glazun L.O., Mitkov V.V., Polukhina E.V. Doppler assessment of intrarenal hemodynamic disorders in patients with chronic renal failure. Ultrasound and functional diagnostics. 2003; 4: 21-27 [In Russian].
3. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е., Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечно-сосудистого континуума — фокус на валсартан. Атмосфера. Новости кардиологии. 2012; 2: 27-31.
Karpov Yu.A., Gendlin G.E. Efficiency of angiotensin receptor blockers at different stages of the cardiovascular continuum — focus on valsartan. Atmosphere. News of Cardiology. 2012; 2: 27-31 [In Russian].
4. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б., Кардиоренальный синдром. Русский медицинский журнал, 2003; 11(12): 699-702.
Kobalava Zh.D., Dmitrov T.B. Cardiorenal Syndrome. Russian Medical Journal. 2003; 11(12): 699-702 [In Russian].
5. Конечная Е.Я., Нанчикеева М.Л., Гладкая А.А. Значение показателей внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертонией. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; 2: 83-89.
Konechnaya E.Ya., Nanchikееva M.L., Gladkaya A.A., The value of indicators of intrathecal renal hemodynamics in patients with essential hypertension. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2001; 2: 83-89 [In Russian].
6. Кутырина И.М. Нефропротективные свойства блокаторов синтеза ангиотензина II: влияние ренитек на протеинурию. Сердечная недостаточность. 2000; 1(3): 92-93.
Kutyryna I.M. Nephroprotective properties of blockers for the synthesis of angiotensin II: the effect of renitec on proteinuria. Heart Failure. 2000; 1(3): 92-93 [In Russian].
7. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 14(7): 379-472.
Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. National recommendations of OSSN, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Journal of Heart Failure. 2013; 14(7): 379-472 [In Russian].
8. Медведева Е.А., Шилиева Н.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал. 2017; 141(1): 136-141.
Medvedeva E.A., Shilyaeva N.V. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 136-141 [In Russian].
9. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 112(8): 7-37.

- Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 112(8): 7-37 [In Russian].
10. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В. Допплерографические исследования в уронефрологии. Современные медицинские технологии. Медицина: Москва. 2002; 152 с.
- Nazarenko G.I., Khitrova A.N., Krasnov T.V. Doppler research in uronephrology. *Modern medical technology*. Medicine: Moscow. 2002; 152 p. [In Russian].
11. Ольхова Е.Б., Зарубина С.А., Быковский В.А., Эхографическая оценка ренальной гемодинамики у детей разного возраста. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии. 1999; 3: 212-218.
- Olkhova E.B., Zarubina S.A., Bykovsky V.A. Echographic assessment of renal hemodynamics in children of different ages. *Ultrasound diagnosis in obstetrics, gynecology, pediatrics*. 1999; 3: 212-218 [In Russian].
12. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2006; 8(3): 225-231.
- Poleschuk L.A. Characteristics of renal hemodynamics in children with kidney disease (Literature Review). *Nephrology and dialysis*. 2006; 8(3): 225-231 [In Russian].
13. Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2007; 161 с.
- Reznik E.V. State renal hemodynamics and renal function in patients with chronic heart nedostatochnostyu. *Dissertatsiya for the degree of candidate of medical sciences*. Moscow. 2007; 161 p. [In Russian].
14. Резник Е.В. Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности. *Lamber*. 2011; 188 с.
- Reznik E.V. Kidneys as a target organ for chronic heart failure. *Lamber*. 2011; 188 p. [In Russian].
15. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010; 12(1): 13-24.
- Reznik E.V., Gendlin G.E., Guschina V.M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (Literature review). *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(1): 13-24 [In Russian].
16. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных с хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика и лечение. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2005; 6(6): 45-50.
- Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Renal dysfunction in patients with chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Heart Failure*. 2005; 6(6): 45-50 [In Russian].
17. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Хрипун А.И. Функциональное состояние почек, экскреция альбумина с мочой и почечная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2010; 12(4): 275-286.
- Reznik E.V., Gendlin G.E., Khripun A.I. Renal function, urinary albumin excretion and renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(4): 275-286 [In Russian].
18. Смирнов А.В., Добронраво, В.А., Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/ОСТРОЕ-ПОВРЕЖДЕНИЕ-ПОЧЕК-ОСНОВНЫЕ-ПРИНЦИПЫ-ДИАГНОСТИКИ-ПРОФИЛАКТИКИ-И-ТЕРАПИИ.pdf>. 2015 (Интернет-ресурс: дата обращения 15.10.2018).
- Smirnov A.V., Dobronravov V.A., National Recommendations. *Acute kidney damage: the basic principles of diagnosis, prevention and treatment*. <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/STROJE-DAMAGE-MENS-BASIC-PRINCIPLES-DIAGNOSTICS-PROPHYLA-TYPE-THERAPY.pdf>, 2015 [accessed 2018 Oct 15] [In Russian].
19. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.В., Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология. 2005; 9(3): 7-15.
- Smirnov, A.V., Dobronravov, V.A., Kayukov, I.V., *Cardiorenal Continuum: The Pathogenetic Basis of Preventive Nephrology*. *Nephrology* 2005; 9(3): 7-15 [In Russian].
20. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Бобкова И.Н. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, СКРИНИНГ, ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. Нефрология. 2012; 16(1): 89-115.
- Smirnov, A.V., Shilov, E.M., Bobkova, I.N. et al., *NATIONAL RECOMMENDATIONS CHRONIC KIDNEY DISEASE: BASIC TERMS, DEFINITION, DIAGNOSTIC, SCRININIG, APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT*. *Nephrology* 2012; 16(1): 89-115 [In Russian].
21. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша: Санкт-Петербург. 2012; 51 с.
- Smirnov, A.V., Shilov, E.M., Dobronravov, V.A. et al., *National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches*. Lefty: St. Petersburg. 2012; 51p. [In Russian].
22. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: руководство для врачей терапевтов, врачей общей практики. Москва: Миклош. 2008; 137-149.
- Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Reznik E.V. *The main directions in the treatment of patients with chronic heart failure: a guide for general practitioners, general practitioners*. Moscow: Miklos. 2008; 137-149 [In Russian].
23. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Болеет сердце — страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности. *Лечебное дело*. 2009; 1: 27-36.
- Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Reznik E.V. *The heart is ill — the kidneys suffer: cardiorenal syndrome in chronic heart failure*. *Medical business*. 2009; 1: 27-36 [In Russian].
24. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардиоренального синдрома. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2008; 9(5): 226-230.
- Tereshchenko S.N. *Modern aspects of cardiorenal syndrome*. *Journal of Heart Failure*. 2008; 9(5): 226-230 [In Russian].
25. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Сердце*. 2002; 1(5): 251-256.
- Tereshchenko S.N., Demidova I.V. *Renal Function in Chronic Heart Failure in Patients of Elderly and Elderly Age*. *Heart*. 2002; 1(5): 251-256 [In Russian].
26. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Гипертензивный нефросклероз (гипертензивная нефропатия). Ростов-на-Дону, Красноярск: Феникс, Издательские проекты. 2006; 41-66.

- Shabalin V.V., Grinshtein Yu.I., Hypertensive nephrosclerosis (hypertensive nephropathy). Rostov-on-Don, Krasnoyarsk: Fenix, Publishing projects. 2006; 41-66 [In Russian].
27. Шилов Е.М., Кутырина И.М., Новикова М.С. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома. Лечащий врач. 2012; 1: 8-13.
Shilov E.M., Kutyrina I.M., Novikova M.S. Therapeutic strategies for treating cardiorenal syndrome. The attending physician. 2012; 1: 8-13 [In Russian].
 28. Шутов А.М., Машина Т.В., Мардер Н.Я., Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2005; 7(2): 140-144.
Shutov A.M., Mashina T.V., Marder N.Ya. Chronic heart failure in patients with chronic kidney disease. Nephrology and dialysis. 2005; 7(2): 140-144 [In Russian].
 29. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1991; 325 (5): 293-302.
 30. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
 31. NKF takes the next step in K/DOQI process with guidelines for CKD. Nephrol News Issues. 2002; 16 (4): 52-53.
 32. Adams K.F., Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005; 149 (2): 209-16.
 33. Amin J.K., Xiao L., Pimental D.R. et al. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. J Mol Cell Cardiol. 2001; 33 (1): 131-9.
 34. Askoxylakis V., Thieke C., Pleger S.T. et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. BMC Cancer. 2010; 10: 105.
 35. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Epidemiology of cardiorenal syndromes. Contrib Nephrol. 2010; 165: 68-82.
 36. Bakris G.L., R. N. Endothelin modulates angiotensin II-induced mitogenesis of human mesangial cells. Am J Physiol. 1993; 264 (6 Pt 2): F937-42.
 37. Bellomo R., Ronco C. The kidney in heart failure. Kidney Int Suppl. 1998; 66: S58-61.
 38. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006; 355 (3): 260-9.
 39. Bianchi P., Seguelas M.H., Parini A. et al. Activation of pro-apoptotic cascade by dopamine in renal epithelial cells is fully dependent on hydrogen peroxide generation by monoamine oxidases. J Am Soc Nephrol. 2003; 14 (4): 855-62.
 40. Bleeker M.W., De Groot P.C., Pawelczyk J.A. et al. Effects of 18 days of bed rest on leg and arm venous properties. J Appl Physiol. 2004; 96 (3): 840-7.
 41. Bleumink G.S., Schut A.F., Sturkenboom, M.C. et al. Genetic polymorphisms and heart failure. Genet Med. 2004; 6 (6): 465-74.
 42. Bock J.S., Gottlieb S.S., Cardiorenal syndrome: new perspectives. Circulation. 2010; 121 (23): 2592-600.
 43. Boerrigter G., Lapp H., Burnett J.C., Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. Handb Exp Pharmacol. 2009; 191: 485-506.
 44. Bolognani D., Basile G., Parisi P. et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. Rejuvenation Res. 2009; 12 (1): 7-14.
 45. Bongartz L.G., Braam B., Gaillard C.A. et al. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models. Am J Physiol Renal Physiol. 2012; 303 (9): F1253-63.
 46. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardio-renal syndrome: 'Guyton revisited'. Eur Heart J. 2005; 26 (1): 11-7.
 47. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A., Biomarkers of inflammation in heart failure. Heart Fail Rev. 2010; 15 (4): 331-41.
 48. Braam B., Cupples W.A., Joles J.A. et al. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. Heart Fail Rev. 2012; 17 (2): 161-75.
 49. Braunwald E., Heart failure. JACC Heart Fail. 2013; 1 (1): 1-20.
 50. Bristow M.R. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. Circ Res. 2011; 109 (10): 1176-94.
 51. Bruch C., Rothenburge, M., Gotzman, M. et al, Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure--impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. Int J Cardiol. 2007; 118 (3): 375-80.
 52. Bruno G., Pagano G. Low prevalence of microalbuminuria in young Italian insulin-dependent diabetic patients with short duration of disease: a population-based study. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Diabet Med. 1996; 13 (10): 889-93.
 53. Butler J., Chirovsky D., Phatak H. et al. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. Circ Heart Fail. 2010; 3 (6): 726-45.
 54. Campbell C.Y., Clarke W., Park H. et al. Usefulness of cystatin C and prognosis following admission for acute heart failure. Am J Cardiol. 2009; 104 (3): 389-92.
 55. Chawla L.S., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney Int. 2012; 82 (5): 516-24.
 56. Chuasuwan A., Kellum J.A., Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. Semin Nephrol. 2012; 32 (1): 31-9.
 57. Colombo P.C., Ganda A., Lin J. et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. Heart Fail Rev. 2012; 17 (2): 177-90.
 58. Colombo P.C., Onat D., Sabbah H.N. Acute heart failure as "acute endothelitis"-Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. Eur J Heart Fail. 2008; 10 (2): 170-5.
 59. Comnick M., Ishani A. Renal biomarkers of kidney injury in cardiorenal syndrome. Curr Heart Fail Rep. 2011; 8 (2): 99-105.
 60. Cruz D.N., Fard A., Clementi A. et al. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. Semin Nephrol. 2012; 32 (1): 79-92.
 61. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2012; 50 (9): 1533-45.
 62. Cruz D.N., Schmidt-Ott K.M., Vescovo G. et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol. 2013; 182: 117-36.
 63. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. Eur Heart J. 2011.

64. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1 (5): 417-24.
65. Damman K., Van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart.* 2010; 96 (16): 1297-302.
66. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10 (10): 997-1000.
67. de Jong P.E., Hillege H.L., Pinto-Sietsma S.J. et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (1): 10-3.
68. de Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006; 27 (5): 569-81.
69. Deckert T., Yokoyama H., Mathiesen E. et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ.* 1996; 312 (7035): 871-4.
70. Delles C., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38 (1): 99-107.
71. Dobre D., Rossignol P., Metra M. et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012; 17 (2): 283-90.
72. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 (3): 681-9.
73. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991; 121 (4 Pt 1): 1244-63.
74. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006; 114 (25): 2850-70.
75. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation.* 2006; 114 (25): 2871-91.
76. Eiskjaer H., Bagger J.P., Mogensen C.E. et al. Enhanced urinary excretion of albumin in congestive heart failure: effect of ACE-inhibition. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992; 52 (3): 193-9.
77. Entin-Meer M., Ben-Shoshan J., Maysel-Auslender S. et al. Accelerated renal fibrosis in cardiorenal syndrome is associated with long-term increase in urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels. *Am J Nephrol.* 2012; 36 (2): 190-200.
78. Ezekowitz J., McAlister F.A., Humphries K.H. et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (8): 1587-92.
79. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011; 364 (9): 797-805.
80. Ferrannini M., Vischini G., Di Daniele N. Cystatin C: a promising misunderstood biomarker for the diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008; 74 (12): 1623; author reply 1623-4.
81. Funaya H., Kitakaze M., Node K. et al. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 95 (6): 1363-5.
82. Garcia-Donaire J.A., Ruilope L.M. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol.* 2011; 975782.
83. Garg J.P., Bakris G.L., Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2002; 7 (1): 35-43.
84. Garvin J.L. Angiotensin stimulates bicarbonate transport and Na⁺/K⁺ ATPase in rat proximal straight tubules. *J Am Soc Nephrol.* 1991; 1 (10): 1146-52.
85. Giannessi D., Del Ry S., Vitale R.L. The role of endothelins and their receptors in heart failure. *Pharmacol Res.* 2001; 43 (2): 111-26.
86. Grande D., Terlizze P., Iacoviello M., Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. *World J Nephrol.* 2017; 6 (3): 123-131.
87. Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J. et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9 (2): 99-111.
88. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (12): 2164-71.
89. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004; 9 (3): 195-201.
90. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D. et al. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure. *Heart Fail Monit.* 2002; 2 (3): 78-84.
91. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002; 106 (14): 1777-82.
92. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102 (2): 203-10.
93. Hillege H.L., Janssen W.M., Bak A.A. et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001; 249 (6): 519-26.
94. House A.A. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 40-8.
95. House A.A., Anand I., Bellomo R. et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (5): 1416-20.
96. Iacoviello M., Leone M., Antoncetti V. et al. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances. *World J Clin Cases* 2015; 3 (1): 10-9.
97. Ismail Y., Kasmikha Z., Green H.L. et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 18-25.
98. Iyngkaran P., Schneider H., Devarajan P. et al. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 3-17.
99. Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C. et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009; 374 (9689): 543-50.
100. Jois P., Mebazaa A., Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32 (1): 26-30.

101. Jones C.A., Christensen A.L., Salihu H. et al. Prediction of individual probabilities of livebirth and multiple birth events following in vitro fertilization (IVF): a new outcomes counselling tool for IVF providers and patients using HFEA metrics. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2011; 8: 3.
102. Jungbauer C.G., Birner C., Jung B. et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (10): 1104-10.
103. Kagami S., Border W.A., Miller D.E. et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest.* 1994; 93 (6): 2431-7.
104. Khan S.S., Xue J.L., Kazmi W.H. et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int.* 2005; 67 (3): 1038-46.
105. Kishimoto T., Maekawa M., Abe Y. et al. Intrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation. *Kidney Int.* 1973; 4 (4): 259-66.
106. Krumme B. Renal Doppler sonography-update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract.* 2006; 103 (2): 24-8.
107. Lassus J., Harjola V.P., Sund R. et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J.* 2007; 28 (15): 1841-7.
108. Lassus J.P., Nieminen M.S., Peuhkurinen K. et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J.* 2010; 31 (22): 2791-8.
109. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48 (5): 699-707.
110. Lazzarini V., Bettari L., Bugatti S. et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012; 17 (2): 291-303.
111. Lekawanvijit S., Kompa A.R., Zhang Y. et al. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302 (9): H1884-93.
112. Lin H.H., Chen C.H., Hsieh W.K. et al. Hydrogen peroxide increases the activity of rat sympathetic preganglionic neurons in vivo and in vitro. *Neuroscience.* 2003; 121 (3): 641-7.
113. Linzbach S., Samigullin A., Yilmaz S. et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in patients with and without heart failure. *Am J Cardiol.* 2009. Vol. 103 (8): P. 1128-33.
114. Lu J., Wang X., Wang W. et al. Abrogation of lectin-like oxidized LDL receptor-1 attenuates acute myocardial ischemia-induced renal dysfunction by modulating systemic and local inflammation. *Kidney Int.* 2012; 82 (4): 436-44.
115. Maisel A.S., Mueller C., Fitzgerald R. et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (8): 846-51.
116. Makrisitsis K.P., Liakopoulos V., Leivaditis K. et al. Adaptation of renal function in heart failure. *Ren Fail.* 2006; 28 (7): 527-35.
117. Manzano-Fernandez S., Boronat-Garcia M., Albaladejo-Oton M.D. et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2009; 103 (12): 1753-9.
118. Marenzi G., Lauri G., Guazzi M. et al. Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis. *Am J Med Sci.* 2001; 321 (6): 359-66.
119. Matsusaka T., Hymes J., Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7 (10): 2025-43.
120. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4 (2): 125-30.
121. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M. et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004; 109 (8): 1004-9.
122. McClellan W.M., Flanders W.D., Langston R.D. et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (7): 1928-36.
123. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (7): 1912-9.
124. McCullough P.A. Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (5): 725-8.
125. McMurray J.J. Chronic kidney disease in patients with cardiac disease: a review of evidence-based treatment. *Kidney Int.* 2005; 68 (4): 1419-26.
126. Mebazaa A., Vanpoucke G., Thomas G. et al. Unbiased plasma proteomics for novel diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: identification of quiescin Q6 as a candidate biomarker of acutely decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2012; 33 (18): 2317-24.
127. Miyata T., Sugiyama S., Saito A. et al. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int Suppl.* 2001; 78: S25-31.
128. Mohmand H., Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (4): 615-21.
129. Morris M.J., Cox H.S., Lambert G.W. et al. Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans. *Hypertension.* 1997; 29 (1 Pt 1): 137-43.
130. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (7): 589-96.
131. Mullens W., Abrahams Z., Skouri H.N. et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (3): 300-6.
132. Naruse H., Ishii J., Kawai T. et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med.* 2009; 122 (6): 566-73.
133. Navis G., Faber H.J., de Zeeuw D. et al. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 1996; 15 (3): 200-11.
134. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (13): 1268-74.
135. Nunez J., Minana G., Santas E. et al. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015; 68 (5): 426-35.
136. Nymo S.H., Ueland T., Askevold E.T. et al. The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA*. *J Intern Med.* 2012; 271 (5): 436-43.

137. Orea-Tejeda A., Colin-Ramirez E., Hernandez-Gilsoul T. et al. Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic heart failure patients. *Cardiol J*. 2008; 15 (2): P. 143-9.
138. Osicka T.M., Houlihan C.A., Chan J.G. et al. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes*. 2000; 49 (9): 1579-84.
139. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Di Bello V. et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16 (2): 79-89.
140. Piran S., Liu P., Morales A. et al. Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (4): 283-9.
141. Pokhrel N., Maharjan N., Dhakal B. et al., Cardiorenal syndrome: A literature review. //Exp Clin Cardiol. 2008. Vol. 13 (4): P. 165-70.
142. Preeti J., Alexandre M., Pupalan I. et al. Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction — A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome. *Curr Cardiol Rev*. 2016; 12 (3): 186-94.
143. Remuzzi G., Cattaneo D., Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (8): 1459-62.
144. Ronco C., Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol*. 2010; 164: 33-8.
145. Ronco C., Cruz D. Cardio-renal syndromes: introduction. *Semin Nephrol*. 2012; 32 (1): 1-2.
146. Ronco C., Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches. *Kidney Dis (Basel)*. 2017; 2 (4): 151-163.
147. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (19): 1527-39.
148. Ronco C., Maisel A. Volume overload and cardiorenal syndromes. *Congest Heart Fail*. 2010; 16 Suppl 1: Si-iv; quiz Svi.
149. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31 (6): 703-11.
150. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2010; 165: 54-67.
151. Roos J.F., Doust J., Tett S.E. et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007; 40 (5-6): 383-91.
152. Ruilope L.M. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2001; 14 (6 Pt 2): 213S-217S.
153. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E. et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (7): 1782-7.
154. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl*. 2002 (82): S12-22.
155. Rule A.D., Bergstralh E.J., Slezak J.M. et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006; 69 (2): 399-405.
156. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N Engl J Med*. 1988; 319 (16): 1065-72.
157. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med*. 1988; 319 (17): 1127-34.
158. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341 (8): 577-85.
159. Shlipak M.G., Katz R., Kestenbaum B. et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol*. 2009; 30 (3): 171-8.
160. Shlipak M.G., Massie B.M. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2004; 110 (12): 1514-7.
161. Shokoji T., Nishiyama A., Fujisawa Y. et al. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2003; 41 (2): 266-73.
162. Shrestha K., Borowski A.G., Troughton R.W. et al. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail*. 2011; 17 (6): 472-8.
163. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia — the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif*. 2004; 22 (3): 277-84.
164. Smilde T.D., Hillege H.L., Voors A.A. et al. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (2): 240-3.
165. Soni S.S., Ronco C., Pophale R. et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012; 32 (1): 49-56.
166. Tanaka K., Ito M., Kodama M. et al. Longitudinal change in renal function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without renal insufficiency at initial diagnosis. *Circ J*. 2007; 71 (12): 1927-31.
167. Tang W.H., Van Lente F., Shrestha K. et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2008; 14 (5): 394-9.
168. Vallon V., Miracle C., Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (2): 176-87.
169. van de Wal R.M., Asselbergs F.W., Plokker H.W. et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2005; 11 (8): 602-6.
170. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107 (11): 1486-91.
171. Vigna C., Russo A., Barbano F. et al. Color Doppler ultrasonography for the assessment of renal blood flow in heart failure. *Chest*. 1995; 108 (4): 912-8.
172. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillere-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996; 49 (5): 1304-13.
173. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T. et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol*. 1998; 161 (5): 2524-32.
174. Witko-Sarsat V., Nguyen Khoa T., Jungers P. et al. Advanced oxidation protein products: oxidative stress markers and mediators of inflammation in uremia. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1998; 28: 321-41.
175. Young B., Zaritsky J., Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (8): 1384-7.



Статья получена/Article received 15.10.2018 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication
 09.12.2018 г.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.Г. Тарадин* ^{1,2}, Д.В. Борт^{1,2},
А.В. Дмитриев², И.В. Канишева¹, И.А. Сидоренко¹

¹— ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

N.T. Vatutin^{1,2}, G.G. Taradin* ^{1,2}, D.V. Bort^{1,2},
A.V. Dmitriev¹, I.V. Kanisheva¹, I.A. Sidorenko¹

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

²— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

A CASE OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION (REVIEW AND CASE REPORT)

Резюме

В статье приведен обзор литературы по проблеме спонтанной диссекции коронарной артерии — надрыве её стенки, не связанном с атеросклерозом, травмой или ятрогенным воздействием и приводящим к проникновению крови между оболочками артерии. Последствием такой диссекции является обструкция коронарной артерии, вследствие формирования интрамуральной гематомы или повреждения интимы, и ишемия миокарда с развитием острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда или внезапной кардиальной смерти. Представлены сведения по эпидемиологии, патофизиологии и этиологии заболевания. Освещена роль артериопатий, воспалительных заболеваний, беременности и женских половых гормонов, генетических причин, а также инициирующих и стрессорных факторов в развитии спонтанной диссекции коронарной артерии. Описывается клиническая картина и диагностика заболевания. Подчеркивается, что помимо клинических проявлений, традиционная электрокардиограмма и коронарная ангиография остаются стандартом диагностики диссекции. При лечении спонтанной диссекции коронарной артерии используют чрескожное коронарное вмешательство со стентированием пораженной артерии, аортокоронарное шунтирование и медикаментозные средства, причём консервативная медикаментозная терапия является предпочтительной. Особый акцент сделан на особенностях диагностических и терапевтических мероприятий у беременных и кормящих грудью пациенток. В статье также описывается клинический случай развития крупноочагового инфаркта миокарда, осложнённого кардиогенным шоком у молодой женщины без факторов риска ишемической болезни сердца в послеродовом периоде, причиной которого явилась спонтанная диссекция коронарной артерии. Диагностика заболевания сопровождалась определёнными трудностями. Ургентное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии позволило быстро улучшить и стабилизировать состояние пациентки.

Ключевые слова: спонтанная диссекция коронарной артерии, инфаркт миокарда, кардиогенный шок, диагностика, коронарография, лечение, беременность, постпартальный период

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Борт Д.В. и др. СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 23-30. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30

Abstract

The article presents a literature review on the problem of spontaneous dissection of the coronary artery (SCAD) — tearing of its wall, not associated with atherosclerosis, trauma or iatrogenic effects leading to blood penetration between vessel layers of the artery. The consequence of this dissection is obstruction of the coronary artery due to the formation of intramural hematoma or intima damage, and myocardial ischemia with development of acute coronary syndrome, myocardial infarction or sudden cardiac death. Information on the epidemiology, pathophysiology and etiology of the disease is presented here. It was highlighted a role of arteriopathies, inflammatory diseases, pregnancy and female sex hormones, genetic causes as well as initiating and stress factors in its development. The clinic picture and diagnosis of the disease is described. It was emphasized that in addition to clinical manifestations, the traditional electrocardiogram and coronary angiography remain the standard for diagnostics of the dissection. In the treatment of SCAD, percutaneous coronary intervention with stenting of the affected artery is used, coronary artery bypass surgery and medications

*Контакты/Contacts. E-mail: taradin@inbox.ru

with regard to preference of conservative drug therapy. A special attention is paid to the features of diagnostic and therapeutic measures in pregnant and breast-feeding patients.

The article also presents a clinical case of development of large-focal myocardial infarction complicated by cardiogenic shock in a young woman without risk factors for coronary heart disease in the postpartum period caused by SCAD. Diagnosis of the disease was accompanied by certain difficulties. An urgent percutaneous coronary intervention with stenting of the infarct-related coronary artery allowed rapidly improving and stabilizing the patient's condition.

Key words: *spontaneous coronary artery dissection, myocardial infarction, cardiogenic shock, diagnosis, coronary angiography, treatment, pregnancy, postpartum period*

For citation: Vatutin N.T., Taradin G.G., Bort D.V., et al. A CASE OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION (REVIEW AND CASE REPORT). The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 23-30. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ИМГ — интрамуральная гематома, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СДКА — спонтанная диссекция коронарной артерии, ФМД — фиброзно-мышечная дисплазия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Спонтанная диссекция (расслоение, разрыв) коронарной артерии (СДКА) — это надрыв её стенки, не связанный с атеросклерозом, травмой или ятрогенным воздействием, приводящий к проникновению крови между оболочками сосуда (tunica intima, tunica media и tunica externa). Последствием такой диссекции является обструкция коронарной артерии вследствие формирования интрамуральной гематомы (ИМГ) или повреждения интимы и ишемия миокарда с развитием острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной коронарной смерти [4].

Впервые СДКА была описана ещё в 1931 г. [2], но в последние годы, в связи с бурным развитием эндоваскулярных технологий, эта проблема приобрела особую актуальность [3].

Эпидемиология

Истинная распространенность СДКА неизвестна из-за трудностей её диагностики и недостатка опыта клиницистов. Вместе с тем предполагают, что СДКА может являться причиной ОКС и ИМ в 1-4% случаев в общей популяции, у 35% женщин в возрасте до 50 лет [4] и у 43% беременных [5]. Чаще других поражается левая коронарная артерия (32-50%), а множественная СДКА встречается в 23% случаев [6].

Патофизиология

СДКА характеризуется спонтанным формированием ИМГ в пределах стенки коронарной артерии. Это подтверждено как интракоронарными изображениями, так и серийными гистопатологическими наблюдениями [4]. Существуют две теории развития СДКА. Первая предполагает, что первичным патологическим событием является повреждение сосудистой стенки (надрыв интимы), которое позволяет крови выходить из истинного канала сосуда и соз-

давать ложный. Согласно второй теории считается, что первичным инициирующим событием является спонтанное кровоизлияние из собственных мелких сосудов артерии (vasa vasorum) в пределах сосудистой стенки [7].

При анализе серии оптических когерентных томографий у пациентов со СДКА отмечено, что место повреждения интимы не всегда может быть найдено посредством этой методики, свидетельствуя в пользу второй теории патогенеза [8]. В случаях, когда удаётся обнаружить место повреждения интимы, остается неясным — является ли это инициирующим событием или же последствием повышения давления в ложном канале, либо воздействием самой инструментальной процедуры на коронарную артерию. Присутствие воспалительного клеточного инфильтрата, окружающего место диссекции, может использоваться в распознавании СДКА и отличии ее от ятрогенной [9].

Этиология

Природа СДКА, по всей видимости, является многофакторной: наследственные или приобретенные артериопатии, системные воспалительные заболевания, генетические дефекты, гормональные влияния и их комбинации с инициирующими стрессовыми ситуациями [10].

Артериопатии

Среди всех артериопатий, наиболее часто (17-86%) отмечается ассоциация СДКА с мультифокальной фиброзно-мышечной дисплазией (ФМД) [11]. Эта дисплазия, поражающая любое артериальное ложе, может манифестировать в виде артериального стеноза, аневризмы, извилистости или диссекции. Мультифокальная ФМД является наиболее частым её типом и ангиографически выглядит как зоны перемежающихся стенозов, дилатаций и аневризм; фокальная же (<10% случаев) ангиографически проявляется как единичное концентрическое или тубу-

лярное сужение. В настоящее время ФМД относят к состояниям, при которых генетически опосредована ломкость артериальных сосудов. Сообщения о типичных гистологических и ангиографических находках ФМД в коронарных артериях, включая пациентов с предшествующими событиями СДКА, дали повод считать, что она может быть манифестацией своеобразной «коронарной формы» ФМД [12].

Беременность и женские половые гормоны

СДКА является наиболее частой причиной ИМ у беременных или постпартальных пациенток (примерно 1,81 случаев на 100 тыс. беременностей) [3]. Большинство её случаев развиваются в третьем триместре либо раннем постпартальном периоде, однако имеются данные о СДКА в более ранние сроки гестации [13].

Причины СДКА, ассоциированной с беременностью, до конца не ясны, хотя предполагают, что гормональные изменения, возникающие в этот период, нарушают архитектуру артериальной стенки, способствуют её надрыву, появлению ИМГ и началу клинической симптоматики [14]. Аккумуляция этих изменений в течение нескольких беременностей может объяснять повышенный риск СДКА у женщин с множественными родами. Этому также способствует и наличие артериальной гипертензии, липидных нарушений, хронической депрессии, мигрени, а также возрастное материнство и лечение бесплодия в анамнезе [14].

Женщины со СДКА, ассоциированной с беременностью, имеют худший прогноз в сравнении с другими пациентками, и неясно, почему заболевание, связанное с беременностью, характеризуется более агрессивной распространенной диссекцией и почему оно не развивается у большинства из них [15].

Воспалительные заболевания

Имеются сообщения, описывающие СДКА у пациентов с различными системными воспалительными процессами, включая системную красную волчанку, воспалительные заболевания кишечника, узелковый периартериит, саркоидоз и криоглобулинемию на фоне гепатита С [3].

Наследственность и генетика

СДКА иногда развивается у лиц с наследственными артериопатиями и дисплазиями соединительной ткани. Так, описаны случаи у пациентов, страдающих сосудистым синдромом Элерса-Данло, синдромами Марфана и Лойса-Дитца, а также при поликистозной болезни почек [16]. Не исключено, что существует ген, дефект которого повышает риск СДКА, и сейчас проводятся исследования для его выявления.

Иницирующие и стрессорные факторы

Наиболее часто СДКА предшествует выброс катехоламинов, обусловленный физическим (24%) или эмоциональным (40%) стрессом (как при стрессиндуцированной кардиомиопатии — синдроме Такоцубо). При этом эмоциональный стресс чаще наблюдается у женщин, а физический — у мужчин [17]. Определённую роль играют и гормональные сдвиги, связанные с беременностью, менопаузой, использованием пероральных контрацептивов, гормональной терапией, лечением бесплодия или приёмом высоких доз кортикостероидов [18].

Клиническая картина

Как правило, у пациентов со СДКА почти всегда наблюдается картина ОКС и повышенный уровень кардиальных энзимов. Кардиогенный шок отмечается у 2-5% пациентов, картина ИМ с элевацией сегмента ST — у 26-87%, без элевации — у 13-69%. Желудочковые аритмии или внезапная кардиальная смерть развиваются у 3-11% больных со СДКА [19].

Диагностика

У пациентов со СДКА часто допускаются диагностические ошибки, что отчасти обусловлено молодым возрастом больных и отсутствием факторов риска атеросклероза. При подозрении на СДКА, необходимо **обязательно сделать ЭКГ** и максимально быстро — коронарную ангиографию, особенно при выявлении на ЭКГ элевации сегмента ST [20]. Внутрисосудистая ультрасонография и оптическая когерентная томография обеспечивают более детальную визуализацию сосудистой стенки, что облегчает диагностику СДКА, но они не всегда доступны. Поэтому **традиционная ЭКГ и коронарная ангиография остаются стандартом диагностики СДКА** [3].

Коронарная ангиография

Согласно ангиографической классификации J.Saw [12] тип 1 СДКА представляет собой классическое проявление множественных радиолоцентных участков или дефекты заполнения артериальных стенок. Тип 2 характеризуется наличием диффузного стеноза, который варьирует по выраженности и протяженности (обычно >20 мм); вариант 2А представляет собой диффузное сужение артерии, ограниченное проксимально и дистально от ИМГ нормальными сегментами, и вариант 2В — диффузное сужение, распространяющееся к дистальному концу артерии. При типе 3 имеется фокальный или тубулярный стеноз, обычно <20 мм в длину, который имитирует атеросклероз. Естественно, интракоро-

нарная визуализация позволяет подтвердить ИМГ и СДКА.

Показано [19], что картина диффузного равномерного стеноза (тип 2) являлся наиболее частой (67,5%) ангиографической манифестацией СДКА, тип 1 встречался в 29,1%, тип 3 — в 3,4% случаев. Следует помнить о необходимости соблюдения особой осторожности при проведении коронарной ангиографии у пациентов с СДКА, учитывая хрупкость коронарных артерий и риск ятрогенной диссекции.

Другие методы визуализация

Внутрисосудистая ультрасонография, оптическая когерентная томография также используются в диагностике СДКА, предоставляя дополнительную информацию, но имеют определённые потенциальные риски — усугубление (провоцирование) коронарной диссекции зондом или катетером, катетер-индуцированную окклюзию истинного просвета артерии, и гидравлическое расширение инъекцией контраста ложного [21].

Поэтому, внутрикоронарная визуализация должна выполняться только тогда, когда коронарный ангиографический диагноз неясен (тип 3 или неизвестное повреждение) и когда диаметр сосуда достаточно велик для внутрикоронарной визуализации. Перспективным методом диагностики СДКА может явиться и компьютерная томографическая коронарная ангиография [22].

Лечение

Хотя современные рекомендации по ведению больных с ОКС атеросклеротического генеза рекомендуют раннюю инвазивную стратегию с реваскуляризацией выявленных нарушений, рандомизированных исследований с результатами реваскуляризации при СДКА пока нет. Их необходимость является чрезвычайно необходимой, так как механизм сосудистой обструкции, острый сосудистый ответ на баллонную дилатацию и естественный исход консервативно пролеченных катастроф при СДКА значительно отличается в сравнении с ОКС атеросклеротической природы [3].

Консервативная терапия

Несмотря на отсутствие всесторонних проспективных исследований, есть сведения, что ангиографическое «восстановление» нарушений СДКА наблюдается у большинства пациентов (70-97%), которые были повторно обследованы спустя недели и месяцы после их консервативного ведения [24]. Стойкая диссекция выявлялась у меньшинства пациентов и непонятно, почему она сохранялась. Временной период восстановления пока остается также неясным,

однако имеются данные, что он может занимать срок нескольких дней или недель [17].

Следует помнить, что ранние осложнения рецидивирующего ИМ, связанного со СДКА, могут развиваться у 5-10% консервативно пролеченных пациентов, в основном связанные с усугублением диссекции в течение первой недели после острого эпизода [14]. У пациентов высокого риска с продолжающейся ишемией и диссекцией ствола левой коронарной артерии или гемодинамической нестабильностью, может применяться чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) либо аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Чрескожное коронарное вмешательство

Существуют данные, что ЧКВ при лечении СДКА ассоциирована с увеличенным риском осложнений и худшими результатами из-за хрупкости артерий [17]. Они более восприимчивыми к ятрогенным диссекциям, а коронарные катетеры часто попадают в ложный просвет сосуда и перекрывают истинный. Баллонная дилатация и постановка стента также могут увеличивать риск повреждения сосудистой стенки. Кроме того, протяженность диссекций часто является обширной, что может потребовать использования более длинных коронарных стентов, что, в свою очередь, увеличивает риск последующего внутривентрикулярного рестеноза и тромбоза. Вдобавок, СДКА наиболее часто поражает дистальные коронарные сегменты, которые могут оказаться слишком малыми или удалёнными для постановки стента [23].

Поэтому, для улучшения исходов ЧКВ при СДКА, следует воздерживаться от глубокого введения катетера, некоаксиальной постановки его наконечника, увлажнения катетера и большого введения контрастного вещества. Вместо радиального, предпочтителен феморальный доступ, трёхкратно уменьшающий риск катетер-индуцированной ятрогенной диссекции у таких пациентов [19].

Считается, что у больных со СДКА при ЧКВ более безопасны: (1) имплантация длинных стентов с лекарственным покрытием, простирающихся на 5-10 мм проксимальнее и дистальнее зон ИМГ, чтобы обеспечить их сдавление; (2) прямое стентирование без баллонной преддилатации, чтобы избежать дополнительных рисков расширения ИМГ; (3) изолированная баллонная ангиопластика для восстановления коронарного кровотока без стентирования; (4) режущая баллонная фенестрация ИМГ — для декомпрессии порции крови из ложного просвета в истинный; (5) мультистентовый подход с первоначальным запечатыванием стентом дистального и проксимального концов перед стентированием срединного участка — с целью минимизации распространения ИМГ; и (6) применение биорассасывающихся стентов, чтобы обеспечить временный каркас [23].

Естественно, после успешного ЧКВ должна быть назначена двойная антитромбоцитарная терапия, соответствующая имплантации стента.

Аортокоронарное шунтирование

Публикуемые данные об АКШ при СДКА ограничиваются описанием случаев, небольшими сериями наблюдений и ретроспективным анализом с небольшим объемом выборки пациентов. АКШ описано как лечебная стратегия при СДКА у пациентов с диссекциями общего ствола левой или проксимальных сегментов артерий, после технических неудач попытки ЧКВ. При этом используют как артериальные, так и венозные шунты, хотя отдалённые результаты операций весьма неутешительны [20].

Подводя итог, следует подчеркнуть, что консервативная терапия, в общем, является предпочтительной стратегией ведения пациентов со СДКА, которые клинически стабильны и не имеют объективных признаков текущей ишемии и такой подход, в целом, ассоциирован с благоприятными исходами. Консервативная стратегия также является уместной у пациентов с окклюзией дистальных сосудов, не поддающейся коррекции при ЧКВ [3].

Терапия после выписки из клиники

Пациенты со СДКА, подвергшиеся коронарной реваскуляризации должны, естественно, получать *антитромбоцитарные средства*, хотя пока нет исследований по оценке её оптимальной длительности и характеру. Некоторые эксперты рекомендуют двойную антитромбоцитарную терапию как минимум в течение года, другие — несколько месяцев (1-3) с последующим переходом на монотерапию аспирином, который принимают как минимум в течение года или неограниченно долго (если нет противопоказаний) [24].

Использование *β-адреноблокаторов* должно рассматриваться у пациентов со СДКА, которые имеют дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), аритмии или артериальную гипертензию, хотя некоторые эксперты являются сторонниками обязательного и длительного назначения β-блокаторов [14].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или *блокаторы ангиотензиновых рецепторов* должны назначаться, если ИМ, обусловленный СДКА, осложняется дисфункцией ЛЖ [25] или при сопутствующей артериальной гипертензии. При этом женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены в отношении тератогенности антагонистов ренин-ангиотензиновой системы. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов противопоказаны во время гестации, так как доказано, что лечение ими во 2-м и 3-м триместрах ассоциировано с токсическими эффектами на плод (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, уменьшение свода черепа и,

иногда, фетальная почечная недостаточность и даже смерть) [26].

Терапия *статинами* при СДКА в общем не используется, если нет дислипидемии, атеросклероза или сахарного диабета, а при наличии ангинальных болей применяют нитраты, блокаторы кальциевых каналов или ранолазин [3].

Спонтанная диссекция коронарных артерий и беременность

Большинство случаев СДКА, ассоциированных с беременностью, происходит в первый месяц после родов, но они могут развиваться в любом гестационном сроке [27]. Ведение СДКА у таких пациенток требует взаимодействия кардиологических и акушерских служб [28]. Однако несмотря на особую ситуацию, имеющуюся при беременности, принципы ведения СДКА в основном такие же, как и вне беременности, а при сомнении в диагнозе и тактике, необходимо проведение ранней и осторожной ангиографии (при современных технологиях радиация для плода относительно низкая [29]). Следует также помнить, что клопидогрель не рекомендован женщинам, кормящим грудью, а небольшие дозы аспирина безопасны во время беременности и кормления новорожденных. Несмотря на то, что β-адреноблокаторы ассоциированы с замедлением роста плода, они обычно назначаются во время беременности для лечения гипертензии. Лабеталол является предпочтительным, особенно на ранних сроках беременности, а метопролол и атенолол могут привести к уменьшению веса плода и вызвать брадикардию у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании [30].

Мы наблюдали случай СДКА у молодой женщины.

Описание случая

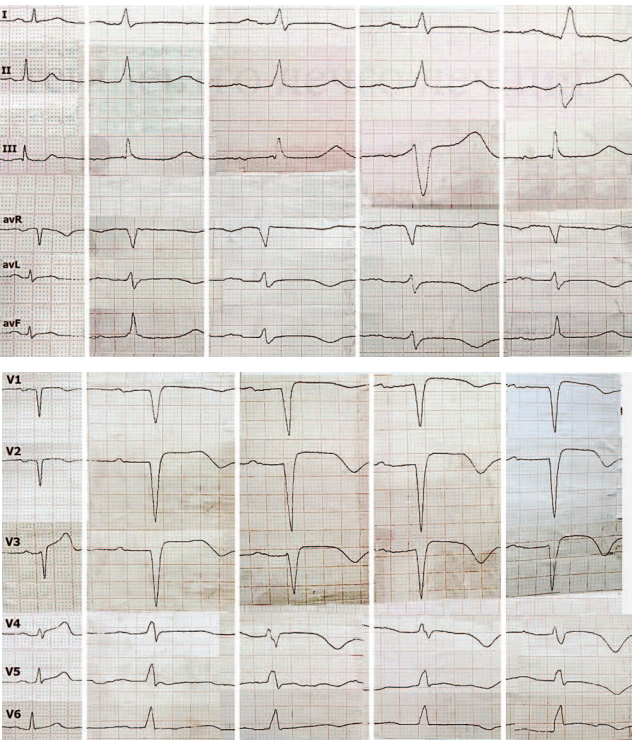
Пациентка Ю., 35 лет, ранее ничем не болевшая, 8.05.2018 г. доставлена в клинику бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на слабость, удушье и интенсивную давящую боль в верхней части грудной клетки, возникшие остро около 5 ч назад после семейного конфликта. Девятнадцатого марта 2018 г., за 50 дней до настоящего ухудшения, больная родила здорового мальчика (кесарево сечение), период беременности протекал без особенностей. Родственники больной вначале обратились к участковому врачу, который расценил эти симптомы как проявления «нервно-эмоционального стресса» и «остеохондроза» и рекомендовал приём валерьяны и мазь с диклофенаком. Но так как состояние больной не улучшалось, родственники вызвали скорую помощь, врач которой заподозрил у неё острый коронарный синдром.

При поступлении: состояние крайне тяжелое, адинамична, заторможена, на вопросы отвечает односложно, с трудом. Нормостеник, обычного питания. Кожные покровы бледные, покрыта холодным потом. Пульс малый, аритмичный, 106 мин⁻¹, АД 80/40 мм рт. ст. границы сердца нормальные, тоны его приглушены, тахикардия, частая экстрасистолия. Грудная клетка при пальпации безболезненна, равномерно участвует в акте дыхания, перкуторный легочный звук нормальный по всей поверхности, дыхание везикулярное, 26 мин⁻¹, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, от пупка до лобка — послеоперационный рубец. Нижний край печени у реберной дуги, отрезки кишечника обычных свойств.

В анамнезе роды путём кесарева сечения 2 мес. назад (ребёнок на искусственном вскармливании). Факторов риска ишемической болезни сердца нет.

У отца пациентки была расслаивающаяся аневризма аорты, у матери — два перенесенных инсульта.

На ЭКГ, записанной врачом скорой медицинской помощи, отмечалась элевация ST от 1 до 3 мм в V₂-V₅ (рис. 1).



При посту- плении (ско- рость плёнки 25 мм/сек)	1-ые сутки (50 мм/сек)	2-ые сутки (50 мм/сек)	3-и сутки (50 мм/сек)	4-ые сутки (50 мм/сек)
At admission (paper speed 25 mm/sec)	1 st day (50 mm/sec)	2 nd day (50 mm/sec)	3 rd day (50 mm/sec)	4 th day (50 mm/sec)

Рисунок 1. Электрокардиограммы больной в динамике
Figure 1. Patient's electrocardiograms in dynamics

По данным ургентной эхокардиографии отмечалась акинезия верхушечного переднего, верхушечного перегородочного, верхушечного заднего; среднего передне-перегородочного, а также гипокинезия среднего переднего, среднего заднего, перегородочного сегментов ЛЖ.

При ургентной коронароангиографии (бедренный доступ) был выявлен стеноз до 70% 1-й порции передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии с переходом на устье диагональной ветви и окклюзия 2-й порции ПМЖВ (по типу острого тромбоза — кровоток TIMI — 0) (рис 2).

В момент установки проводника и баллонной ангиопластики обнаружена диссекция ПМЖВ левой коронарной артерии — тип 3 по ангиографической классификации J.Saw [12] (фокальный или тубулярный стеноз до 20 мм в длину, имитирующий атеросклероз) (рис. 3).

Было выполнено стентирование ПМЖВ левой коронарной артерии (рис. 4).

После ЧКВ состояние больной сразу же улучшилось — исчезла боль в грудной клетке, нормализовались АД (120/80 мм рт.ст.) и пульс. В последующем на фоне терапии аспирином, клопидогрелем, биспрололом и лизиноприлом оно оставалось вполне удовлетворительным. Расширение двигательного режима пациентка переносила удовлетворительно.

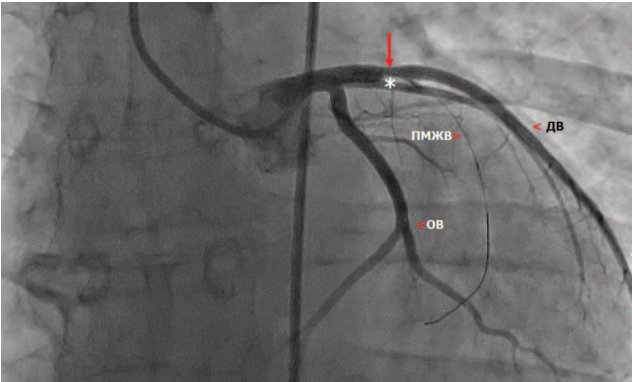


Рисунок 2. Коронарография: выявлен стеноз до 70% 1-й порции передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии с переходом на устье диагональной ветви (ДВ, отмечен красной стрелкой) и окклюзия 2-й порции ПМЖВ (отмечена белой звёздочкой) по типу острого тромбоза (кровоток TIMI – 0), в артерии визуализируется проводник (его контур отмечен малой красной стрелкой «>»); ОВ – огибающая ветвь
Figure 2. Coronary angiography: stenosis up to 70% (marked by a red arrow) of the first part of the left anterior descending artery (ПМЖВ) of the left coronary artery with the transition to the diagonal branch ostium (ДВ, marked by a red arrow) and an occlusion of the second part of ПМЖВ (marked with a white asterisk) by type of acute thrombosis (TIMI – 0 blood flow), a wire guide is seen in the artery (its line is marked by a small red arrow «>»); ОВ – circumflex branch (ОВ)

Боли в груди и одышки не отмечала. На серии ЭКГ (рис. 1) наблюдалась типичная динамика, характерная для острого крупноочагового переднеперегородочного ИМ ЛЖ. Спустя две недели пациентка была выписана из клиники с рекомендацией продолжить проводимую терапию.

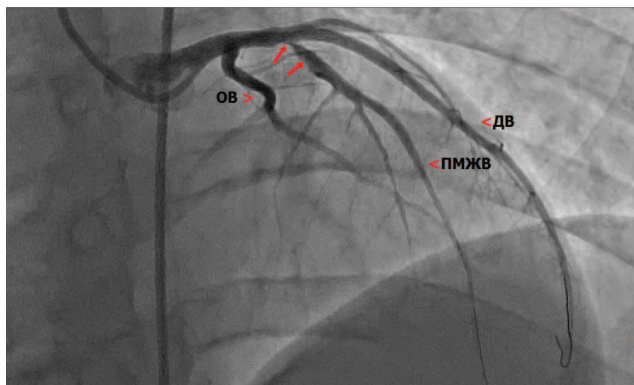


Рисунок 3. Место спонтанной диссекции коронарной артерии после баллонной ангиопластики. Частично восстановлен кровоток по передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Дефекты коронарной артерии отмечены красными стрелками. ДВ – диагональная ветвь; ОВ – огибающая ветвь

Figure 3. The site of spontaneous coronary artery dissection after balloon angioplasty. Blood flow is partially restored along the left anterior descending artery (ПМЖВ). Defects of the coronary artery wall are marked with red arrows. ДВ – diagonal branch; ОВ – circumflex branch

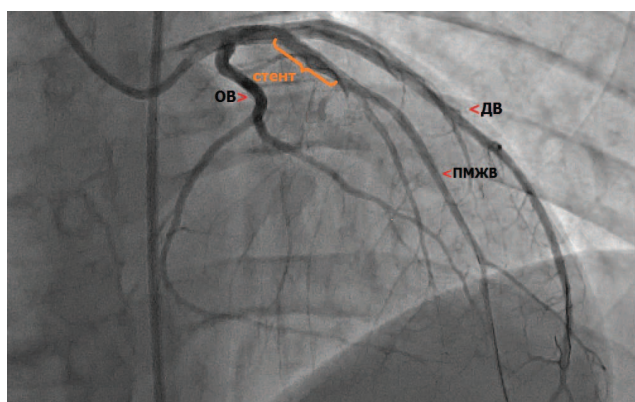


Рисунок 4. Стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии с полным восстановлением кровотока. Фрагмент стентирования ПМЖВ отмечен оранжевой фигурной скобкой. ДВ – диагональная ветвь; ОВ – огибающая ветвь

Figure 4. Stenting of the left anterior descending artery (ПМЖВ) with complete restoration of blood flow. A fragment of the stenting of ПМЖВ is marked with an orange curly brace. ДВ – diagonal branch; ОВ – circumflex branch

На основании клинических, анамнестических и данных ЭКГ, эхокардиографического, ангиографического исследований с учётом динамики заболевания при лечении у больной был выставлен следующий диагноз: Спонтанная диссекция передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Острый крупноочаговый ИМ передне- и заднеперегородочного сегментов и верхушки ЛЖ. Кардиогенный шок. Ургентное ЧКВ (баллонная ангиопластика и стентирование инфаркт-зависимой артерии) 08.05.2018 г. При контрольном осмотре через 4 мес.: жалоб не предъявляет в объективном статусе — без существенных отклонений от нормы. Тест с шестиминутной ходьбой — 550 м.

Таким образом, у молодой пациентки в послеродовом периоде мы наблюдали острый крупноочаговый ИМ ЛЖ, вызванный спонтанной диссекцией и тромбозом ПМЖВ левой коронарной артерии и устья её диагональной ветви, осложнённый кардиогенным шоком. Диагностика заболевания вызвала определённые трудности. Тем не менее, особенности клиники, запись ЭКГ и коронароангиография позволили поставить правильный диагноз, а ургентное ЧКВ быстро улучшило и стабилизировало её состояние.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

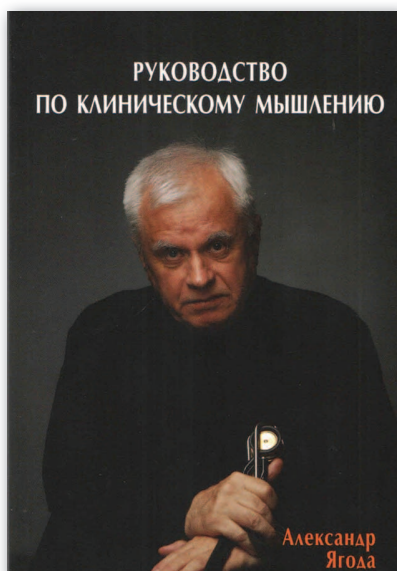
Список литературы/References:

1. Протасова Е.А., Фурман Н.В., Титков И.В. и др. Спонтанная диссекция коронарной артерии как причина развития острого инфаркта миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(5):70-73. doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-70-73.
Protasova E.A., Furman N.V., Titkov I.V. Spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute myocardial infarction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(5):70-73. doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-70-73 [in Russian].
2. Pretty H.C. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. Br Med J. 1931;1:667. doi: 10.1136/bmj.1.3667.667.
3. Hayes S.N., Kim E.S.H., Saw J., et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;137(19):e523-e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000564.
4. Rogowski S., Maeder M.T., Weilenmann D., et al. Spontaneous coronary artery dissection: angiographic follow-up and long-term clinical outcome in a predominantly medically treated population. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;89:59–68. doi: 10.1002/ccd.26383.
5. Elkayam U., Jalnapurkar S., Barakkat M.N., et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. Circulation. 2014;129:1695–1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.

6. Rashid H.N., Wong D.T., Wijesekera H., et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome: a single-centre Australian experience. *Int J Cardiol.* 2016;202:336–338. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.072.
7. Kwon T.G., Gulati R., Matsuzawa Y., et al. Proliferation of coronary adventitial vasa vasorum in patients with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:891–892. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.030.
8. Alfonso F., Paulo M., Gonzalo N., et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1073–1079. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.082.
9. Desai S., Sheppard M.N. Sudden cardiac death: look closely at the coronaries for spontaneous dissection which can be missed: a study of 9 cases. *Am J Forensic Med Pathol.* 2012;33:26–29. doi:10.1097/PAF.0b013e3181e29598.
10. Saw J., Ricci D., Starovoytov A., et al. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:44–52. doi: 10.1016/j.jcin.2012.08.017.
11. Olin J.W., Gornik H.L., Bacharach J.M., et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1048–1078. doi: 10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c.
12. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:1115–1122. doi: 10.1002/ccd.25293.
13. Codsi E., Tweet M.S., Rose C.H., et al. Spontaneous coronary artery dissection in pregnancy: what every obstetrician should know. *Obstet Gynecol.* 2016;128:731–738. doi: 10.1097/AOG.0000000000001630.
14. Saw J., Mancini G.B.J., Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:297–312. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.034.
15. Cade J.R., Szarf G., de Siqueira M.E., et al. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: insights from a case series of 13 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18:54–61. doi: 10.1093/ehjci/jew021.
16. Henkin S., Negrotto S.M., Tweet M.S., et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders. *Heart.* 2016;102:876–883. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308645.
17. Tweet M.S., Hayes S.N., Pitta S.R., et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2012;126:579–588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718.
18. Nakamoto K., Matsuda M., Kanno K., et al. A case of a young, healthy woman with spontaneous coronary artery dissection associated with oral contraceptive use: long-term residual dissection of the coronary artery. *J Cardiol Cases.* 2013; 8:179–182. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000564.
19. Saw J., Aymong E., Sedlak T., et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:645–655. doi: 10.1016/j.jcin.2012.08.017.
20. Tweet M.S., Eleid M.F., Best P.J., et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:777–786. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659.
21. Alfonso F., Paulo M., Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Apr;5(4):452–3. doi: 10.1016/j.jcin.2012.01.016.
22. Hollander J.E., Than M., Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Circulation.* 2016;134:547–564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021886.
23. Alkhouli M., Cole M., Ling F.S. Coronary artery fenestration prior to stenting in spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:E23–E27. doi: 10.1002/ccd.26161.
24. Tweet M.S., Gulati R., Hayes S.N. What clinicians should know about spontaneous coronary artery dissection. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1125–1130. doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.010.
25. Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S., et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2012;126:875–910. doi: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0.
26. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Попелнухина Л.Г. и др. Лечение перипартальной кардиомиопатии. *Архивъ внутренней медицины.* 2017; 7(5): 340–349. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349.
Vatutin N.T., Taradin G.G., Popelnukhina L.G., et al. Treatment of peripartum cardiomyopathy. *Archive of Internal Medicine.* 2017; 7(5): 340–349. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349 [In Russian].
27. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Тараторина А.А. и др. Ишемическая болезнь сердца и беременность. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2013; 18(4): 97–106.
Vatutin N.T., Taradin G.G., Taratorina A.A., et al. Ischemic heart disease and pregnancy. *Medical and Social Problems of Family.* 2013; 18(4): 97–106 [In Russian].
28. Elkayam U., Goland S., Pieper P.G., Silverside C.K. High-risk cardiac disease in pregnancy, part I. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:396–410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.048.
29. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:3147–3197. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
30. Peacock W.F., Hilleman D.E., Levy P.D., et al. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med.* 2012;30:981–993. doi: 10.1016/j.ajem.2011.06.040.

A

Статья получена/Article received 07.12.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
14.12.2018 г.



Уважаемые коллеги!

В издательстве «ЭКО Вектор» (С-Пб) в 2018 году вышла книга доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии Ставропольского государственного медицинского университета, заслуженного врача РФ, заслуженного деятеля науки РФ, члена редколлегии нашего журнала **Александра Валентиновича Ягоды** «РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОМУ МЫШЛЕНИЮ».

В книге с позиции автора в оригинальной форме клинических разборов, проводимых совместно со студентами в клиниках университета, на поликлиническом приеме сделана попытка донести до читателя методику мышления врача при опросе и осмотре больных, обсуждении данных лабораторного и инструментального исследований для выделения на этой основе главных, основополагающих позиций, на которых строится диагноз. Автор характеризует мышление врача как творческий процесс, базирующийся на теоретических знаниях, практическом опыте, логической деятельности ума, общей культуре и эрудиции, продолжая и развивая в своей работе гуманистические традиции Российской терапевтической школы. Книга адресована в первую очередь студентам старших курсов медицинских вузов, однако может быть полезна клиническим ординаторам и молодым врачам, а также всем, кто испытывает профессиональный интерес к клинике внутренних болезней.

Содержание:

Глава 1, посвященная редкому варианту течения опухоли желудка и роли лечащего врача в судьбе больного

Глава 2. О том, насколько при анализе клинической ситуации важен учёт всех сопутствующих болезненному процессу факторов

Глава 3. О впервые диагностированном лейкозе как возможной причине обострения ишемической болезни сердца

Глава 4. Клинико-патологоанатомическая конференция: формальность, судилище или творческий процесс?

Глава 5. Необходимо лечение у психиатра. Больная слышать об этом не хочет. Случай редкий? Как сказать

Глава 6, в которой обсуждается случай острой печёночной недостаточности у молодой женщины с циррозом печени неясной этиологии (или как люди мёртвые могли бы учить людей живых)

Глава 7. Добросовестность и скрупулёзность в выполнении назначений врача — всегда ли во благо?

Глава 8. О том, как при внимательном разглядывании бриллианта всегда можно найти хотя бы одну недостаточно отшлифованную грань

Глава 9. О том, как мы чуть было не открыли новый клинический синдром и не назвали его своим именем

Глава 10. Неустановленная пока болезнь или синдром хронической усталости? Кому что больше нравится

Глава 11. Об одной из клинических масок соматогенной депрессии, возможных причинах и путях формирования

Глава 12, из которой следует, что если в клетке, на которой написано «Лев», сидит заяц — не верь глазам своим

Глава 13. О том, что долгий путь к диагнозу — это не всегда проблема скрытого или нетипичного течения болезни

Глава 14. О том, как «очевидный» инфекционный эндокардит оказался при ближайшем рассмотрении лимфопролиферативным процессом

Глава 15. Рассказывает о том, почему иногда наши пациенты уходят к другому врачу. Только ли потому, что не верят нам?

Глава 16. Новое время рождает новые болезни и до неузнаваемости изменяет течение старых

Глава 17, в которой на примере нескольких больных, используя исторический опыт, автор демонстрирует высокую частоту психосоматической патологии

Глава 18. Рецидивирующий фурункулёз и сердечная недостаточность: два проявления одной болезни

Глава 19. О том, что всему своё время, рождение детей в этом смысле не является исключением

Глава 20. Узкий специалист флюсу подобен: полнота его односторонняя

Глава 21. Мы ленивы и нелюбопытны. Это афоризм или констатация факта?

Глава 22. В своём величии диагнозов мы напоминаем слепцов, которые, дотрагиваясь до хобота, ног, хвоста слона, пытаются узнать, на кого он похож

Глава 23. О том, как возникают аутоиммунные болезни. Может быть, вот так?

Глава 24. О том, как кровохарканье, сочетающееся с лёгочным гранулематозом, послужило причиной длительного диагностического поиска, но не завершилось постановкой окончательного диагноза, хотя больная при этом чувствует себя хорошо и продолжает работать

Глава 25, в которой обсуждается необходимость установления причинно-следственных связей на примере случая острого инфаркта миокарда у женщины с неблагоприятной сосудистой наследственностью, болеющей эндокардитом и кашляющей с детства

Глава 26, рассказывающая о случае тяжёлого алкогольного поражения сердца у больного с генерализованным амилоидозом, развившимся вследствие периодической болезни

Глава 27. О том, что такое мультифакторная болезнь и от чего могут зависеть конкретные её проявления

Глава 28, в которой обсуждается случай значительной потери массы тела как основного синдрома гиперфункции щитовидной железы, сочетающейся со склеродегенеративным аортальным пороком

Глава 29. О том, что много диагнозов — это не всегда много болезней

Глава 30, в которой рассказывается о двух случаях коморбидности: при заболевании печени и у больного с патологией лёгких

Глава 31, посвященная анализу причин развития инфаркта миокарда у молодого мужчины

Глава 32. О том, можно ли в течение двух дней полностью изменить диагноз, почти не прибегая к дополнительному обследованию, и почему так бывает

Глава 33. Несколько слов коллеге, нашедшему мужество дочитать книгу до этого места

Глава 34. Так люди жить и болеть не могут, скажете вы, прочитав эту главу

Глава 35. Хобби и болезнь. Есть ли между ними связь? Может ли хобби стать причиной болезни?

Глава 36. Бойтесь свекровей, советы дающих. Это шутка. Но, как всегда, в каждой шутке имеется крупинка горькой правды

**А.В. Гострый¹, А.В. Симонова^{*2}, Н.А. Михайлова³,
И.А. Снимщикова⁴, Г.А. Осипов⁵, Б.В. Агафонов², В.И. Егоров²,
В.В. Пчелякова^{*6}, Р.В. Горенков², С.Ю. Чудаков², А.А. Карабиненко⁷,
Н.Н. Шевцова², И.В. Архипов⁸, Д.В. Симонов⁹**

¹— Группа компаний Медицинский центр «XXI век», Санкт-Петербург, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

³— Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

⁴— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел, Россия

⁵— Институт аналитической токсикологии. Независимая клиничко-диагностическая лаборатория, Москва, Россия

⁶— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁷— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁸— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации», Москва, Россия

⁹— Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», Москва, Россия

ХРОНИЧЕСКИЙ ФАРИНГИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА

**A.V. Gostry¹, A.V. Simonova^{*2}, N.A. Mikhailova³, I.A. Snimshchikova⁴, G.A. Osipov⁵,
B.V. Agafonov², V.I. Egorov², V.V. Pchelyakova^{*6}, R.V. Gorenkov², S.Yu. Chudakov²,
A.A. Karabinenko⁷, N.N. Shevtsova², I.V. Arkhipov⁸, D.V. Simonov⁹**

¹— Medical Center «XXI Century», St. Petersburg, Russia

²— Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

³— Vaccine and Serum Research Institute, Moscow, Russia

⁴— Orel State University, Orel, Russia

⁵— Scientific Institute of Analytical Toxicology. Independent clinical diagnostic laboratory, Moscow, Russia

⁶— Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

⁷— Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Moscow, Russia

⁸— Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁹— Medical Research Center «Immunculus», Moscow, Russia

CHRONIC PHARYNGITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT. NEW APPROACHES TO THE ESTIMATION OF ETIOPATOGENESIS

*Контакты/Contacts. E-mail: mos.pchela@mail.ru; medlabnews@mail.ru

Резюме

В работе обсуждаются современные подходы к оценке этиопатогенеза, лечения хронического фарингита. Представлены результаты по применению нового метода диагностики масс-спектрометрии микробных маркеров, который позволяет выявлять микроорганизмы в биопленке, в «спящем состоянии» под защитой муцина. С помощью данного экспресс-метода возможно через 2 часа после доставки биоматериала в лабораторию проводить определение содержания в мазке из зева одновременно 57 микроорганизмов. С помощью масс-спектрометрии микробных маркеров обнаружено, что у 91% лиц с хроническим фарингитом (n= 62) увеличено суммарное содержание микроорганизмов, что говорит о необходимости проведения антибактериальной терапии; у 87% пациентов повышен уровень эндотоксина, что является признаком общей интоксикации; у 71% пациентов снижено содержание плазмалогена и данные пациенты могут попадать в группу повышенного риска по нарушению липидного обмена; у 100% обследованных пациентов с частыми обострениями хронического фарингита в зева определяется микрофлора носоглотки (кокковая), а также — новые этиопатогенетически значимые микроорганизмы (методом ПЦР и посевами не выявляемые), среди которых — 7 транзитных (в норме в зева их уровень = 0), 11 резидентных (6 — встречаются в зева в норме в минимальном уровне и 5 — в высоком содержании). Также с помощью масс-спектрометрии микробных маркеров обнаружено значительное или умеренное увеличение содержания вируса герпеса, цитомегаловируса у большинства (75%) пациентов, что указывает на важную роль вирусов группы герпеса в этиопатогенезе при хроническом фарингите рецидивирующего течения; уровень *Candida spp.* повышен у половины пациентов; содержание нормальной микрофлоры повышено у 71% пациентов, что указывает на сохранение местной резистентности у пациентов с хроническим фарингитом, обследованных авторами. Таким образом, применение масс-спектрометрии микробных маркеров при хроническом фарингите позволяет выявить новые этиопатогенетические микроорганизмы, на этой основе назначать более эффективную терапию. С применением масс-спектрометрии микробных маркеров при хроническом фарингите возможно осуществлять персонализированное, более эффективное лечение.

Ключевые слова: хронический фарингит, масс-спектрометрия, иммунитет, дисбактериоз, патогенез, лабораторная диагностика, антибактериальные препараты

Для цитирования: Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А. и др. ХРОНИЧЕСКИЙ ФАРИНГИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 32-43. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43

Abstract

The work discusses modern issues of etiopathogenesis, treatment of chronic pharyngitis. The results of the application of a modern method for the diagnosis of mass spectrometry of microbial markers (MSMM), which allows to detect the microorganisms in a biofilm, in a "sleeping state" under the protection of mucin are presented. With the help of this express method, it is possible to conduct a determination of the content in a smear from the pharynx 57 biomarkers of microorganisms at the same time 2 hours after delivery to the laboratory. It was found that 100% of the examined patients with a recurring course of HF (n = 62) increased the total content of microorganisms, which indicates the need for antibacterial therapy; 87% of patients have elevated levels of endotoxin, which is a sign of general intoxication; 71% of patients have reduced plasmalogene content and these patients may be at increased risk for lipid metabolic disturbances; in 100% of the examined patients with frequent exacerbations of CP in the pharynx the nasopharyngeal microflora (coccal) is determined, as well as new etiopathogenetically significant microorganisms (not detected by PCR and cultures), among which there are 7 transient microorganisms (normally in the orifice their level = 0), 11 resident (6- found in the throat in the norm in the minimum level and 5 in the high content). Also, with the help of MSMM, a significant or moderate increase in the content of herpes, cytomegalovirus was detected in the majority (75%) of patients, which indicates the important role of the viruses of the herpes group in the etiopathogenesis in the recurrent course of CP; level of *Candida spp.* elevated in half of patients; the content of normal microflora is increased in 71% of patients, which indicates the preservation of local resistance in patients with chronic HF, examined by the authors. Thus, the use of MSMM for chronic fever allows to identify new etiopathogenetic microorganisms, on this basis to prescribe a more effective therapy. Thus? it is possible to carry out personified, more effective treatment.

Key words: chronic pharyngitis, mass spectrometry, immunity, dysbacteriosis, pathogenesis, laboratory diagnostics, antibacterial preparations

For citation: Gostry A.V., Simonova A.V., Mikhailova N.A. CHRONIC PHARYNGITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT. NEW APPROACHES TO THE ESTIMATION OF ETIOPATOGENESIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 32-43. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43

DOI:

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЭРБ — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МСММ — масс-спектрометрия микробных маркеров, ОФ — острые фарингиты, П — плазмалоген, ПАС — пероксидазная активность слюны, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, СРК — синдром раздраженного кишечника, ССС — сердечно-сосудистая система, ХФ — хронический фарингит, ЭБВИ — Эпштейн-Барр вирусная инфекция

Введение

Хронический фарингит (ХФ) широко распространенное заболевание верхних дыхательных путей, характеризующееся воспалением слизистой оболочки глотки. До 7% взрослого населения в РФ и западных странах [3, 4] страдает ХФ. В амбулаторной практике врачей отоларингологов ХФ занимает ведущее ме-

сто (до 70% обращений) [19]. Пациенты с ХФ могут проходить лечение также у врачей общей практики, терапевтов, иммунологов, поэтому количество пациентов с ХФ выше, чем указано в статистических данных.

ХФ характеризуется болями, першением, дискомфортом в горле, нарушением сна, жалобами на постоянное стекание слизи по задней стенке глотки

(«комоч слизи», подкашливание). Эти симптомы значительно ухудшают качество жизни пациентов. При ХФ рецидивирующего течения могут поражаться разные отделы глотки: носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка, часто воспалительный процесс носит нисходящий характер. Морфологические изменения слизистой оболочки при ХФ имеют преимущественную локализацию в одном из анатомических отделов глотки, что позволяет выделять отдельные нозологии, например, хронический назофарингит [42].

Профессиональные вредности, длительная нагрузка на голосовой аппарат (певцы, преподаватели), климатические условия, патология внутренних органов способствуют рецидивирующему течению ХФ. Необходимо учитывать, что глотка и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — это единая система: носоглотка — начальный отдел ЖКТ. Кислая среда при ГЭРБ (гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь) может попадать из желудка в глотку (в норме в полости рта — рН щелочная), в том числе во время сна [44]. Поддерживают рецидивирующее течение ХФ и другие заболевания ЖКТ: гастрит, синдром избыточного бактериального роста (СИБР), синдром раздраженного кишечника (СРК). Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), женской половой сферы, шейный остеохондроз, апноэ способствуют хроническому течению воспалительного процесса в носоглотке [7].

ХФ рецидивирующего течения, как правило, трудно поддается лечению. Проводимая неоднократно терапия у оториноларингологов, иммунологов приводит к временной ремиссии заболевания. В связи с вышеизложенным, изучение этиопатогенеза, разработка новых подходов к диагностике и лечению ХТ — актуальны.

Этиология и классификация хронического фарингита

Хронические фарингиты часто вызываются инфекционными агентами: вирусные, бактериальные, грибковые, смешанные ХФ могут быть аллергические, травматические (вследствие попадания инородного тела или хирургического вмешательства). ХФ могут возникать на фоне воздействия раздражающих факторов (горячей жидкости или пара, кислот, щелочей, облучения и др.), заболеваний ЖКТ, ССС, и др.

Хронические фарингиты обычно классифицируют по характеру развивающихся в слизистой оболочке изменений: катаральный (простой), атрофический или субатрофический и гипертрофический (гиперпластический, гранулезный). Указанные формы хронического воспаления часто сочетаются. Так, наличие диффузных атрофических изменений в слизистой оболочке может сочетаться с очаговой гиперплазией лимфоидной ткани задней стенки глотки

или тубофарингеальных валиков (развивается гиперпластический процесс).

Вирусное инфицирование при ОРВИ часто является первой фазой ХФ, оно «прокладывает путь» для последующей бактериальной инфекции [24]. Распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является катаральный фарингит при ОРВИ. Около 70% острых фарингитов (ОФ) вызываются вирусами, среди которых чаще обнаруживают риновирусы, коронавирусы, респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа. Наиболее типичными возбудителями ОФ являются риновирусы [34]. Если представить вирусы при остром фарингите [45], в порядке убывания частоты встречаемости, то это будут:

- риновирусы
- коронавирусы
- аденовирусы
- вирус гриппа
- вирус парагриппа

Редкие вирусы:

- респираторный синцитиальный вирус
- вирусы простого герпеса (типы 1 и 2)
- энтеровирусы
- вирус Коксаки
- вирус Эпштейна–Барра
- цитомегаловирус
- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), клиническое значение ВИЧ в развитии ХФ значительно возрастает в последние годы [39].

В настоящее время показано, что риновирусы ответственны более чем за 80% случаев ОРВИ в период осенних эпидемий.

Среди бактериальных возбудителей при ОФ ведущая роль принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А: 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% случаев у взрослых. Относительно редко (менее 5%) ОФ или обострения ХФ могут вызывать стрептококки групп С и G [32]. В 90% случаев бактериальная флора задней стенки глотки представлена ассоциациями из 2–3 видов микроорганизмов [33].

Классификацию фарингитов можно представить следующим образом.

По остроте проявления:

- острый
- хронический

По этиологическому фактору:

- вирусный
- бактериальный
- грибковый
- аллергический
- травматический, в том числе после тонзиллэктомии
- вызванный воздействием раздражающих факторов, в том числе табакокурением.
- вызванный заболеваниями ЖКТ (ГЭРБ, грыжи пищеводного отверстия, хр. гастрит, в том числе атрофический, СИБР, СРК, функциональные нарушения ЖКТ, хронический холецистит, панкреатит)

Встречаются фарингиты, связанные со специфическими возбудителями:

- вирус Эпштейна–Барра при инфекционном мононуклеозе
- *Yersinia enterocolitica* при иерсиниозном фарингите
- гонококк при гонорейном фарингите
- *Leptotrix buccalis* при лептотрихозе глотки.

По характеру воспаления:

- гипертрофический (гранулезный)
- атрофический (указывает на инволюционные изменения в глотке, патологию внутренних органов и систем (ЖКТ, снижение обмена веществ)
- катаральный
- смешанная форма.

Клиническая картина хронического фарингита, основные механизмы патогенеза

Клиническая картина хронического фарингита характеризуется першением, сухостью, дискомфортом и болями в горле при глотании. Больные жалуются на «комочек слизи» в горле, что вызывает желание откашляться. При воспалении тубофарингеальных валиков боль обычно иррадирует в уши. При пальпации может отмечаться болезненность и увеличение верхних, передних или/и заднешейных лимфоузлов. При фарингоскопии видны гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, отдельные воспаленные лимфоидные гранулы, при этом может отмечаться гиперплазия миндалин. Характерные для ангины признаки воспаления небных миндалин чаще отсутствуют. Обострение хронического фарингита или острый фарингит могут быть первыми проявлениями некоторых инфекционных болезней: кори, скарлатины, коревой краснухи. В ряде случаев требуется проведение дифференциальной диагностики с болезнью Кавасаки и синдромом Стивенса–Джонсона [23].

Для клинической картины хронического фарингита не характерно значительное повышение температуры и существенное ухудшение общего состояния (слабость, ознобы). Пациенты отмечают частые ОРВИ, заложенность носа, длительный, сухой, иногда приступообразный кашель. При этом нарушается качество жизни: дискомфорт в горле связан с необходимостью постоянно проглатывать находящуюся на задней стенке глотки слизь, утяжеляется дыхание во сне, это делает пациентов раздражительными, заставляет обращаться к врачам.

Течение хронического воспалительного процесса на задней стенке глотки зависит от характера микрофлоры, ее вирулентности, степени обсеменения, состояния — макроорганизма, местного иммунитета, самой слизистой оболочки: ее иннервации, кровообращения, степени увлажненности [28]. Слизистая оболочка глотки имеет сложный состав: мышечный, нервный, сосудистый, секреторный и лимфоидный

отделы. Глотка является важным регулятором рефлекторных стимулов, торможения дыхательного акта, задержки глотания. С помощью глотки осуществляется голосообразование, речь, дыхательный акт, проведение пищи по пищеводу.

Болевой синдром при остром фарингите и обострении ХФ объясняется богатством иннервации глотки [3]. Глотка получает чувствительную, двигательную и вегетативную иннервацию из глоточного сплетения, располагающегося на наружной поверхности среднего сфинктера глотки под щечно-глоточной фасцией. Это сплетение формируется за счет ветвей языкоглоточного и блуждающего нервов, а также симпатических волокон верхнего шейного ганглия. Чувствительная иннервация глотки, в основном, осуществляется языкоглоточным нервом, однако в области глоточных устьев слуховых труб имеются нервные связи со второй ветвью тройничного нерва. В иннервации гортаноглотки также принимает участие верхний гортанный нерв («ветвь вагуса»). Богатство нервных связей объясняет возможность иррадиации боли при заболеваниях глотки в ухо, нижнюю челюсть [46].

При атрофическом фарингите слизистая оболочка глотки выглядит истонченной, сухой, нередко покрыта засохшей слизью. На блестящей поверхности слизистой оболочки могут быть видны инъецированные сосуды. Курение и тонзиллэктомия часто приводят к развитию атрофических изменений в слизистой оболочке глотки [24].

При гипертрофической форме фарингоскопия выявляет очаги гиперплазированной лимфоидной ткани, беспорядочно разбросанной на задней стенке глотки или увеличенные тубофарингеальные валики, расположенные за задними небными дужками.

В момент обострения ХФ указанные изменения сопровождаются гиперемией и отеком слизистой оболочки. При ХФ объективные изменения могут быть менее выражены, чем симптомы, беспокоящие больных.

Постоянно затрудненное носовое дыхание способствует развитию хронического фарингита. ХФ может быть вызван не только переходом на дыхание через рот, но и злоупотреблением сосудосуживающими каплями, которые стекают из полости носа в глотку и оказывают избыточный анемизирующий эффект [39]. Симптомы фарингита могут присутствовать при «постназальном синдроме», в этом случае дискомфорт в горле связан со стеканием патологического секрета из полости носа или околоносовых пазух по задней стенке глотки. Помимо постоянного покашливания данное состояние может вызывать, чаще у детей, появление свистящих хрипов, что требует дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой.

Способствуют развитию хронического фарингита:

- конституциональные особенности строения слизистой оболочки глотки и всего желудочно-кишечного тракта;

- длительное воздействие экзогенных факторов (пыль, горячий сухой или задымленный воздух, химические вещества);
- затрудненное носовое дыхание (дыхание через рот, злоупотребление деконгестантами);
- курение и злоупотребление алкоголем;
- аллергические заболевания (поллинозы, пищевая аллергия);
- эндокринные расстройства (менопауза, гипотиреоз, метаболический синдром);
- авитаминоз (вит А);
- сахарный диабет;
- сердечная, легочная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- нарушения в системе микроэкологии кишечника (СИБР, СРК, др.).

Нарушения в системе микроэкологии кишечника (дисбактериозы) и глотки играют существенную роль в развитии и поддержании хронических воспалительных процессов задней стенки глотки [20, 22]. Формирование дисбактериоза в разных отделах пищеварительного тракта возможно в случае дисбаланса в системе физиологического равновесия между факторами резистентности и агрессии. Развитию микроэкологических нарушений способствуют: несоблюдение санитарно-гигиенических норм, применение определенных лекарственных средств (антибиотиков и др.), наличие тяжелых хронических, аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояний.

Хронический фарингит может сочетаться с патологиями ЖКТ: хроническим гастритом (атрофическим), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), холециститом, панкреатитом. Попадание кислого желудочного содержимого в глотку во время сна при ГЭРБ и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы нередко является скрытой причиной развития хронического катарального фарингита, в этом случае без устранения основной причины заболевания лечение неэффективно [27].

Количественный и качественный состав нормальной микрофлоры (полости рта, верхних дыхательных путей, кишечника) здорового человека достаточно стабилен. Микроэкологический фенотип человека формируется под влиянием генотипических особенностей и факторов среды. При ХФ выявлены нарушения микроэкологии слизистой зева. В нормальных условиях микроорганизмы, живущие на слизистой оболочке ротоглотки, не могут проникать в глубокие слои ткани и развивать инфекционно-воспалительный процесс. Инвазия, обусловленная синтезом ферментов, возможна при развитии дисбиоза слизистой оболочки зева, связанной с угнетением специфических и неспецифических факторов естественной реактивности макроорганизма. Это проявляется местным нарушением мукоцилиарного барьера, кровообращения, повышением проницаемости сосудистой стенки, на первом этапе воспаления — повышением, а в последующем — снижением

уровня нейтрофилов, лимфоцитов, фагоцитирующих клеток — развитием местной и общей иммуносупрессии, активацией транзитной и условно патогенной резидентной микрофлоры, с развитием хронического воспаления в тканях задней стенки глотки, небных миндалин [8]. При хроническом воспалении в слизистой оболочке полости носа, околоносовых пазух, гортани и трахеи происходит очаговая или диффузная метаплазия многоядного цилиндрического эпителия в многослойный, лишенный ресничек. Такой измененный эпителий утрачивает способность удалять со своей поверхности бактерии и вирусы путем активного мукоцилиарного транспорта.

При упорном, не поддающемся терапии течении ХФ и наличии жалоб проводится дифференциальная диагностика с рядом синдромов, развивающихся при некоторых системных заболеваниях и болезнях нервной системы. Синдром Plummer–Vinson, возникает у женщин в возрасте от 40 до 70 лет на фоне железодефицитной анемии. Синдром Шегрена — аутоиммунное заболевание, сопровождающееся, помимо выраженной сухости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, диффузным увеличением слюнных желез. Для синдрома Eagle (стигмалгии) характерны сильные, постоянные, часто односторонние боли в горле, вызванные удлинением шиловидного отростка, который расположен на нижней поверхности височной кости и может прощупываться над верхним полюсом небной миндалины. Целый ряд невралгий (языкоглоточного или блуждающего нерва) также может быть причиной болей в горле, особенно у пожилых людей.

Таким образом, хронический фарингит часто является не самостоятельным заболеванием, а следствием патологического состояния других органов и систем и это делает задачу его лечения иногда весьма сложной.

Диагностика хронического фарингита

Диагностика ХФ проводится с помощью комплекса современных методов:

1. опроса-выявления жалоб, клинических симптомов (боль в горле, першение, стекание слизи по задней стенке глотки, дополнительные симптомы — сухость во рту, сухой, приступообразный кашель)
2. объективного обследования: осмотра задней стенки глотки (фарингоскопия), пальпации, УЗИ лимфоузлов шеи (подчелюстных, передне- и заднешейных), наиболее часто на задней стенке глотки при ХФ выявляется гиперемия, отек, атрофия слизистой, образование разного размера гранул (гиперплазия слизистой),
3. лабораторного обследования. Стандартом лабораторной диагностики при ХФ является посев мазка,

взятого с задней стенки глотки для определения этиологически значимой микрофлоры (бактериальной, грибковой), также проводится диагностика с помощью ПЦР: диагностика хламидийной, микоплазменной, вирусной микрофлоры (вирусов группы герпеса — 1, 2, 6 типов, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вирус) [35].

Инновационный метод диагностики при хроническом фарингите

При постоянных жалобах, которые предъявляют пациенты с ХФ, часто в зеве не выявляются этиологически значимые микроорганизмы. В связи с этим внедрение новых методов диагностики при ХФ крайне актуально. Более 20 лет назад разработан и рекомендован для диагностического применения метод масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ), позволяющий в мазке из зева выявлять 57 маркеров микроорганизмов (по уровню жирных кислот, альдегидов, для сравнения — в посевах выявляется 12-15 микроорганизмов). При проведении МСММ определяется содержание генетически стабильных биомаркеров микроорганизмов — коковой, анаэробной микрофлоры, актиномицетов, грамм-отрицательных микроорганизмов, энтеробактерий (НР, кампилобактера), грибковые, вирусные маркеры. Выдается результат и заключение, в котором представлено количество каждого микроорганизма в 1 мл биообразца. Результат может быть выдан уже через 2 часа после передачи биоматериала в лабораторию [36]. Внедрение данного метода в практику затруднено в настоящее время в связи с некоторой сложностью трактовки получаемых результатов (60 показателей). В нашей работе представлен опыт применения МСММ при хроническом фарингите.

Лечение хронического фарингита. Общие принципы

На начальных этапах развития заболевания лечение проводится у оториноларингологов, после неоднократных курсов терапии с недостаточно высоким клиническим эффектом, пациенты обращаются за помощью к иммунологам.

Оториноларингологи проводят обычно комплексное лечение — санацию носоглотки местными антисептиками, при болях используются анестетики, осуществляется промывание миндалин (при сочетании ХФ с обострением хронического тонзиллита).

После выявления патогенной микрофлоры, наличии признаков интоксикации, повышении температуры, неэффективности местных антисептиков назначается антибактериальная терапия с учетом

чувствительности — это могут быть антибиотики пенициллинового ряда или других групп, макролиды, при выявлении вирусных или грибковых агентов применяются соответственно противовирусные, антигрибковые препараты [25].

При обнаружении вирусов группы герпеса: ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ (ПЦР в зеве, слюне, крови — ПЦР или ИФА, когда выявляются IgM) назначаются местно (системно) — препараты интерферона — альфа (в виде спреев, капель — генферон, гриппферон), по показаниям, системная противовирусная терапия (ацикловир, валвир, фамвир в таблетированной форме или инсуффляции ректально (виферон, генферон, КИПферон).

При наличии отека слизистой, аллергических реакций в терапию подключаются антигистаминные препараты, при неэффективности — топические стероиды, при инсомнии — седация.

Для проведения местной терапии (орошения, ингаляции, полоскания) имеется большой выбор препаратов с противомикробным, противовоспалительным и анестезирующим (при наличии болей) действием, препараты выбора: стрепсилс, фарингосепт, хлоргексидин, мирамистин, грамицидин С, октенисепт, йодинол, спреи — ингалипт, гексорал, тантум-верде, сиалор, также «природные антисептики» — календула, ромашка, прополис (при отсутствии аллергических реакций).

Важны при ХФ рецидивирующего течения общие рекомендации — диета, чистый воздух, лечение сопутствующей патологии, кариеса, отказ от вредных привычек (курение, прием алкоголя, употребление горячих напитков).

Учитывая, что при хроническом катаральном фарингите часто имеют место воспалительные заболевания полости носа, необходимо проводить санацию носа, околоносовых пазух (ликвидация гнойной инфекции, устранение причин нарушения носового дыхания, санация лимфаденоидных образований и, прежде всего, глоточных миндалин).

Следует обратить внимание на общее состояние организма, исключить заболевания других органов и систем, наличие аллергии, некоторые генетически обусловленные дисморфии полости рта, носа и глотки.

Таким образом, лечение хронического фарингита должно быть комплексным. Терапию важно проводить с учетом типа воспаления, обусловленного имеющейся в слоях слизистой оболочки патогенной, условно-патогенной в больших концентрациях микрофлоры, вирулентность которой поддерживается нарушенной трофикой и снижением местного клеточного и гуморального иммунитета [31].

Исходя из этого, этиотропное лечение хронического фарингита должно быть направлено на устранение патогенной, а также избыточного содержания условно патогенной микрофлоры с помощью соответствующих бактерицидных (бактериостатических) средств. Иммуотропные препараты (имудон,

ликопид, полиоксидоний, ИРС, рибомунил и др.) потенцируют действие «базисных» лекарственных препаратов. Большое значение в лечении хронического фарингита имеют препараты, повышающие общую резистентность организма (витамин С, препараты цинка, Омега-3, пробиотики, содержащие лактобактерии и др.). Применение противоаллергических, десенсибилизирующих, седативных, нормализующих метаболические процессы средств, витаминотерапия, восполнение дефицита микроэлементов играют важную роль в сохранении гомеостаза слизистой оболочки верхних дыхательных путей [13, 40].

Лечение обострений хронического фарингита: местная терапия

Выбор оптимального препарата определяется спектром его антимикробной активности, отсутствием аллергенности и токсического эффекта, т.е. местное назначение препаратов с широким спектром антимикробной активности во многих случаях является методом выбора.

Лекарственные препараты, используемые для местного лечения ХФ, можно условно разделить на семь групп: местные антибиотики, антисептики, противовирусные препараты, иммунокорректоры, местноанестезирующие, противовоспалительные препараты, гомеопатические средства [1]. При неосложненном течении ХФ обычно не требуется системного назначения антибиотиков [9]. В настоящее время в мире имеется тенденция к использованию топических препаратов для купирования воспалительных процессов при ХФ. Это обусловлено ростом аллергизации населения большинства стран, высоким процентом побочных действий системных препаратов и их невысоким эффектом в отношении воспалительных заболеваний глотки [14].

Оптимальным при болях в горле является назначение лекарственных средств, обладающих не только антисептическим эффектом, но и способных быстро купировать болевой синдром [5].

Обычно в состав препаратов для местного лечения ХФ входит одно или несколько антисептических средств: мирамистин, грамидин С, хлоргексидин (следует помнить о токсичности хлоргексидина, входящего в состав ангиангина, дрилла, себидина, элюдрила, и не допускать их неограниченного бесконтрольного приема пациентами (особенно детьми), гексетидин (гексорал), бензидамин, амбазон, тимол и его производные, спирты, препараты йода и др.), эфирные масла, реже — антибиотики (фрамицетин) или сульфаниламиды, дезодорирующие средства, природные антисептики (экстракты растений, продукты пчеловодства), синтезированные факторы неспецифической защиты слизистых оболочек, компоненты микрофлоры (лизаты, рибосомы, общие

детерминанты бактерий — глюкозамуромиддипептид — препарат ликопид). Местное лечение ХФ проводится в виде полосканий, ингаляций. Препараты могут выпускаться в виде таблеток, леденцов или пастилок для рассасывания (гексализ, дрилл, септолете, фарингосепт, нео-ангин, стрепсилс плюс). Однако, эта форма лекарственных средств имеет сравнительно низкую активность и их назначение ограничено легкими формами заболевания.

Назначение ряда лекарств ограничивает их аллергенность и раздражающее действие. В эту группу можно отнести препараты, содержащие производные йода (йодинол, йокс, вокадин, повидон-йод), прополис (пропосол), сульфаниламиды (бикарминт, ингалипт). Препараты, содержащие растительные антисептики и эфирные масла, эффективны и безвредны, но их назначение противопоказано пациентам, страдающим аллергией к пыльце растений (поллинозы), а количество лиц с поллинозами в некоторых географических зонах достигает до 20% в популяции.

В комплексной терапии хронических фарингитов также широко применяются разнообразные полоскания (настои ромашки, шалфея, отвар коры дуба, эвкалипта, бикарминт, октенисепт и др.), ингаляции (щелочные, с лизоцимом, трипсином), смазывания (раствор Люголя на глицерине, танин-глицерин, колларгол, протаргол, сиалор и др.), бактериальные лизаты (ИРС, имудон, рибомунил и др.). В комплексе лечебных средств используется ряд гомеопатических средств (энгистол, лимфомиазот и др.) и фитопрепаратов (ротокан), также методы ароматерапии (масла пихты, кедр, сосны, имеются отечественные спреи из эфирных масел безаллергенные серии Латта био) [43]. Таким образом, главными требованиями к наносимым на слизистую оболочку лекарственным средствам являются:

- широкий спектр антимикробного действия, желательно включающий противовирусную и противомикробную активность;
- отсутствие токсического эффекта;
- низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- низкая аллергенность;
- отсутствие раздражающего действия на слизистую.

Применение системной антибактериальной терапии при хроническом фарингите

Потребность в системном введении антибиотиков при обострениях ХФ обусловлена появлением патогенных микроорганизмов, например, бета-гемолитического стрептококка, признаков общей интоксикации с повышением температуры, сочетанной бактериально-вирусной, грибковой микрофлоры.

Антибактериальную терапию обычно назначают с учетом чувствительности к антибиотикам, выявленной патогенной микрофлоры [26, 30, 34, 38, 41] при посеве мазка из зева. Эффективными препаратами при ХФ являются антибиотики пенициллинового ряда (однако они наиболее часто вызывают аллергические реакции, дисбактериоз, повышенный рост грибковой микрофлоры), макролиды (например, эффективным препаратом при ХФ является кларитромицин (биноклар, клабакс, кларисин, клацид, фромилит), применяемый per os, этот препарат активен в отношении многих внутриклеточных микроорганизмов, грамположительных и грамотрицательных бактерий [14, 15, 17, 18].

Физиотерапия при хроническом фарингите

Физиотерапевтические методы являются эффективными в комплексном лечении ХФ. Действие большинства из них основано на расширении периферических сосудов, перераспределении тока крови и лимфы, усилении питания тканей, стимуляции окислительно-восстановительных процессов. Наиболее часто используют диатермию, кварц, УВЧ, магнитотерапию, грязелечение, электро- и фонофорез с витаминами, йодистыми, базисными препаратами, гидрокортизоном, гелий-неоновый лазер [21, 29].

Осложнения при хроническом фарингите

Наиболее частыми сопутствующими состояниями и заболеваниями при ХФ рецидивирующего течения являются лимфаденопатия шейных лимфоузлов (в 80% случаев), хронические — тонзиллит, конъюнктивит, отит, синусит, гайморит, лабиальная форма герпес вирусной инфекции, ЭБВИ (Эпштейн-Барр вирусная инфекция), ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, паратонзиллярный абсцесс (чаще вызывается стрептококковой инфекцией). Тяжелыми системными осложнениями ХФ при сочетании с хроническим тонзиллитом являются [10] ревматическая лихорадка, ревматическое поражение сердца, гломерулонефрит (вызывается часто грамотрицательными бактериями), гематурия, псориаз, крапивница, инсомния, артриты.

Иммунитет при хроническом фарингите

При ХФ рецидивирующего течения, в случае неэффективности комплексного лечения, назначаемого оториноларингологами, пациенты обращаются к иммунологам. Ряд авторов отмечает угнетение местного иммунитета слизистой оболочки глотки —

снижение продукции секреторного иммуноглобулина А в слюне. Эта особенность чаще выявляется при гиперпластическом процессе в слизистой глотки [12]. При катаральной форме ХФ выявляется снижение фагоцитоза [11].

Проведена оценка пероксидазной активности слюны (ПАС) при разных формах ХФ (катаральной, гиперпластической, атрофической), выявлено повышение при катаральной форме ХФ, снижение — при гиперпластической форме. С помощью местной терапии удастся восстанавливать ПАС — повысить исходно низкий уровень пероксидазной активности, при этом снижается частота обострений ХФ [4].

Показатели системного иммунитета при ХФ меняются не часто: в 90% случаев уровни 4-х классов иммуноглобулинов А, М, G, E, субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов в крови находятся в пределах нормы. Интерфероновый статус у 70% пациентов нарушен: при стимуляции лейкоцитов — продукция α - и γ -интерферонов снижена. При этом сыровоточное содержание интерферонов в норме. Врач-иммунолог может назначить обследование — определение чувствительности к различным иммунным препаратам в тесте «интерфероновый статус», с учетом выявленной чувствительности составляется схема лечения с включением иммунных препаратов [5].

Для восстановления местного иммунитета при ХФ активно используются препараты с иммунонаправленным эффектом, обладающие и противовоспалительным действием. Наиболее широко применяемыми иммунными препаратами при ХФ являются ликолипид (сублингвально или внутрь), полиоксидоний, лизоцим, генферон, гриппферон (препараты, содержащие рекомбинантный α -интерферон), имудон, рибомунил, ИРС-19 (последние три препарата содержат бактериальные лизаты, рибосомы бактериальных клеток), иммуномодуляторы растительного происхождения (например, тонзилгон Н оказывает противовоспалительное и антисептическое действие, в том числе противовирусное, стимулирует фагоцитоз, в его состав входит корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, трава дуба, трава одуванчика лекарственного).

Многолетний опыт применения иммунных препаратов при ХФ рецидивирующего течения показывает, что ремиссия может удлиняться до 3-6 и более месяцев, затем вновь наступает обострение, т.е. проведение иммунотерапии при ХФ должно быть курсовым. В работах профессора-гистолога Быковой В.П. убедительно показано, что длительное применение стимуляторов иммунитета местно при заболеваниях верхних дыхательных путей приводит к развитию гиперплазии лимфоидной ткани в носоглотке, т.е. избыточная стимуляция местного иммунитета не рекомендуется [6].

Новые подходы к оценке этиопатогенеза при ХФ рецидивирующего течения

Современным методом диагностики при ХФ является газовая хромато-масс-спектрометрия (масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ)). МСММ позволяет в мазке из зева через 2 часа после доставки образца в лабораторию выявлять по уровню стабильных маркеров 57 микроорганизмов (видоспецифичных жирных кислот, альдегидов): 7 видов кокков, 21 вид анаэробных бактерий, 9 видов актинобактерий, 3 вида энтеробактерий, видов грамотрицательных бактерий, вирусов (герпеса, ЭБВ, ЦМВ), разновидности микроскопических грибов (2 вида — *Candida*, *Aspergillus spp.*). Определяемая методом МСММ микробиота включает резидентные (постоянно представленные в зеве) и транзиторные микроорганизмы (у здоровых лиц в зеве их содержание равно 0, при ХФ значительно увеличивается).

Особенностью МСММ является возможность выявлять микроорганизмы в биопленке — в «спящем состоянии», при этом микроколонии могут находиться под защитой муцина, полисахаридной капсулы.

Более 20 лет проводилась апробация этого метода в ЛПУ РФ. С 2010 года Роспотребнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии в диагностике (Разрешение ФС 2010 /038 от 24.12.20110 «Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии»). Однако до настоящего времени высокоинформативный метод МСММ мало знаком оториноларингологам, терапевтам и иммунологам, и редко применяется на практике из-за сложности в трактовке полученных результатов.

В работе И.А. Снимщиковой с соавторами [24] проведено обследование 62 пациентов с ХФ рецидивирующего течения с применением метода МСММ. Ниже представляем вашему вниманию полученные результаты.

Увеличено суммарное содержание микроорганизмов у 91% лиц с ХФ (у 68% лиц — увеличение в 6 — 15 раз, у 23% — в 2-5 раз, у 9% — в норме). Эти данные указывают на необходимость проведения антибактериальной терапии: местной или системной (в зависимости от вида микроорганизмов, степени увеличения их содержания, наличия признаков общей интоксикации).

Уровень эндотоксина повышен у 87% пациентов: при этом у 24% лиц увеличение значительное (в 11-50 раз), у 28% — умеренное (в 6-10 раз), у 48% показатель увеличен незначительно (в 2-5 раз). Эти результаты подтверждают клинические наблюдения,

что при ХФ рецидивирующего течения у большей части пациентов (72%) не отмечаются признаки общей интоксикации, однако сохраняются постоянные жалобы, снижающие качество жизни.

Содержание плазмалогена* (П) снижено у 71% пациентов. Уровень П значительно понижен у 28% лиц (в 11-100 раз), умеренно (в 6-10 раз) — у 11%, у 61% лиц — в легкой степени (в 2-5 раз). Учитывая, что П участвует в обмене холестерина, можно предположить, что эти пациенты могут попадать в группу повышенного риска по нарушению липидного обмена. Данное предположение требует специального исследования.

У 100% пациентов с ХФ, находившихся под наблюдением, обнаружено повышение содержания нескольких транзиторных микроорганизмов (рис. 1), которые в норме не встречаются в зеве (или встречаются в следовых количествах). Это 2 вида клостридий (*Blautia coccoides*, *Clostridium difficile*), *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus (17642)*, *Kingella spp.*, *Campylobacter mucosalis*, цитомегаловирус (ЦМВ). Новые этиопатогенетически значимые бактерии, выявленные при ХФ, являются обитателями ЖКТ: все пациенты с ХФ, находившиеся под наблюдением (62 человека) имели жалобы со стороны ЖКТ (метеоризм, запоры, диарея, изжога, отрыжка). У 79% пациентов увеличено содержание кампилобактера (микроорганизм, который играет роль в этиопатогенезе заболеваний желудка, гастроэзофагальных нарушений), обнаруженные изменения подтверждают описанные в литературе данные о том, что в патогенезе рецидивирующего ХФ, имеют значение — ГЭРБ, хронический гастрит [24].

Новые этиопатогенетически значимые микроорганизмы при ХФ, выявляемые только с помощью МСММ (у здоровых лиц их содержание в зеве равно 0). По вертикальной оси указан процент лиц с ХФ, имеющих увеличение содержания данных микроорганизмов. В скобках указано, во сколько раз увеличивается их уровень.

Вторая группа этиологически значимых при ХФ микроорганизмов (рис. 2) включает 6 резидентных, постоянно присутствующих в зеве условно-патогенных микроорганизмов. Их содержание увеличено при ХФ у 69-95% пациентов, но степень увеличения менее значительна, чем микроорганизмов из 1 группы. В эту группу вошли как ранее известные при ХФ бактерии (стрепто- и стафилококки), так и новые, выявленные только с использованием МСММ микроорганизмы (*Clostridium*, *Entamoeba histolytica*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Nocardia asteroides*).

* Плазмалоген — альдегидогенный липид, который вырабатывается микрофлорой (эубактериями, бифидобактериями, пропионобактериями, клостридиями) в норме и защищает от окисления ненасыщенные жирные кислоты, регулирует высвобождение из клеток холестерина

Этиопатогенетически значимые при ХФ резидентные микроорганизмы присутствуют в зеве у здоровых лиц в малом количестве — до 100×10^5 клеток на 1 грамм образца. Обозначения те же, что на рис. 1.

Третья группа включает менее этиопатогенетически значимые при ХФ (рис. 3) резидентные микроорга-

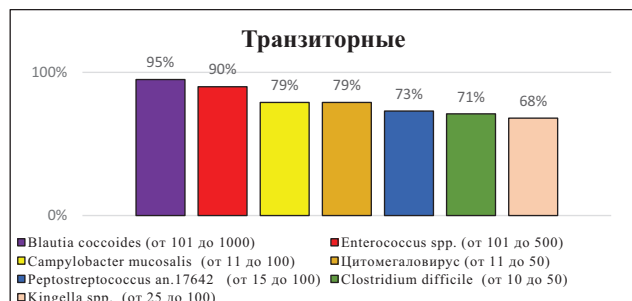


Рисунок 1. Транзиторные этиологически значимые при ХФ микроорганизмы

Figure 1. Transient etiologically significant microorganisms in CP

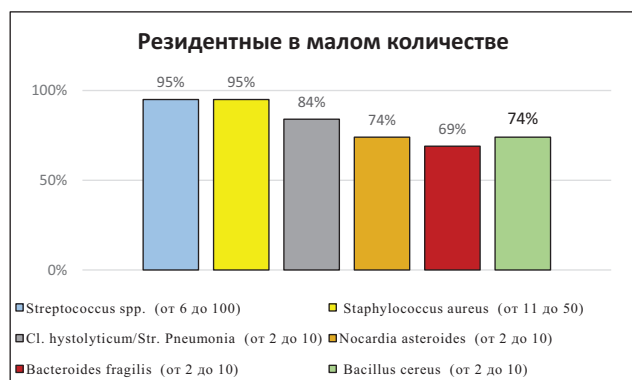


Рисунок 2. Резидентные бактерии, встречающиеся в норме в зева малом количестве

Figure 2. Resident bacteria, detected in the throat in small quantities in normal condition

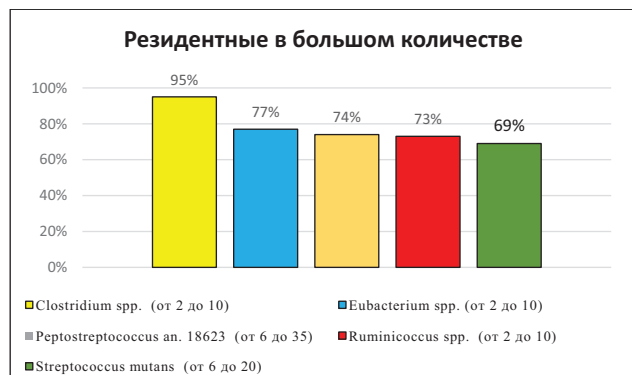


Рисунок 3. Резидентные бактерии, встречающиеся в норме в зева большом количестве

Figure 3. Resident bacteria, detected in the throat in big quantities in normal condition

низмы, встречающиеся у здоровых лиц в зева в больших количествах. Это 5 условно-патогенных микроорганизмов, увеличение их содержания при ХФ умеренное. В норме их уровень высокий: колеблется от 100 до 500×10^5 клеток на 1 грамм образца.

С помощью МСММ обнаружено значительное или умеренное увеличение содержания герпеса, цитомегаловируса у большинства (75%) пациентов: в 21-100 раз и 6-20 раз соответственно, у 4% лиц — увеличение уровня этих маркеров небольшое — в 2-5 раза, у четверти обследованных (25%) содержание вирусов в норме. Это наблюдение указывает на важную роль вирусов группы герпеса в этиопатогенезе при ХФ рецидивирующего течения.

Уровень *Candida spp.* повышен незначительно: у 45% пациентов в 2-5 раз, у 55% находится в пределах нормы.

Содержание нормальной микрофлоры (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium freudenreichii*), в среднем, повышено у 71% пациентов, что указывает на сохранение местной резистентности у пациентов с ХФ, обследованных авторами. Таким образом, применение МСММ при ХФ позволяет выявить новые этиопатогенетические микроорганизмы, на этой основе назначать более эффективную терапию.

Основные выводы

1. Хронический фарингит (ХФ) рецидивирующего течения — это хронический инфекционно-воспалительный процесс, имеющий сложный этиопатогенез, обусловленный комплексом патогенных факторов;
2. Основные факторы, поддерживающие ХФ рецидивирующего течения:
 - 2.1. этиологически значимые микроорганизмы, приобретающие вирулентные свойства и повышенную инвазивность при снижении резистентности, иммунитета пациента;
 - 2.2. наличие сопутствующих хронических заболеваний у пациента, недостаточно скомпенсированных;
 - 2.3. действие сопутствующих патогенетически значимых факторов (профессиональные вредности, особенности питания и др.);
3. Новый метод диагностики МСММ является высокоинформативным при ХФ и может быть рекомендован для широкого применения при заболеваниях верхних дыхательных путей;
4. На основе применения МСММ при ХФ выявлены новые этиопатогенетически значимые микроорганизмы;
5. На основе результатов МСММ при ХФ можно разрабатывать более эффективные, персонализированные схемы лечения с включением иммунотерапии.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунные аспекты хронического тонзиллита. Вестник отоларингологии. 2013; 4: 4-9. Aznabaeva L.F., Arefieva N.A. Immune aspects of chronic tonsillitis. Bulletin of Otolaryngology. 2013; 4: 4-9 [In Russian].
2. Акулич И.И., Лопатин А.С. Лечение острых и хронических фарингитов препаратом имудон. Лечащий Врач. 2005; 9: 90-91. Akulich I.I., Lopatin A.S. Treatment of acute and chronic pharyngitis with Imudon. Attending doctor. 2005; 9: 90-91 [In Russian].
3. Арцимович Н.Г., Корнев А.В., Чугунов В.С. и др. Фарингит как один из ранних симптомов синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Материалы Всероссийского симпозиума «Проблемы иммунологии в оториноларингологии». СПб. 1994; 55-56. Artsimovich N.G., Kornev A.V., Chugunov V.C. Pharyngitis as one of the earliest symptoms of chronic fatigue syndrome and immune dysfunction. Materials of the Russian symposium «Problems of immunology in otorhinolaryngology». Spb. 1994; 55-56 [In Russian].
4. Адеишвили П.С., Шамшева О.В., Осипов Г.А. Дисбиотические нарушения микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки и их роль в этиопатогенезе инфекционного мононуклеоза. Вестник РГМУ. 2013; 3: 44-47. Adeishvili P.S., Shamsheva O.V., Osipov G.A. Dysbiotic disorders of the microbiocenosis of the mucous membranes of the oropharynx and their role in the pathogenesis of infectious mononucleosis. Bulletin of Russian State Medical University. 2013; 3: 44-47 [In Russian].
5. Андриянова И.В., Вахрушев С.Г., Каширцева И.А. и др. Исследование состава микробиоты носоглотки детей с хроническим аденоидитом с использованием метода масс-спектрометрии по микробным маркерам. Российская ринология. 2014; 1: 16-19. Andriyanova I.V., Vakhrushev S.G., Kashirtseva I.A. et al. Research in the microbiota of the nasopharynx of children with chronic adenoiditis using the method of mass spectrometry. Russian Rhinology. 2014; 1: 16-19 [In Russian].
6. Быкова В.П. Аденоидная гиперплазия глоточной миндалины у детей, получавших иммуномодулирующую терапию. Российское общество патологоанатомов. 2017; 56-57. Bykova V.P. Adenoid hyperplasia of the pharyngeal tonsil in children who received immunomodulatory therapy. Russian Society of Pathologists. 2017; 56-57 [In Russian].
7. Васяева А.А. Иммунотерапия при хронических фарингитах: показания. РМЖ. 2010; 30: 112-118. Vasyaeva A.A. Immunotherapy in chronic pharyngitis: indications. RMJ. 2010; 30: 112-118 [In Russian].
8. Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов. В кн.: Иммунодефицитные состояния, под ред. Смирнова В.С., Фрейдлин И.С. СПб, Фолиант. 2000; 163-187. Hoffman V.R., Smirnov V.C. The state of the immune system in acute and chronic diseases of the Otorhinolaryngologist organs. Immunodeficiency States, ed. Smirnova V.C., Freidlin I.S. SPb. Foliant. 2000; 163-187 [In Russian].
9. Графская Н.А., Портенко Г.М., Стрелец Е.В. Лечение и вторичная профилактика хронических фарингитов с учетом микробиоценоза глотки. Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи. 2001; 356-358. Grafskaya N.A., Portenko G.M., Strelets E.V. Treatment and secondary prevention of chronic pharyngitis, taking into account the pharyngeal microbiocenosis. Proceedings of the XVI Congress of Otolaryngology RF. Sochi. 2001; 356-358 [In Russian].
10. Драгомирецкий В.Д., Евчев Ф.Д., Бажора Ю.Н. Показатели местного иммунитета слизистой оболочки ротовой части глотки у больных хроническим фарингитом. ЖУНГБ. 1989; 6: 21-23. Dragomiretsky V.D., Evchev F.D., Bazhora Yu.N. Indicators of local immunity of the mucous membrane of the oral part of the pharynx in patients with chronic pharyngitis. GUNBB. 1989; 6: 21-23 [In Russian].
11. Егоров В.И. Клинико-иммунобиологическое обоснование применения лизоцима в лечении хронических фарингитов. Диссертация доктора медицинских наук. СПб. 1996. Egorov V.I. Clinical and immunobiological rationale for the use of lysozyme in the treatment of chronic pharyngitis. The dissertation of the doctor of medical sciences. Spb. 1996 [In Russian].
12. Егоров В.И. Особенности течения хронического фарингита у лиц пожилого возраста. Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных в условиях многопрофильного госпиталя. 1993; 1: 70-71. Egorov V.I. Features of the course of chronic pharyngitis in the elderly. Current issues of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients in a multidisciplinary hospital. 1993; 1: 70-71 [In Russian].
13. Кладова О.В., Фомина В.Л., Фельдфикс Л.И. и др. Современные методы иммунореабилитации часто болеющих детей с острым обструктивным ларингитом. Педиатрия, 2009; 87(2): 72-77. Kladova O.V., Fomina V.L., Feldfiks L.I. et al. Modern methods of immunorehabilitation of frequently ill children with acute obstructive laryngitis. Pediatrics. 2009; 87 (2): 72-77 [In Russian].
14. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. РМЖ. 2001; 9: 16-17. Lopatin A.S. Treatment of acute and chronic pharyngitis. RMJ. 2001; 9: 16-17 [In Russian].
15. Магомедов М.М., Крюков А.И., Узденников А.А. Стрепсилс плюс в лечении воспалительных заболеваний глотки. Вестник оториноларингологии. 1999; 1: 51-52. Magomedov M.M., Kryukov A.I., Uzdennikov A.A. Strepsils plus in the treatment of inflammatory diseases of the pharynx. Bulletin of Otorhinolaryngology. 1999; 1: 51-52 [In Russian].
16. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007; 288 с. Palchun V.T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. Inflammatory diseases of the pharynx. M. GEOTAR — Media. 2007; 288 p. [In Russian].
17. Парфёнов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Коррекция микрофлоры кишечника пробиотиками у больных антибиотико-ассоциированной диареей. Справочник поликлинического врача. 2006; 4(2): 13-19. Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. Correction of intestinal microflora with probiotics among the patients with antibiotic-associated diarrhea. Directory polyclinic doctor. 2006; 4 (2): 13-19 [In Russian].
18. Парфёнов А.И., Ручкина И.Н. Активатор местного иммунитета Гепон в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 3: 66-69.

- Parfenov A.I., Ruchkina I.N. The activator of local immunity Gepon in the treatment of intestinal dysbiotic disorders. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2003; 3: 66–69 [In Russian].
19. Плужников М.С., Панова Н.В., Левин М.Я. и др. Фарингит (клинико– морфологические аспекты и криохирургия). СПб, Диалог. 2006; 120 с.
Pluzhnikov M.S., Panova N.V., Levin M.Ya. Pharyngitis (clinical morphological aspects and cryosurgery). SPb., Dialogue. 2006; 120 [In Russian].
 20. Полякова Т.С. Этиопатогенез и лечение хронического фарингита. Вестник отоларингологии. 2002; 4: 45–49.
Polyakova T.S. Etiopathogenesis and treatment of chronic pharyngitis. *Bulletin of Otolaryngology*. 2002; 4: 45–49 [In Russian].
 21. Портенко Г.М., Графская Н.А. Магнитофорез с гепарином в лечении больных хроническим фарингитом. Вестник оториноларингологии. 2002; 5: 28–30.
Portenko G.M., Grafskaya N.A. Magnetophoresis with heparin in the treatment of patients with chronic pharyngitis. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2002; 5: 28–30 [In Russian].
 22. Рябова М.А. Боль в горле — всегда ли заболевание верхних дыхательных путей? Справочник поликлинического врача. 2010; 1: 32–37.
Ryabova M.A. Pain in the throat — is it always a disease of the upper respiratory tract? *Directory polyclinic doctor*. 2010; 1: 32–37 [In Russian].
 23. Семенов Ф.В., Горбонос И.В., Мелешкевич В.Б. Изменение регионарной гемодинамики при санирующих операциях на среднем ухе и ее фармакологическая коррекция. Материалы XV Всероссийского съезда оториноларингологов. СПб. 1995; 399–402.
Semenov F.V., Gorbosov I.V., Meleshkevich V.B. Changes in regional hemodynamics during sanitizing operations on the middle ear and its pharmacological correction. *Proceedings of the XV All-Russian Congress of Otorhinolaryngologists*. SPb. 1995; 399–402 [In Russian].
 24. Снимщикова И.А., Агафонов Б.В., Гострый А.В. Клинико-диагностическое значение метода масс-спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита. Лечащий врач. 2018; 7: 58–62.
Snimshikova I.A., Agafonov B.V., Gostroy A.V. Clinical and diagnostic value of the method of mass spectrometry in the recurrent course of chronic pharyngitis. *Attending physician*. 2018; 7: 58–62 [In Russian].
 25. Струкова Е.Г., Ефремов А.А., Гонтова А.А. и др. Воздействие эфирных масел сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы. Химия растительного сырья. 2009; 4: 57 — 62.
Strukova E.G., Efremov A.A., Gontov A.A. et al. Effects of essential oils of the Siberian region on conditionally pathogenic microorganisms. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2009; 4: 57–62 [In Russian].
 26. Шайхова Х.Э., Одилова А. Совершенствование методов лечения больных с различными формами хронического фарингита. Молодой ученый. 2017; 3: 270–272.
Shaykhova Kh.E., Odilova A. Improvement of treatment methods for patients with various forms of chronic pharyngitis. *Young scientist*. 2017; 3: 270–272 [In Russian].
 27. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание, в 3-х томах. Том 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М, Грант. 1998; 14–17.
Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition, in 3 volumes. Volume 1. Microflora of humans and animals and its functions. M, Grant. 1998; 14–17 [In Russian].
 28. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. КМАХ. 2007; 9(1): 20–33.
Shpynev K.V., Krechikov V.A. Current approaches to the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *KMAH*. 2007; 9 (1): 20–33 [In Russian].
 29. Alcaide A.L., Bisno A.L. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 21: 449–469.
 30. Barnett M.L., Linder J.A. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States. 2014; 174(1): 138–140.
 31. Dagnelie C.F. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis. Rotterdam; 1994.
 32. Gwaltney J.M. The common cold. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., editors, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Edition. NY: ChurchillLivingstone. 1996; 6: 561.
 33. Hansaker D.H., Boone J.L. Etiology of Infectious Diseases of the Upper Respiratory Tract. *Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 15th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996; 69–83.
 34. Kalra M.G., Higgins K.E., Perez E.D. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2016; 94(1): 24–31.
 35. Kharseeva G.G., ed. *Diphtheriae: Microbiological and Immunological Aspects*. Moscow, Prakticheskaya meditsina; 2014. (in Russian)
 36. Kinross, J.M. von Roon, A.C., Holmes. The human- gut microbiom: implication for future health care. *Current Gastroenterology Reports*. 2008; 10: 396–403.
 37. Melker R. Prescribing patterns for respiratory tract infections: Dutch data from international perspective. In: *Program and abstracts of the 3rd International Meeting on Upper Respiratory Tract Infections*. Crete, 1997; 61.
 38. Nakhoul G.N., Hickner J. Management of adults with acute streptococcal pharyngitis: minimal value for backup strep testing and overuse of antibiotics. *J Gen Intern Med*. 2013; 28(6): 830–834.
 39. Nikolaev Yu.A., Plakunov V.K. Biofilm. «City of microbes» or an analogue of multicellular organisms? *Mikrobiologiya*. 2007; 76(2): 149–63.
 40. Otori N., Paydas G., Stierna P. The anti-inflammatory effect of fusafungine during experimentally induced rhinosinusitis in rabbit. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998; 255: 195–201.
 41. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z., Lopatin A.S. Substantiation of the use of Octenisept in acute and chronic inflammation of nasal mucosa. In: *Liber Amicorum. Prof. Dr. E.H. Huizing. Utrecht*, 1997; 5: 181.
 42. Rice D.H. Microbiology. In: Donald P.J., Gluckman J.L., Rice D.H., Editors, *The Sinuses*. New York, Raven Press, 1995; 57–64.
 43. Shaikh N., Swaminathan N., Hooper E.G. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012; 160(3): 487–493.
 44. Shephard A., Smith G., Aspley S. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(1): 59–71.
 45. Venezia J., Cassiday P.K., Marani R.P. et al. Characterization of *Corynebacterium* species in macaques. *J. Med. Microbiol*. 2012; 61: 1401.

A

Статья получена/Article received 27.11.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
14.12.2018 г.

**И.Т. Муркамилов^{*1,2}, И.С. Сабилов², В.В. Фомин³,
Ж.А. Муркамилова⁴, А.И. Сабирова², К.А. Айтбаев⁵,
Б.Ж. Иманов⁶, Н.А. Реджапова⁷, Ф.А. Юсупов⁷**

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

² — Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

³ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴ — Центр семейной медицины № 7, Бишкек, Кыргызстан

⁵ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁶ — Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

⁷ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ ПО ХОЛТЕРУ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ НА ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**I.T. Murkamilov^{*1,2}, I.S. Sabirov², V.V. Fomin³, Zh.A. Murkamilova⁴, A.I. Sabirova²,
K.A. Aitbaev⁵, B.Zh. Imanov⁶, N.A. Redzhapova⁷, F.A. Yusupov⁷**

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

² — Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴ — Family Medicine Center № 7, Bishkek, Kyrgyzstan

⁵ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁶ — National Cardiology and Therapy Center named after academician Mirsaid Mirrahimov, Bishkek, Kyrgyzstan

⁷ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE DAILY MONITORING OF HOLTER ECG IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AT THE PREDIALYSIS STAGE OF THE DISEASE

Резюме

В статье представлены результаты собственных исследований: комплексные клиничко-лабораторные обследования, в том числе данные суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы у 169 пациентов с хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания. По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы у 60,3% обследованных нами лиц были выявлены эпизоды наджелудочковой групповой экстрасистолии, желудочковые групповые экстрасистолы — у 28,9%. Кроме того, у 11,2% лиц регистрировались предсердно-желудочковые блокады (неполные/частичные), у 8,8% — фибрилляция предсердий и безболевая ишемия в количестве от 1 до 3 эпизодов в сутки у — 14,7%. В зависимости от средней частоты сердечных сокращений по данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы пациенты с хроническим гломерулонефритом были разделены на две подгруппы. В под-

^{*}Контакты/Contacts. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

группу «А» были включены 38 пациентов с уровнем частоты сердечных сокращений ≤ 70 уд/мин, в подгруппу «Б» — 131 больной с частотой сердечных сокращений более 70 уд/мин. При равных значениях мочевой кислоты, общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ, креатинина плазмы и фибриногена крови в подгруппе «Б» отмечалось статистически значимое увеличение концентрации ХС ЛПНП (3,58 (2,74;5,54) ммоль/л против 2,82 (2,30;3,86) ммоль/л; $p < 0,05$) и снижение расчетной СКФ (70,4 (48,8;96,3) мл/мин против 85,7 (31,5;103,1) мл/мин; $p < 0,05$) по сравнению с подгруппой «А». В подгруппе «Б» регистрировалась тенденция к увеличению степени суточной экскреции белка с мочой. Полученные нами данные подтверждают тот факт, что проведение суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы с анализом частоты сердечных сокращений имеет важное клиническое значение для диагностики сердечно-сосудистых нарушений и предупреждения кардиоваскулярных осложнений при хроническом гломерулонефрите на преддиализной стадии заболевания.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, частота сердечных сокращений

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Фомин В.В. и др. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ ПО ХОЛТЕРУ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ НА ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 44-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-44-51

Abstract

This article presents the results of our own research: comprehensive clinical and laboratory examinations, including data from the daily Holter monitoring of the electrocardiogram (DMEKG) in 169 patients with chronic glomerulonephritis at the predialysis stage of the disease. According to the DMEKG, 60.3% of the persons examined by us had episodes of supraventricular group extrasystoles, and ventricular group extrasystoles in 28.9%. In addition, 11.2% of patients had atrial ventricular blockade (incomplete / partial), 8.8% had atrial fibrillation and painless ischemia in an amount of from 1 to 3 episodes per day in 14.7%. Depending on the average heart rate (HR) according to the DMEKG, patients with chronic glomerulonephritis were divided into two subgroups. Subgroup "A" included 38 patients with heart rate less than or equal to 70 beats / min, in subgroup "B" — 131 patients with a heart rate of more than 70 beats / min. With equal values of uric acid, total cholesterol cholesterol, HDL cholesterol cholesterol, TG, plasma creatinine and blood fibrinogen in subgroup "B" there was a statistically significant increase in LDL cholesterol concentration (3.58 (2.74; 5.54) mmol / l vs. 2, 82 (2.30; 3.86) mmol / l; $p < 0.05$) and a decrease in the calculated GFR (70.4 (48.8; 96.3) ml / min vs. 85.7 (31.5; 103.1) ml / min; $p < 0.05$) compared with subgroup "A". In the subgroup "B" a tendency was observed to increase the degree of daily excretion of protein with urine. The data obtained confirm the fact that the conduct of the DMEKG with the analysis of heart rate is of significant clinical importance for the diagnosis of cardiovascular disorders and the prevention of cardiovascular complications in chronic glomerulonephritis at the predialysis stage of the disease.

Key words: chronic glomerulonephritis, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, 24-hour Holter electrocardiogram monitoring, heart rate

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF DAILY MONITORING OF ECG ACCORDING TO HOLTER IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AT THE PREDIALYSIS STAGE OF THE DISEASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 44-51. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-44-51

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-44-51

Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МИ — мозговой инсульт, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОСА — общая сонная артерия, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФВ — фракция выброса, ХГН — хронический гломерулонефрит, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС — холестерин, ХС ЛПВП холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Согласно многочисленным данным, наиболее частыми вариантами поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП являются клинически значимые аритмии сердца [1, 2], артерио- и атеросклеротические изменения магистральных артерий [3, 4], гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [5, 6], инфаркт миокарда (ИМ) [7, 8], острая и хроническая сердечная недостаточность (СН) [9, 10], а также мозговые инсульты (МИ) [11, 12]. В связи с чем исследования по поиску новых возможностей диагностики раннего выявления сердечно-сосудистых нарушений становятся весьма актуальными. В этом направлении большой интерес у клиницистов и исследователей вызывает оценка возможностей использования су-

точного мониторирования ЭКГ по Холтеру (СМЭКГ) у лиц с хроническим гломерулонефритом (ХГН) на ранних стадиях заболевания.

Цель исследования состояла в изучении клинического значения СМЭКГ у пациентов с хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 169 пациентов в возрасте от 17 до 71 года с установленным диагнозом ХГН на преддиализной стадии заболевания. Средний возраст обследованных пациентов на момент

осмотра составил $40,5 \pm 13,6$ лет. Из исследования были исключены лица, находящиеся на программном гемодиализе, с наличием тиреотоксикоза, лихорадки, а также онкологические пациенты и беременные женщины. Наряду со сбором жалоб и анамнестических данных проводился физикальный осмотр пациентов с подсчетом частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерялось артериальное давление (АД) и определялся индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$. Лабораторное обследование включало в себя оценку показателей красной крови (определение уровня гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), количества эритроцитов и тромбоцитов) и биохимического анализа (концентрация электролитов, мочевой кислоты, фибриногена, общего и С-реактивного белка (СРБ), креатинина) крови. Исследовались также показатели липидного спектра плазмы крови (холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ)) на аппарате ResponS 920 DiaSys Diagnostic System. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с помощью формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [13] на основании показателя креатинина плазмы крови. Дополнительно у всех пациентов оценивали величину суточной экскреции белка с мочой.

СМЭКГ проводилась на системе суточной регистрации ЭКГ SHILER-102 в 2 модифицированных грудных отведениях, близких к грудным отведениям V1 и V6. С помощью СМЭКГ оценивали характер, частоту возникновения, продолжительность наджелудочковых и желудочковых аритмий сердца. Перед проведением СМЭКГ пациентам, которые получали противоаритмическое лечение, временно, за 72 часа до проведения обследования, отменялось назначение антиаритмических препаратов. Неинвазивное исследование сонных артерий проводилось в В-режиме линейным датчиком с частотой 5-8 МГц на ультразвуковом сканере Philips IE33 X matrix Live 3D. Обследовалась общая сонная артерия (ОСА), измерялась толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) проксимального и дистального отделов ОСА. Измерение ТКИМ проводилось трижды, в расчет была взята средняя ТКИМ, представляющую собой среднее арифметическое между ТКИМ правой и левой ОСА. За утолщение считалось увеличение ТКИМ более 0,9 мм, а за атеросклеротическую бляшку (АСБ) — увеличение ТКИМ более 1,5 мм или локальное уплотнение на 0,5 мм или на 50%, по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках СА [14]. Для оценки геометрии левого желудочка (ЛЖ) всем пациентам проводилось неинвазивное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на ультразвуковом аппарате «Sequoia 512» корпорации «Siemens-Acuson» по общепринятой методике. При этом толщину стенок, размер полости ЛЖ, продольный размер левого предсердия (ЛП) оценивали из

парастернального доступа по длинной оси ЛЖ. Измерялась толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см) в диастолу, определялись конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический размеры (КСР, см) ЛЖ. Оценивалась также фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ по формуле L.E. Teichholtz (1976) при отсутствии зон а- и гипокинеза. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux et al. [15]:

$$\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 - \{1,04 - (\text{КДР} + \text{МЖП} + 3\text{СЛЖ})/3 - \text{КДР}\} \cdot 0,6$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался исходя из индексации ММЛЖ к площади поверхности тела обследуемого (S , м^2). Для оценки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) рассчитывали ИММЛЖ, верхнее значение нормы которого составило для женщин $95 \text{ г}/\text{м}^2$, для мужчин — $115 \text{ г}/\text{м}^2$. Индекс относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$2H/D = (\text{МЖП} + 3\text{СЛЖ})/\text{КДР}$$

В зависимости от величины ИММЛЖ и ОТС ЛЖ были выделены следующие типы изменения геометрии ЛЖ [16]: нормальная геометрия ЛЖ (ОТС $< 0,42$; нормальный ИММЛЖ), концентрическое ремоделирование (ОТС $\geq 0,42$; нормальный ИММЛЖ), концентрическая гипертрофия (ОТС $\geq 0,42$; ИММЛЖ больше нормы), эксцентрическая гипертрофия (ОТС $< 0,42$; ИММЛЖ больше нормы).

Дизайн исследования

Методом случайной выборки было отобрано 169 пациентов с различными типами ХГН (табл. 1), которым выполнялось СМЭКГ. Тип исследования — описательный, с формированием 2 подгрупп в зависимости средней ЧСС по данным СМЭКГ.

Статистический анализ

Результаты исследования анализировали с помощью статистической компьютерной программы «Statistica 10.0» компании StatSoft. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. При описании выборки использовались и межквартильный размах (25-й квартиль; 75-й квартиль) случаи непараметрического распределения признака [17]. Для оценки значимости различий средних величин использовали t -критерий

Стьюдента для признаков с нормальным распределением, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В табл. 1 показано, что среди обследованных лиц с ХГН преобладали нефротические и гипертонические типы заболевания, при этом самой многочисленной была группа с начальной дисфункцией почек (табл. 1).

Доля пациентов мужского пола оказалась достоверно выше по сравнению с женщинами (73% против 27%; $p < 0,05$). Среднее значение ИМТ у обследованных нами лиц составило $27,07 \pm 6,36$ кг/м². Величины систолического и диастолического АД оказались в «целевом» диапазоне, составляя 142 ± 26 мм рт. ст. и 91 ± 16 мм рт.ст. соответственно (табл. 2). Средний уровень ХС, ТГ и фибриногена были выше, а содержание общего белка и альбумина крови ниже установленной нормы. Медиана и межквартильный размах креатинина плазмы крови и величина расчетной СКФ, характеризовали субклиническую ренальную дисфункцию. Так как в исследовании превалировали пациенты с нефротическим типом ХГН, медиана суточной экскреции белка с мочой составила 4,757 г (табл. 2).

По результатам инструментального исследования, отраженным в табл. 3, средние значения ЭхоКГ индексов, такие как продольный размер ЛП, линейные размеры ЛЖ (КСР, КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ), ОТС и показатели систолической функции ЛЖ практически находились в допустимых пределах. При индексации массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела величина ИММЛЖ достоверно выше пороговых значений. Вместе с тем, чаще выявлялись эксцентрические и концентрические варианты структурной перестройки ЛЖ, сократилось число пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (табл. 3). Случаев обнаружения концентрического ремоделирования ЛЖ в обследуемой выборке не было. При ультразвуковой визуализации клапанных структур сердца чаще регистрировалось наличие атеросклеротических и кальцинированных изменений на аортальном (34,3%) и митральном клапанах (20,7%).

По данным СМЭКГ у 60,3% обследованных нами лиц были выявлены эпизоды наджелудочковой групповой экстрасистолы, желудочковые групповые экстрасистолы — у 28,9% (табл. 3). Кроме того, у 11,2% лиц регистрировалась предсердно-желудочковая блокада (неполные/частичные), у 8,8% — фибрилляция предсердий и безболевого ишемия в количестве от 1 до 3 эпизодов в сутки у — 14,7%.

В настоящее время установлено, что у пациентов с ЧСС более 70 уд/мин риск развития ССО выше

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Клинические типы хронического гломерулонефрита, (n=169)	
Гипертонический тип, абс. (%)	48 (28,4)
Латентный тип, абс. (%)	20 (11,8)
Нефротический тип, абс. (%)	68 (40,3)
Смешанный тип, абс. (%)	33 (19,5)
Тяжесть почечной дисфункции (KDIGO, 2002 г), (n=169)	
1 стадия хронической болезни почек, абс. (%)	65 (38,4)
2 стадия хронической болезни почек, абс. (%)	37 (22,0)
3 «А» стадия хронической болезни почек, абс. (%)	30 (17,7)
3 «Б» стадия хронической болезни почек, абс. (%)	15 (8,9)
4 стадия хронической болезни почек, абс. (%)	15 (8,9)
5 стадия хронической болезни почек, абс. (%)	7 (4,4)

Примечание: KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes; n — число пациентов

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов (n=169)

Параметры	M±m
Возраст, лет	40,5±13,6
Пол, мужчины/женщины	124/45
Индекс массы тела, кг/м ²	27,07±6,36
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	142±26
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	91±16
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	77±10
Гемоглобин, г/л	135,6±22,9
Гематокрит, %	45,2±7,64
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,46±0,52
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	247,7±26,6
Калий, ммоль/л	4,59±0,68
Кальций, ммоль/л	1,28±0,48
Натрий, ммоль/л	139,4±5,96
Мочевая кислота, ммоль/л	0,396±0,097
Общий холестерин, ммоль/л	6,31±2,88
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,36±0,44
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,30 (2,62;4,84)
Триглицериды, ммоль/л	1,95 (1,21;2,68)
Фибриноген, г/л	5,408 (3,666;6,771)
Повышенное СРБ, абс. (%)	59 (35)
Протромбиновый индекс, %	88,3±10,7
Общий белок, г/л	57,7±14,8
Альбумин, г/л	31,7±11,0
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	116 (89,0;184)
Суточная экскреция белка с мочой, г	4,757 (0,546;4,305)
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	80,7 (45,0;109,4)

Примечание: n — число пациентов; СРБ — С — реактивный белок

Таблица 3. Эхокардиографические индексы обследованных групп пациентов с ХГН (n=169)

Показатели	M±m
Левое предсердие, см	3,25±0,43
Конечный систолический размер левого желудочка, см	3,32±0,46
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,13±0,48
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,0±0,19
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,98±0,18
Масса миокарда левого желудочка, гр	306,2±94,2
Индексированная масса миокарда левого желудочка, г/м ²	166,3±49,3
Относительная толщина стенок левого желудочка, ед.	0,385±0,070
Фракция выброса левого желудочка, %	64,4±5,56
Нормальная геометрия левого желудочка, абс.(%)	24 (14,2)
Концентрическое ремоделирование левого желудочка, абс.(%)	-
Концентрическая гипертрофия левого желудочка, абс.(%)	44 (26,0)
Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, абс.(%)	101 (59,8)
Кальциноз и уплотнение с регургитацией АК, абс.(%)	58 (34,3)
Кальциноз и уплотнение с регургитацией МК, абс.(%)	35 (20,7)
Комплекс интима-медиа, правая общая сонная артерия, мм	0,5 (0,4;0,6)
Комплекс интима-медиа, левая общая сонная артерия, мм	0,5 (0,50;0,70)
Средний комплекс интима-медиа общей сонной артерий, мм	0,5 (0,47;0,60)
АСБ в общей сонной артерий справа, абс.(%)	24 (14,2)
АСБ в общей сонной артерий слева, абс.(%)	20 (11,8)
Максимальное частота сердечных сокращений, уд/мин.	123±19
Среднее частота сердечных сокращений, уд/мин.	75±10
Минимальное частота сердечных сокращений, уд/мин.	53±7
Наджелудочковые экстрасистолы (групповые), абс. (%)	102 (60,3)
Желудочковые экстрасистолы высоких градаций, абс. (%)	49 (28,9)
Предсердно-желудочковые блокады (I и II степени) абс. (%)	19 (11,2)
Эпизоды фибрилляции предсердий, абс. (%)	15 (8,8)
Преходящая ишемия миокарда, абс. (%)	25 (14,7)

Примечание: АК — аортальный клапан; МК — митральный клапан

Таблица 4. Сравнительная лабораторная характеристика обследованных подгрупп

Показатели	Группа «А» (n=38)	Группа «Б» (n=131)
Мочевая кислота, ммоль/л	0,402±0,080	0,394±0,101
Общий холестерин, ммоль/л	5,30 (4,02;5,96)	5,54 (4,39;7,82)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,88;1,30)	1,0 (0,90;1,39)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,82 (2,30;3,86)	3,58 (2,74;5,54)*
Триглицериды, ммоль/л	1,59 (1,21;2,76)	2,02 (1,22;2,62)
Фибриноген, г/л	4,995 (3,443;5,882)	5,328 (3,886;7,770)
Креатинин плазмы крови,	136 (100,5;227,0)	113 (88,0;181,0)
Суточная экскреция белка с мочой, гр	1,570 (0,664;3,987)	1,815 (0,539;4,366)
Расчетная СКФ, мл/мин	85,7 (31,5;103,1)	70,4 (48,8;96,3)*

Примечание: n — число пациентов; ЛПВП — липопротеинов высокой плотности; ЛПНП — липопротеинов низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; * — p<0,05

по сравнению с пациентами, у которых ЧСС менее 70 уд/мин. Это концепция послужила основанием разделения обследованных нами лиц с ХГН на 2 подгруппы в зависимости от средней ЧСС по данным СМЭКГ.

В подгруппу «А» были включены пациенты с уровнем ЧСС менее 70 уд/мин, в подгруппу «Б» — с ЧСС более 70 уд/мин. При равных значениях концентрации мочевой кислоты, общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ, креатинина плазмы и фибриногена крови в подгруппе «Б» отмечалось статистически значимое увеличение концентрации ХС ЛПНП (3,58 (2,74;5,54) ммоль/л против 2,82 (2,30;3,86) ммоль/л; p<0,05) и снижение расчетной СКФ (70,4 (48,8;96,3) мл/мин против 85,7 (31,5;103,1) мл/мин; p<0,05) по сравнению с подгруппой «А». В подгруппе «Б» регистрировалась тенденция к увеличению степени суточной экскреции белка с мочой (табл. 4).

Обсуждение

Наше исследование было посвящено оценке клинического значения СМЭКГ в ранней диагностике поражения сердечно-сосудистой системы при ХГН. В настоящее время уже накоплено достаточно доказательств важнейшей роли ренальной дисфункции в определении ССР в общей популяции [18]. Так, пациенты с величиной СКФ 60-30 мл/мин/1,73 м² независимо от типа ХГН относятся к высоким, а СКФ≤30 мл/мин/1,73 м² — к очень высоким рискам ССЗ [19]. Согласно существующим рекомендациям [20, 16], в нашем исследовании обследованные пациенты с ХГН по тяжести ренальной дисфункции

находились в зоне высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (табл.1). Еще в 2004 году A.S. Go et al. установили, что распространенность ССЗ в популяции пациентов с ренальной дисфункцией на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией почек [21]. Вместе с тем, авторам удалось продемонстрировать независимую обратную связь между снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, ССО и частотой госпитализации. Схожие данные были получены и в недавно проведенных клинико-инструментальных исследованиях [22, 23].

Роль АГ в прогнозе развития цереброваскулярных и кардиальных осложнений у пациентов с ХБП трудно переоценить. Своевременная и адекватная коррекция АГ достоверно отодвигает наступление диализпотребной стадии ренальной дисфункции. Как видно из табл. 1, в нашем исследовании доля гипертонической формы гломерулонефрита, т.е. лица с ХГН+АГ составила 28,4%, а средние значения АД равнялись 142 мм рт.ст. систолическое и 91 мм рт.ст. диастолическое. По данным отдельных исследователей на 1-2 стадиях ХБП частота АГ составляет до 40%, то есть близка к частоте АГ в общей популяции [24, 25]. На наш взгляд, не столь высокая распространенность АГ в обследуемой нами группе связана с однородностью пациентов, включенных в исследование. К тому же у наших пациентов медиана расчетной СКФ составляла 80,7 мл/мин/1,73 м² (табл. 2), т.е. выявлялась начальная стадия заболевания. По мнению ряда авторов, при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² частота АГ резко увеличивается, а при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² достигает 75% [25, 26].

В нашем исследовании (табл. 3) по данным СМЭКГ эпизоды ФП были зафиксированы у 8,8% пациентов. С другой стороны, наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность были отмечены у 60,3% и 28,9% пациентов соответственно. Очевидно, что высокая групповая эктопическая электрическая активность миокарда служит предиктором ФП с одной стороны, развитием нарушений геометрии ЛЖ — с другой (табл. 4). Среднее значение продольного размера ЛП у обследованных нами лиц не выходило за пределы установленной нормы для взрослых. Эти факты вполне согласуются с результатами ранее проведенных исследований [27, 28]. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) торможение СКФ в зоне <45 мл/мин отчетливо сопровождается увеличением риска ФП на 35% [29].

В эпидемиологических исследованиях показано, что распространенность сердечной недостаточности (СН) увеличивается параллельно со снижением функции почек [30]. Продemonстрировано неблагоприятное влияние сниженной СКФ на структурную перестройку артериальных сосудов [31] и ЛЖ, независимо от наличия традиционных ФР при ХГН [32]. Самым сильным предиктором повышенного риска

развития симптомов СН является концентрическая ГЛЖ [33, 34, 35]. Нам также удалось продемонстрировать (табл. 2, 3) высокую встречаемость эксцентрического (59,8%) и концентрического (26,0%) типов ГЛЖ у лиц с ХГН на преддиализной стадии заболевания (табл. 3). При этом средний показатель сократительной функции ЛЖ (ФВ) оказался сохраненным. Появление АСБ и увеличение ТКИМ среди лиц ХБП на преддиализной стадии заболевания были получены в работе О.В. Пьянкиной и соавт. [36]. Прижизненное исследование структуры АСБ выявило повышенную ранимость последней при почечной дисфункции [37]. При нормальной ТКИМ нередко выявляется АСБ в сонных артериях, что нашло подтверждение и в нашем исследовании (табл. 3). При медиане средней ТКИМ (0,5 мм) наличие АСБ были выявлены у 14,2% в правом и 11,8% в левом сосудистом бассейне ОСА.

ЧСС является специфическим маркером продолжительности жизни, отражающим состояние метаболизма организма [38]. Замедление ЧСС улучшает баланс между обеспечением и потребностью миокарда в кислороде у лиц с ИБС и достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Увеличение ЧСС является одним из предикторов развития АГ и гемодинамического стресса для почки [39]. В нашей работе отмечалось (табл. 4) статистически значимое увеличение уровня ХС ЛПНП и снижение расчетной СКФ в подгруппе лиц с ЧСС более 70 уд/мин. Во Фремингемском исследовании общая смертность и летальность от ССЗ у лиц с АГ возрастала почти вдвое при увеличении ЧСС на каждые 40 уд/мин, независимо от дополнительных ФР [40]. Вместе с тем, увеличение ЧСС в покое может служить маркером дисбаланса автономной нервной системы, т.е. подавлением вагусной или возрастанием симпатической активности [41]. Ускоренная ЧСС повышает риск повреждения АСБ за счет гидродинамических нарушений, что лежит в основе развития острых сердечно-сосудистых и нефроцеребральных событий [42]. Механизм антиатеросклеротического действия снижения ЧСС возможно объясняется позитивным влиянием на артериальную ригидность. Прирост ЧСС может приводить к атеросклеротическому уплотнению артерий, которое ассоциируется с возрастанием скорости распространения пульсовой волны. Безусловно, из-за неоднородной эластичности, наличия множественных разветвлений артерий и низкого сопротивления сосудов нарушается ауторегуляция кровотока в головном мозге и почках.

Заключение

Проведение СМЭКГ при ХГН на преддиализной стадии заболевания имеет важное клиническое значение для ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений и предупреждения их осложнений.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва. 2016; 608 с. Mukhin N.A. Nephrology. National leadership. Quick Edition. 2016; 608 p. [In Russian].
2. Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.J. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *European heart journal*. 2018;39:24:2314-2325. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060.
3. Masho Y., Shigematsu T. Arteriosclerosis and vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) patients. *Clinical calcium*. 2007; 17(3): 354-359. DOI: CliCa0703354359.
4. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сарыбаев А.Ш. и др. Взаимосвязь ремоделирования сонных артерий и геометрии левого желудочка у больных с хроническим гломерулонефритом. *Кардиология*. 2018; 58(4): 45–52. DOI:10.18087/cardio.2018.4.10108. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Sarybaev A.Sh. et al. Relationship of Remodeling of carotid Arteries and Left Ventricular Geometry in Patients with Chronic Glomerulonephritis. *Cardiology*. 2018; 58(4): 45-52. DOI:10.18087/cardio.2018.4.10108. [In Russian].
5. Волгина Г.В. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с дидиализной хронической почечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 1(4): 68-75. Volgina G.V. Hypertrophy of the left ventricle of the heart in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2002; 1(4): 68-75. [In Russian].
6. Ali T., Idrees M.K., Shoukat., Akhtar S.F. Left ventricular hypertrophy among predialysis chronic kidney disease patients: Sindh institute of urology and transplantation experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017; 28: 1375-1380. DOI:http://www.sjkd.org/text.asp?2017/28/6/1375/220856.
7. Каретникова В.Н., Калаева В.В., Евсеева М.В. и др. Роль хронической болезни почек в оценке риска неблагоприятного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Тер. архив*. 2016; 88(6): 26-32. DOI:10.17116/terarkh201688626-32. Karetnikova V.N., Kalaeva V.V., Evseeva M.V. et al. The role of chronic kidney disease in assessing the risk of the poor course of hospital ST-segment elevation myocardial infarction. *Ther. archive*. 2016; 88(6): 26-32. DOI: 10.17116 / terarkh201688626-32. [In Russian].
8. Chan M.Y., Becker R.C., Sim L.L. et al. Reperfusion strategy and mortality in ST-elevation myocardial infarction among patients with and without impaired renal function. *Ann Acad Med Singapore*. 2010; 39(3): 179-184.
9. Ahmed A., Campbell R.C. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure. *Heart failure clinics*. 2008; 4(4): 387-399. DOI:https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.03.008.
10. House A.A. Management of Heart Failure in Advancing CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(2): 284-295. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.12.006.
11. Feldberg J., Patel P., Farrell A. et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfy031.
12. Arnold J., Sims D., Ferro C.J. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clinical kidney journal*. 2015; 9(1): 29-38. DOI: https://doi.org/10.1093/ckj/sfv136.
13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013; 3: 1-150.
14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertension*. 2013; 31: 1281-1357. DOI:https://doi.org/10.3109/08037051.2013.812549.
15. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*. 1986; 57(6): 450-458. DOI:https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X.
16. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018; 39(33): 3021-3104. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
17. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., С.Н. Терещенко — М.: РКНПК. 2012; 42 с. Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers / sost.: Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhirov I.V., Nakonechnikov S.N., S.N. Tereshchenko — M.: RKNPK. 2012; 42 p. [In Russian].
18. Major R.W., Cheng M.R., Grant R.A. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2018; 13: 3. e0192895. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192895.
19. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2013; 22(4): 193-278. DOI:https://doi.org/10.3109/08037051.2013.812549.
20. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Journal of Cardiology*. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. [In Russian].

21. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(13): 1296-1305. DOI:10.1056/NEJMoa041031.
22. Subbiah A.K., Chhabra Y.K., Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia*. 2016; 8(2): 56-61. DOI:http://dx.doi.org/10.1136/heartasia-2016-010809.
23. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42: 878-884. DOI:http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
24. Rao M.V., Qiu Y., Wang C., Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51:4: S30-S37. DOI:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.012.
25. Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur. Heart J*. 2013; 35(19): 1245-1254. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534.
26. Morse, Stephen A., Dang An, Thakur Vashu. et al. Hypertension in Chronic Dialysis Patients: Pathophysiology, Monitoring, and Treatment. *Am. J. Med. Sciences*. 2003; 325(4): 194-201. DOI:https://doi.org/10.1097/00000441-200304000-00005.
27. Naser N., Dilic M., Durak A. et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Materia socio-medica*. 2017; 29(4): 231-236. DOI:10.5455/msm.2017.29.231-236.
28. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2893-2962. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
29. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011; 123(25): 2946-2953. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
30. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 1406-1416. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfq066.
31. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Субклиническое ремоделирование каротидных артерий при хроническом гломерулонефрите. *Архивъ внутренней медицины* 2017; 7(4): 300-305. DOI:https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305. Murkamiyov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Yusupov F.A. Subclinical lesion of carotid arteries in chronic glomerulonephritis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017; 7(4): 300-305. DOI:https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305. [In Russian].
32. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А. и др. Стратификация нефроцеребрального и сердечно-сосудистого риска при хронических гломерулонефритах (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(6): 418-423. DOI:https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423.
33. Murkamiyov I.T., Sabirov I.S., Murkamiyova Z.A. et al. Stratification of nephrocerebral and cardiovascular risk in chronic glomerulonephritis (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(6): 418-423. DOI:https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423 [In Russ.].
34. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(4): 871-878. DOI:10.1016/0735-1097(94)00424-O.
35. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004; 43:4:731-738. DOI: 10.1161/01.HYP.0000121223.44837.de.
36. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114(5): 345-352. DOI: 10.7326/0003-4819-114-5-345.
37. Пьянкина О.В., Татаринцев П.Б., Рагозин О.Н. Влияние уремических факторов на процессы ремоделирования периферических сосудов у больных хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 1:URL: http://www.science-education.ru/107-8509. Pyankina O.V., Tatarintsev P.B., Ragozin O.N. Influence of uremic factors in the processes of remodeling of peripheral vessels in patients with chronic kidney disease. *Modern problems of science and education*. 2013; 1:URL: https://science-education.ru/en/article/view?id=8509. [In Russian].
38. Pelisek J., Hahntow I.N., Eckstein H.H. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*. 2011; 54(6): 1643-1649. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.05.049.
39. Levine H.J. Rest heart rate and life expectancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(4): 1104-1106.
40. Levy R.L., White P.D., Stroud W.D., Hillman C.C. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA*. 1945; 129(9): 585-588. DOI:10.1001/jama.1945.02860430001001.
41. Gillman M., Kannel W., Belanger A., D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study *Am Heart J*. 1993; 125(4): 1148-1154. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90128-V.
42. Schwartz R.J. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1999; 1 (Suppl H): H33-H43.
43. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I). *N Engl J Med*. 1992; 326(4): 242-250. DOI: 10.1056/NEJM199201233260406.

A

Статья получена/Article received 15.10.2018 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication
 09.12.2018 г.

М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», г. Москва

ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВОЗДУХОНОСНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (СРАР-ТЕРАПИЯ) НА ЭПИКАРДИАЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ ТКАНЬ И ЖЁСТКОСТЬ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, A.G. Malyavin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Department of phthysiology and pulmonology, Moscow

EFFECTS OF LONG-TERM CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) ON EPICARDIAL FAT THICKNESS AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND HYPERTENSION

Резюме

Обструктивное апноэ сна тесно взаимосвязано с артериальной гипертензией, ожирением, нарушением углеводного обмена и дислипидемией. Однако эффекты терапии постоянным положительным воздушноносным давлением (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или СРАР-терапии) по нормализации толщины эпикардиального жира у пациентов с обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией являются малоизвестными и малоизученными. **Цель исследования:** изучить 12-ти месячные эффекты длительной СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (А-Flex-терапия), на показатели толщины эпикардиальной жировой ткани у пациентов обструктивным апноэ сна с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. **Методы:** в одноцентровое проспективное исследование было включено 310 пациентов в возрастном интервале 35–75 лет ($45,3 \pm 10,4$) с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, артериальной гипертензией и подобранным уровнем антигипертензивной и гиполипидемической терапии (273 мужчин (88%) и 37 женщин (11,9)), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гипопноэ (АHI) > 5 соб./час. В ходе ночного полиграфического исследования определялись индекс апноэ-гипопноэ (АHI), индекс десатураций (ODI), средняя ночная сатурация (SpO_2) в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна. Расчёт толщины эпикардиального жира, размеров и объёмов полостей сердца, индекса массы миокарда левого желудочка, систолической и диастолической функций обоих желудочков проводился при трансторакальном эхокардиографическом исследовании в 2D- и М-режимах. Эндотелиальная функция сосудов оценивалась по качеству периферического артериального тонуса (РАТ-сигнал), определяемого путём пальцевой пробы. Оптимальный уровень А-Flex-терапии титровался в домашних условиях. Оценивались АHI, степень воздушной утечки, среднее давление СРАР, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями. **Результаты:** в группе пациентов с обструктивным апноэ сна лёгкого течения достоверные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардиального жира происходят на 3 месяц СРАР-терапии: уменьшение НОМА-IR на $-1,09$ (95% CI от $-1,74$ до $-0,96$; $P=0,021$), снижение AI на $-10,8\%$ (95% CI от $-13,70$ до $-4,6$; $P=0,001$), уменьшение ТЭКЖ на $-1,26$ мм (95% CI от $-2,2$ до $-0,95$; $P=0,001$). В группе пациентов среднетяжёлого обструктивного апноэ сна достоверные изменения указанных параметров наступают лишь к 6-му месяцу: уменьшение НОМА-IR на $-2,81$ (95% CI от $-3,74$ до $-1,46$; $P=0,001$), снижение AI на $-15,6\%$

*Контакты/Contacts. E-mail: mgorb@mail.ru

(95% CI от -17,23 до -11,75; $P=0,001$), уменьшение ТЭКЖ на -2,15 мм (95% CI от -3,2 до -1,5; $P=0,001$). Для пациентов ОАС тяжёлого течения восстановление липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира возможно не ранее 12 месяца CPAP-терапии: уменьшение НОМА-IR на -4,22 (95% CI от -5,36 до -2,35; $P=0,001$), снижение AI на -21,05 % (95% CI от -26,5 до -17,4; $P=0,001$), уменьшение ТЭКЖ на -4,0 мм (95% CI от -5,8 до -2,7; $P=0,001$). Кроме того, полученные данные хорошо согласуются с изменением клинической картины заболевания: исчезновением избыточной дневной сонливости, расширение двигательной активности, нормализацией ночного сна. **Выводы:** 12-ти месячная CPAP-терапия в режиме A-Flex у коморбидных пациентов с обструктивным апноэ сна среднетяжёлого и тяжёлого течения с артериальной гипертензией имеет достоверное терапевтическое действие по восстановлению липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира и способна уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: толщина эпикардального жира, обструктивное апноэ сна, метаболические нарушения, сосудистая жёсткость, артериальная гипертензия, CPAP терапия, A-Flex-терапия

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВОЗДУХОНОСНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (CPAP-ТЕРАПИЯ) НА ЭПИКАРДАЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ ТКАНЬ И ЖЁСТКОСТЬ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 52-59. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-52-59

Abstract

Background: obstructive sleep apnea (OSA) is associated with high prevalence of arterial hypertension (AH), obesity, violation of carbohydrate metabolism and dyslipidemia. However, the effects of CPAP therapy to improve epicardial fat thickness of the OSA patient with AH the are poorly understood and poorly studied. **Study objective:** the aim of the study was to investigate 12-month effects of CPAP therapy with auto-adaptation to inhalation and exhalation of the OSA patient with AH and metabolic disorders (A-Flex therapy) on epicardial fat thickness (EFT). **Methods:** to the prospective single-center study were included 310 patients with OSA and AH (273 male, $45,3 \pm 10,4$ yr.) with apnea-hypopnea index (AHI) >5 events /hour. The night polygraphy study (PG) was performed to calculate AHI, oxygen desaturation index (ODI), mean nocturnal saturation (SpO_2) by the rules of American Academy of Sleep Medicine (AASM). The calculation of the epicardial fat thickness (EFT), the size and volume of the heart cavities, left ventricular mass index (LVMI) were performed by two-dimensional echocardiography. Endothelial function of blood vessels determined by finger test was measured according to peripheral arterial tone (PAT). The reactive hyperemia index (RHI) and augmentation index (AI) was calculated. Optimal level of A-Flex therapy was adjusted at home. AHI, the level of air leakage, average pressure and compliance to CPAP treatment were established in accordance with international requirements. **Results:** after 3 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of HOMA-IR -1,09 (95% CI from -1,74 to -0,96; $P=0,021$), decrease AI -10.8% (95% CI from -13,70 to -4,6; $P=0,001$), decrease EFT -1,26 mm (95% CI from -2,2 to -0,95; $P=0,001$) in mild OSA patients. After 6 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of HOMA-IR -2,81 (95% CI from -3,74 to -1,46; $P=0,001$), decrease AI -15,6 % (95% CI from -17,23 to -11,75; $P=0,001$), decrease EFT -2,15 mm (95% CI from -3,2 to -1,5; $P=0,001$) in moderate OSA patients. After 12 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of HOMA-IR -4,22 (95% CI from -5,36 to -2,35; $P=0,001$), decrease AI -21,05 % (95% CI from -26,5 to -17,4; $P=0,001$), decrease EFT -4,0 mm (95% CI from -5,8 to -2,7; $P=0,001$) in severe OSA patients. **Conclusions:** The 12-month A-Flex therapy in moderate and severe OSA patients with AH has a significant therapeutic effect of stabilization systolic and diastolic blood pressure, level of blood lipids and epicardial fat thickness, level of endothelial dysfunction. The 12-month A-Flex therapy has to able to reduce the risks of cardiovascular events in moderate and severe OSA patients with acute metabolic manifestations.

Key words: epicardial fat thickness, obstructive sleep apnea, metabolic disorders, arterial hypertension, CPAP therapy, A-Flex therapy

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Malyavin A.G. EFFECTS OF LONG-TERM CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) ON EPICARDIAL FAT THICKNESS AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND HYPERTENSION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 52-59. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-52-59

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-52-59

AASM — Американская Академия Медицины Сна, АHI — индекс апноэ/гипопноэ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПГ — полиграфическое исследование, ТЭКЖ — толщина эпикардального жира, ЦРМ — Центр Респираторной Медицины, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКЖ — эпикардальный жир

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является заболеванием, характеризующимся наличием остановок дыхания (апноэ) и эпизодов гиповентиляции (гипопноэ) во время сна, приводящим к интермиттирующей гипоксии. Взаимосвязь между ОАС, факторами риска сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями и самими сосудистыми заболеваниями была описана в крупных проспективных клинических исследованиях [1,2].

Эпикардальный жир (ЭКЖ) представляет собой прослойку жировой ткани, расположенную между

внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда, в основном за правым желудочком, в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах. Его вес составляет приблизительно 18-20% веса обоих желудочков сердца, имеет общее кровоснабжение с миокардом ветвями коронарных артерий [3]. Избыточное накопление ЭКЖ при метаболических нарушениях при ОАС превращает его в активный эндокринный орган, оказывающий на кардиомиоциты и коронарные артерии, посредством продукции провоспалительных медиаторов, липотоксическое, протромботическое, атерогенное действие, способствуя тем самым кардиоваскулярному ремоделированию [4].

CPAP-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) или CPAP-терапии) с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex-терапия), устраняет основные патофизиологические эффекты ОАС, уменьшает симпатический тонус, флуктуацию внутригрудного отрицательного давления, снижает постнагрузку левого желудочка. Кроме того, CPAP-терапия, возможно путём устранения гипоксических эпизодов, увеличивает доставку кислорода тканям, снижает степень «кислородного дефицита» и способна воздействовать на метаболические нарушения и накопление ЭКЖ у пациентов ОАС с артериальной гипертензией [5].

Материалы и методы

Дизайн исследования

В одноцентровое проспективное исследование нами было включено 310 пациентов в возрастном интервале 35–75 лет ($45,3 \pm 10,4$) с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, артериальной гипертензией (273 мужчин (88%) и 37 женщин (11,9)), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гипопноэ (АНИ) > 5 соб./час. Все пациенты находились на подобранной антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В зависимости от тяжести ОАС пациенты были разделены на группу «А» ($n=51$, лёгкое течение ОАС), группу «Б» ($n=91$, среднетяжёлое течение ОАС), группу «В» ($n=168$, тяжёлое течение ОАС). Всем пациентам проводилась CPAP-терапия (A-Flex-терапия) в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна (AASM) [6] для достижения оптимальной коррекции ОАС уровнем АНИ <10 соб./час. Контрольными точками наблюдения являлись 0–3–6–12 месяцы наблюдения.

Группа пациентов

Всех пациентов подвергали врачебному осмотру и комплексному медицинскому обследованию с дополнительным акцентом на историю, симптомы и маркёры расстройств дыхания во сне. Их интервьюировали на длительность и начало набора веса, количество предшествующих попыток его снижения, приём лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок для коррекции массы тела, особенности режима питания и калорийности суточного рациона, физической активности. Критериями исключения являлись: беременность, лактация; сахарный диабет 1 и 2 типа; синдромальные формы ожирения; тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамические наруше-

ния ритма сердца, перенесённый инфаркта миокарда и инсульт в течении последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание); приём системных глюкокортикостероидов в течение трёх месяцев предшествующих скринингу; психическое заболевание в анамнезе и/или при клиническом обследовании; наркотическая и алкогольная зависимость; пациенты с выраженной обструкцией дыхательных путей ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$), рестриктивными нарушениями ($\text{ЖЕЛ} < 80\%$), дневной сатурацией артериальной крови $\text{SpO}_2 < 90\%$ ($\text{FiO}_2 = 21\%$).

Этические нормативы

Исследование проведено на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе Центра Респираторной Медицины (ЦРМ) и Больницы Центросоюза РФ (107150, Россия, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2). Исследование было одобрено межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Полиграфическое исследование (ПГ)

Всем пациентам проводили ночное полиграфическое исследование по стандартизированному протоколу сердечно-сосудистого мониторинга обструктивного апноэ сна в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM) [7]. Использовался полиграфический комплекс «SOMNOcheck micro CARDIO» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия) с программным обеспечением «SOMNOlab 2.19» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия). Исследование начиналось в 23:00 часа и оканчивалось в 07:30 утра с регистрацией основных респираторных полиграфических показателей: 1) ротоносового воздушного потока и храпа; 2) дыхательных усилий; 3) пульсоксиметрической регистрацией SpO_2 и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данные полиграфии обрабатывались вручную квалифицированным персоналом ЦРМ. Апноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $>80\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд. Гипопноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $>30\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд и последующей десатурацией на величину $>4\%$. Тяжесть ОАС определялась по индексу апноэ/гипопноэ (АНИ), определяемому как общее количество обструктивных апноэ и гипопноэ за 1 ч регистрации. Частота $5 < \text{АНИ} < 15$ соб./час оценивалась как лёгкое течение ОАС; частота $15 < \text{АНИ} < 30$ соб./час оценивалась как среднетяжёлое течение ОАС; частота $30 < \text{АНИ}$ соб./час оценивалась как тяжёлое течение ОАС. Оценивались: степень ночной десатурации по

показателю ODI — число падений $\text{SpO}_2 > 4\%$, а также средняя и минимальная ночная сатурация (SpO_2) соответственно.

Эхокардиографическое исследование

Для расчёта толщины эпикардального жира (ТЭКЖ), размеров и объёмов полостей сердца, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), систолической и диастолической функций обоих желудочков проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование в 2D- и М-режимах с помощью ультразвукового сканера Xario 200 (Toshiba, Япония) с использованием датчика частотой 3,5 МГц. Допплеровское исследование выполняли с применением импульсного, постоянно-волнового, цветного и тканевого режимов доплерографии. Толщину эпикардального жира определяли перпендикулярно свободной стенке ПЖ в В-режиме из парастернальной позиции, по длинной оси ЛЖ, в конце систолы по линии, максимально перпендикулярной аортальному кольцу [8]. Для верификации эпикардального ожирения использовались критерии Кузнецовой Т.Ю. с соавторами (2017): для лиц моложе 45 лет ТЭКЖ $\geq 5,0$ мм; для лиц 45 — 55 лет ТЭКЖ $\geq 6,0$ мм; для лиц старше 55 лет ТЭКЖ $\geq 7,0$ мм [9].

Оценка эндотелиальной функции

Эндотелиальная функция сосудов оценивалась по качеству периферического артериального тонуса (РАТ-сигнал), определяемого путём пальцевой пробы [10]. Амплитуда пульсовой волны (PWA) оценивалась до и во время реактивной гиперемии (RH) методом периферической артериальной тонометрии (Endo-PAT2000, Itamar Medical Ltd., Израиль). Исходные данные PWA собирались с помощью плетизмографических манжеток для пальцев, расположенных на указательных пальцах обеих рук, в течение 5 минут. Ишемический стимул индуцировался окклюзией манжеты (инфляция плечевой манжеты до систолического давления > 200 мм рт.ст. в течение 5 мин), а индекс RHI рассчитывался как отношение среднего PWA за 1-минутную эпоху с момента сдувания манжеты, к базовому PWA до окклюзии. Нами проводилась оценка индекса аугментации (AI) — отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отражённой волне во время систолы [11]. Все исследования RHI и AI проводились в стандартизованных условиях (время, помещение, температура).

Статистический анализ

Данные анализировались с использованием статистического программного обеспечения версии 6.0 (AnalystSoft Inc., StatPlus). Количественные данные

были выражены как среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD) ($M \pm SD$). Различия между группами анализировались с помощью «ANOVA» для непрерывных переменных. Для измерения линейной связи между переменными использовался корреляционный тест Пирсона. Нами проводился анализ по назначенному лечению («intention-to-treat analysis» — ИТТ-анализ) при финальной оценке полученных показателей. Роль пола, возраста, ИМТ, распределения жировых отложений, уровня ТЭКЖ, глюкозы и липидов сыворотки крови в качестве ассоциированных переменных с АНГ были протестированы методом линейной регрессии с использованием многомерных моделей. Для сравнения частот в независимых выборках использовался критерий Пирсона (χ^2). Различия исследуемых параметров считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ выносилось суждение о наличии статистической тенденции.

Результаты исследования

Базовые характеристики пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Из 310 включённых в исследование пациентов, в общей сложности 294 (94,8%) человек выполнили каждый визит и были включены в стандартизованный анализ. 16 пациентов (5,16%) выполнили только одно последующее посещение и были суммарно оценены лишь в ИТТ-анализе. Пациенты тяжёлого течения ОАС характеризовались достоверно ($p < 0,05$) высоким ИМТ, выраженной ночной гипоксемией и метаболическими нарушениями. Гипертензия, жёсткость сосудов, толщина эпикардального жира (ТЭКЖ) в группе «В» также достоверно превышали таковые у пациентов лёгкого и среднетяжёлого течения ОАС. Средний комплаенс к А-Flex-терапии составил $5,3 \pm 1,6$ ч/ночь (высокая приверженность), что позволило полностью контролировать явления апноэ сна уровнем < 10 соб/час и полностью устраняло риск возможных фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий.

Оценка липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира в «intention-to-treat analyses» (ИТТ)

Нами проводился анализ по назначенному лечению (ИТТ-анализ) показателей липидного профиля (НОМА-IR, холестерин, холестерин-ЛПНП, триглицериды), жёсткости сосудов (AI, RHI), толщины эпикардального жира (ТЭКЖ) среди пациентов, успешно окончивших исследование и досрочно выбывших к 12 месяцу терапии с поправкой на возраст, пол, ИМТ, наличие кардиоваскулярных заболеваний и проводимой антигипертензивной терапии в группе лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого течения ОАС (таблица 2, 3, 4).

В группе пациентов лёгкого течения ОАС (группа «А») достоверные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира наступают уже на 3 месяц СРАР-терапии: уменьшение НОМА-IR на -1,09 (95% CI от -1,74 до -0,96; P=0,021), снижение AI на -10,8% (95% CI от -13,70 до -4,6; P=0,004), уменьшение ТЭКЖ на -1,26 мм (95% CI от -2,2 до -0,95; P=0,004), достигая своей максимальной нормализации к 12 месяцу: уменьшение НОМА-IR на -1,77 (95% CI от -3,74 до -0,73; P=0,024),

снижение AI на -15,1% (95% CI от -18,90 до -9,2; P=0,031), уменьшение ТЭКЖ на -1,62 мм (95% CI от -2,5 до -0,97; P=0,004). В группе пациентов среднетяжёлого течения ОАС (группа «Б») достоверные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира наступают на 6 месяц СРАР-терапии: уменьшение НОМА-IR на -2,81 (95% CI от -3,74 до -1,46; P=0,001), снижение AI на -15,6% (95% CI от -17,23 до -11,75; P=0,001), уменьшение ТЭКЖ на -2,15 мм (95%

Таблица 1. Базовые характеристики исследуемых пациентов
Table 1. Basic characteristics of the studied patients

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	Группа А/ Group A (n=51)	Группа Б/ Group Б (n=91)	Группа В/ Group В (n=168)
Возраст (годы)/ Age (years)	40,60 ± 5,07	44,60 ± 8,30 *	46,40 ± 9,03 **
Пол (м/ж)/ Gender (m / f)	48/3	86/5	139/29
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²)/ Body mass index (BMI) (kg / m²)	32,30 ± 2,30	35,80 ± 2,20 *	37,40 ± 3,60 **
Окружность шеи (см)/ Neck circumference (cm)	41,30 ± 3,50	43,10 ± 3,7	44,30 ± 3,8 *
Окружность талии (см)/ Waist circumference (cm): Мужчины/Mens Женщины/Womens	112,30 ± 8,10 105,50 ± 10,10	118,20 ± 8,60 108,10 ± 11,20	121,40 ± 9,20 * 110,3 ± 11,60 *
Продолжающие курить/Smokers (n, (%))	5 (9,8)	11 (12,0)	18 (10,7)
Бывшие курильщики/Former smokers (n, (%))	39 (76,4)	70 (76,9)	125 (74,4)
Никогда не курившие/Non smokers (n, (%))	7 (13,7)	10 (10,9)	25 (14,8)
Полиграфические характеристики/Polygraphic characteristics			
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)/ Apnea-hypopnea index (AHI) (соб./час)	9,8 ± 3,90	23,4 ± 5,80 **	49,8 ± 6,90 **
Индекс десатураций ИД (ODI) (соб./час)	8,7 ± 2,90	21,2 ± 4,60 **	46,5 ± 4,70 **
Время на сатурации менее 90%/ Saturation time less than 90% (TSat_90) (% от общего времени сна)/From total sleep time	7,5 ± 1,90	16,2 ± 3,20 **	27,8 ± 3,40 **
Средняя ночная сатурация/Average night saturation (Sat mean) (%)	91,0 ± 1,70	86,0 ± 1,90 *	83,1 ± 2,30 **
Минимальная ночная сатурация/Minimum night saturation (Sat min) (%)	89,0 ± 1,90	80,4 ± 3,20 **	70,5 ± 4,20 **
Минимальная ночная ЧСС (уд./мин)/ Minimum nighttime heart rate (beats/min)	52,3 ± 3,80	49,6 ± 5,20	43,1 ± 4,10 **
Максимальная ночная ЧСС (уд./мин)/ Maximum nighttime heart rate (beats/min)	96,2 ± 5,60	104,2 ± 6,40 *	113,2 ± 7,30 **
Гипертензия, жёсткость сосудов, толщина эпикардального жира (ТЭКЖ)/ Hypertension, vascular stiffness, epicardial fat thickness			
Длительность АГ, лет/Duration of arterial hypertension, years	7,90 ± 3,80	8,20 ± 4,10	9,50 ± 2,90 *
САД «офисное», мм рт.ст./Systolic BP «office», mm Hg	146,90 ± 15,60	152,30 ± 15,90	163,20 ± 17,3 *
ДАД «офисное», мм рт.ст./ Diastolic BP «office», mm Hg	93,40 ± 6,80	94,40 ± 6,50	99,50 ± 7,1 *
Индекс реактивной гиперемии/RHI (референс <1,67)	1,98 ± 0,21	2,11 ± 0,32 *	3,30 ± 0,71 **
Индекс аугментации/AI (%) (референс 18,43 — 39,97 %)	39,90 ± 3,9	43,80 ± 4,10	48,20 ± 4,6 **
Толщина эпикардального жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness	5,10 ± 0,87	6,39 ± 0,85 *	7,98 ± 1,57 **
Биохимические показатели/Biochemical indicators			
Глюкоза крови натощак, ммоль/л/ Blood glucose on an empty stomach, mmol / l	5,80 ± 0,50	6,10 ± 0,30	6,40 ± 0,40 *
Гликированный гемоглобин (HbA1C), %	5,50 ± 0,50	5,70 ± 0,30	6,00 ± 0,40 **
Индекс НОМА-IR	4,25 ± 1,72	5,53 ± 2,09 *	6,86 ± 2,14 **
Холестерин общий (ммоль/л)/Total cholesterol (mmol / l)	4,32 ± 0,79	4,61 ± 0,81	5,21 ± 0,56 *
Холестерин-ЛПВП (ммоль/л)/Cholesterol-HDL (mmol / l)	0,99 ± 0,19	0,95 ± 0,15	1,09 ± 0,13
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol / l)	2,20 ± 0,80	2,70 ± 0,60	2,90 ± 0,40 *
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol / L)	1,77 ± 0,61	2,11 ± 0,53	3,76 ± 0,72 *

Примечание/Note: *p <0,05 в сравнении с группой А; **p <0,01 в сравнении с группой А/* p <0,05 compared with group A; ** p <0,01 compared with group A

CI от -3,2 до -1,5; P=0,001), достигая своей нормализации к 12 месяцу: уменьшение НОМА-IR на -2,96 (95% CI от -3,78 до -1,43; P=0,002), снижение AI на -16,0% (95% CI от -19,7 до -7,6; P=0,001), уменьшение ТЭКЖ на -2,77 мм (95% CI от -3,6 до -1,5; P=0,001). В группе пациентов тяжёлого течения ОАС (группа «В») начальные изменения липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардияльного жира наступают на 6 месяц СРАР-терапии: умень-

шение НОМА-IR на -3,10 (95% CI от -5,74 до -2,46; P=0,002), снижение AI на -5,4 % (95% CI от -7,11 до -3,31; P=0,003), уменьшение ТЭКЖ на -4,22 мм (95% CI от -5,57 до -2,35; P=0,001), достигая своей достоятельной нормализации только на 12-й месяц: уменьшение НОМА-IR на -4,22 (95% CI от -5,36 до -2,35; P=0,001), снижение AI на -21,05 % (95% CI от -26,5 до -17,4; P=0,001), уменьшение ТЭКЖ на -4,0 мм (95% CI от -5,8 до -2,7; P=0,001).

Таблица 2. Динамика показателей группы «А» (n=51)
Table 2. Dynamics of indicators of the group «А» (n = 51)

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	3-ий месяц/ 3rd month СРАР	6-ой месяц/ 6th month СРАР	12-ый месяц/ 12th month СРАР
Индекс реактивной гиперемии/RHI	1,54 ± 0,11*	1,48 ± 0,27	1,42 ± 0,28
Индекс аугментации/AI (%)	29,10 ± 4,20*	25,20 ± 5,40 #	24,80 ± 9,60
Толщина эпикардияльного жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness (mm)	3,84 ± 0,72*	3,53 ± 0,88 #	3,48 ± 0,93 ##
Индекс НОМА-IR	3,16 ± 0,23*	2,64 ± 0,67 #	2,48 ± 0,98 ##
Холестерин общий (ммоль/л)/ Total cholesterol (mmol/l)	4,32 ± 0,62	4,23 ± 0,68 #	4,15 ± 0,72 ##
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol/l)	2,21 ± 0,71	2,07 ± 0,86 #	1,95 ± 0,93 ##
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol/L)	1,53 ± 0,39 *	1,52 ± 0,88	1,51 ± 0,87 ##

Примечание/Note: *p < 0,05 в сравнении с исходным; #p < 0,05 в сравнении с 3 месяцем; ##p < 0,05 в сравнении с 6 месяцем/* p < 0.05 compared to baseline; #p < 0.05 compared with the 3rd month; ## p < 0.05 compared with the 6th month

Таблица 3. Динамика показателей группы Б (n=91)
Table 3. Dynamics of indicators of the group «Б» (n = 91)

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	3-ий месяц/ 3rd month СРАР	6-ой месяц/ 6th month СРАР	12-ый месяц/ 12th month СРАР
Индекс реактивной гиперемии/RHI	2,02 ± 0,82	1,56 ± 0,52 #	1,54 ± 0,82
Индекс аугментации/AI (%)	38,50 ± 6,20	28,20 ± 5,80 #	27,8 ± 6,8
Толщина эпикардияльного жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness (mm)	5,85 ± 0,59 *	4,24 ± 0,67 #	3,62 ± 0,89 ##
Индекс НОМА-IR	4,36 ± 2,09 *	2,72 ± 1,82 #	2,57 ± 1,83 ##
Холестерин общий (ммоль/л)/ Total cholesterol (mmol/l)	4,52 ± 0,87	4,48 ± 0,91 #	4,45 ± 0,95 ##
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol/l)	2,62 ± 0,80	2,41 ± 0,96 #	2,24 ± 0,93 ##
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol/L)	1,87 ± 0,93 *	1,77 ± 0,53 #	1,69 ± 0,98 ##

Примечание/Note: *p < 0,05 в сравнении с исходным; #p < 0,05 в сравнении с 3 месяцем; ##p < 0,05 в сравнении с 6 месяцем/* p < 0.05 compared to baseline; #p < 0.05 compared with the 3rd month; ## p < 0.05 compared with the 6th month

Таблица 4. Динамика показателей группы В (n=168)
Table 4. Dynamics of indicators of the group «В» (n = 168)

Анализируемый параметр/ Parsed parameter	3-ий месяц/ 3rd month СРАР	6-ой месяц/ 6th month СРАР	12-ый месяц/ 12th month СРАР
Индекс реактивной гиперемии/RHI	3,10 ± 0,85	3,00 ± 1,05	1,65 ± 0,46 ##
Индекс аугментации/AI (%)	45,20 ± 5,60	42,80 ± 6,02	27,15 ± 8,56 ##
Толщина эпикардияльного жира (ТЭКЖ) (мм)/ Epicardial fat thickness (mm)	7,12 ± 1,38	6,75 ± 1,29 #	3,98 ± 0,83 ##
Индекс НОМА-IR	5,92 ± 2,21 *	3,76 ± 2,18 #	2,64 ± 0,93 ##
Холестерин общий (ммоль/л)/ Total cholesterol (mmol/l)	5,15 ± 1,06	4,91 ± 1,02 #	4,70 ± 1,09 ##
Холестерин-ЛПНП (ммоль/л)/ Cholesterol-LDL (mmol/l)	2,80 ± 1,12	2,61 ± 1,18 #	2,42 ± 1,13 ##
Триглицериды (ммоль/л)/ Triglycerides (mmol/L)	2,12 ± 0,92 *	1,84 ± 0,82 #	1,72 ± 0,67 ##

Примечание/Note: *p < 0,05 в сравнении с исходным; #p < 0,05 в сравнении с 3 месяцем; ##p < 0,05 в сравнении с 6 месяцем/* p < 0.05 compared to baseline; #p < 0.05 compared with the 3rd month; ## p < 0.05 compared with the 6th month

Обсуждение

Обструктивное апноэ сна, сочетающееся с артериальной гипертензией, изменениями липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира является коморбидным заболеванием, резко повышающими риски кардиоваскулярных расстройств, особенно при синергизме действия. CPAP-терапия является терапией первой линии, особенно в случаях ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения. Нами были специально отобраны пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым течением ОАС, имеющие метаболические нарушения, артериальную гипертензию и висцеральное ожирение. Мы обратили на них особое внимание, поскольку такие пациенты имеют максимальные риски смертельного исхода или кардиоваскулярных осложнений и зачастую трактуются как пациенты с «рефрактерной гипертонией и ожи-

рением» не поддающиеся медикаментозной терапии. Для устранения возможных искажений получаемых результатов, нами исследовались только пациенты ОАС, ранее не получавшие терапию любых компонентов метаболического синдрома и CPAP-терапию. Важным являлась подобранная им ранее многокомпонентная медикаментозная терапия артериальной гипертензии. Несмотря на простой дизайн, отсутствие «ослепления», плацебо контроля и рандомизации пациентов, нам удалось достичь минимального воздействия на конечный результат путём правильного формирования исследуемой и контрольной групп и применения анализа по назначенному лечению (ITT-анализ). Наши данные полностью согласуются с рядом исследований влияния CPAP-терапии на нормализацию липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира у пациентов ОАС+АГ

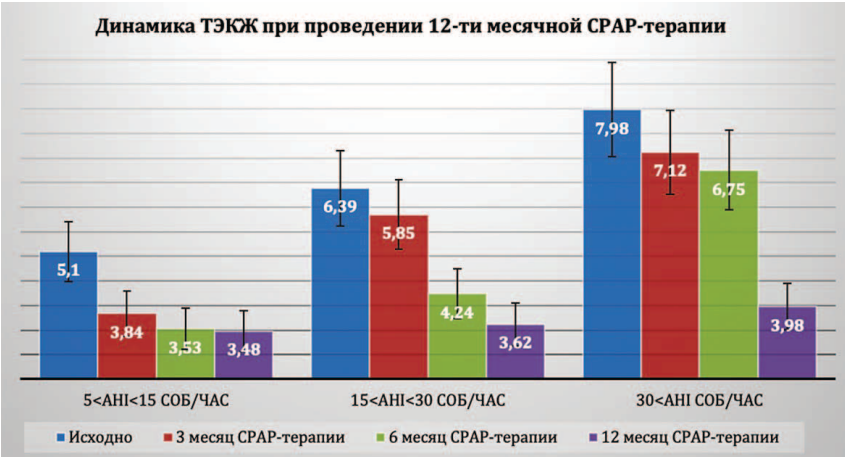


Рисунок 1. Диаграмма изменений показателя ТЭКЖ у пациентов ОАС+АГ различной степени тяжести при проведении CPAP-терапии
Figure 1. Diagram of changes in the indicator Epicardial fat thickness in patients with OSA + AH of varying severity during CPAP therapy

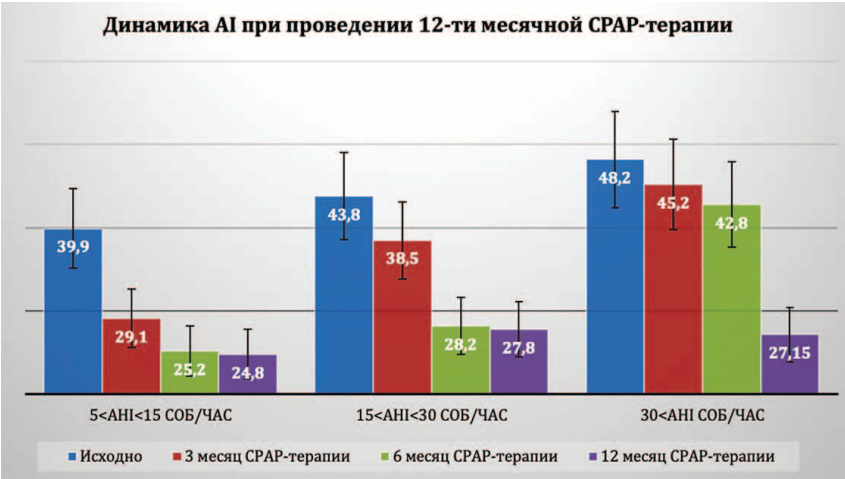


Рисунок 2. Диаграмма изменений показателя AI у пациентов ОАС+АГ различной степени тяжести при проведении CPAP-терапии
Figure 2. Diagram of changes in the AI index in patients with OSA + AH of varying severity during CPAP therapy

[12-14]. Механизм нормализации липидного профиля, жёсткости сосудов, толщины эпикардального жира у пациентов ОАС+АГ вероятнее всего связан с устранением фрагментации сна, ночной гипоксемии, результирующей симпатической активности [15-18]. Эта гипотеза подтверждается и в нашем исследовании, когда проведение А-Flex терапии в течение 12-ти месяцев достоверно уменьшает толщину эпикардального жира (ТЭКЖ) и сосудистую ригидность (индекс аугментации AI) до целевых значений, даже у пациентов тяжёлого течения ОАС (рис. 1, рис. 2).

В заключении следует отметить, что только 12-ти месячная длительно проводимая СРАР-терапия в режиме А-Flex в группе пациентов ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения с устойчивой артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями имеет достоверное терапевтическое действие по восстановлению нормальных значений жёсткости сосудов и толщины эпикардального жира и способно уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Lombardi C1, Tobaldini E, Montano N, Losurdo A, Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav*. 2017 Aug 28; 108 (4): 276-282. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6427. PMID: 28853425.
- Floras JS. Hypertension and Sleep Apnea. *Can J Cardiol*. 2015 Jul; 31(7): 889-97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.003. PMID: 26112299.
- Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016: 1291537. doi: 10.1155/2016/1291537.
- Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul — Aug; 61(2):103-113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004.
- Mineiro MA, Silva PMD, Alves M, et al. The role of sleepiness on arterial stiffness improvement after CPAP therapy in males with obstructive sleep apnea: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017 Dec 8;17(1):182. doi: 10.1186/s12890-017-0518-z.
- Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, Johnson SF, Merrill SW; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *An American Academy of Sleep Medicine report*. *Sleep*. 2002 Mar 15;25(2):143-7.
- Kushida C.A., Littner M.R., Morgenthaler T. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499–521. PMID: 16171294.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1311-9; quiz 1417-8. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардального жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 4 (144): 35–39. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39. Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. The role of quantitative echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue in obese patients in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 4 (144): 35–39. dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39. [in Russian].
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):168-74. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2.
- Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K, Thomaes T, Verhamme P, Vanhees L. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vasc Med*. 2012 Apr;17(2):79-84. doi: 10.1177/1358863X12436708.
- Mineiro MA, Marques da Silva P, Alves M, et al. Use of CPAP to reduce arterial stiffness in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea, without excessive daytime sleepiness (STIFFSLEEP): an observational cohort study protocol. *BMJ Open*. 2016 Jul 12;6(7):e011385. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011385.
- Seetho IW, Asher R, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, Wilding JP. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2015 Dec;19(4):1155-65. doi: 10.1007/s11325-015-1131-0.
- Lin X, Chen G, Qi J, Chen X, Zhao J, Lin Q. Effect of continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Dec;273(12):4081-4088. doi: 10.1007/s00405-016-3914-8.
- Çetin S, Vural MG, Gündüz H, Akdemir R, Firat H. Epicardial fat thickness regression with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: assessment by two-dimensional echocardiography. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Mar;128(5-6):187-92. doi: 10.1007/s00508-016-0975-z.
- Kostopoulos K, Alhanatis E, Pampoukas K, Georgiopoulos G, Zourla A, Panoutsopoulos A, Kallianos A, Velentza L, Zarogoulidis P, Trakada G. CPAP therapy induces favorable short-term changes in epicardial fat thickness and vascular and metabolic markers in apparently healthy subjects with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Breath*. 2016 May;20(2):483-93. doi: 10.1007/s11325-015-1236-5.
- Ng SS, Liu EK, Ma RC, Chan TO, To KW, Chan KK, Ngai J, Yip WH, Ko FW, Wong CK, Hui DS. Effects of CPAP therapy on visceral fat thickness, carotid intima-media thickness and adipokines in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2017 May;22(4):786-792. doi: 10.1111/resp.12963.
- Chen LD, Lin L, Lin XJ, Ou YW, Wu Z, Ye YM, Xu QZ, Huang YP, Cai ZM. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Sep 12;12(9):e0184293. doi: 10.1371/journal.pone.0184293. eCollection 2017.

А

Статья получена/Article received 25.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
31.01.2019 г.

Р.В. Никифоров, В.И. Шевцова*, А.А. Зуйкова

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии,
Воронеж, Россия

ОЦЕНКА ПРОГИПЕРТЕНЗИВНОГО ВЛИЯНИЯ МЕЛОКСИКАМА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

R.V. Nikiforov, V.I. Shevcova*, A.A. Zuykova

Burdenko Voronezh State Medical University, Department of polyclinic therapy,
Voronezh, Russia

EVALUATION OF PROHYPERTENSIVE EFFECT OF MELOXICAM ON THE BLOOD PRESSURE INDICATORS

Резюме

Цель. оценить влияние мелоксикама на уровень артериального давления у больных, страдающих гипертонической болезнью, а также у пациентов, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в отношении его прогипертензивного эффекта. **Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании приняли участие 60 пациентов, регулярно принимающие мелоксикам в дозировке 7,5 мг/сут. В первую группу вошли больные, не имеющие сердечно-сосудистой патологии, во второй группе находились пациенты с гипертонической болезнью, принимающие антигипертензивные препараты. Ретроспективно в обеих группах по амбулаторным картам проанализирован уровень артериального давления, измеренного по методу Короткова, до и после 3-х месяцев приема мелоксикама. Суммарный сердечно-сосудистый риск рассчитан по шкале SCORE. **Результаты.** Было установлено, что длительный прием мелоксикама приводил к увеличению уровня артериального давления, как у больных без установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и регулярно принимающих антигипертензивные препараты с достигнутым целевым уровнем АД, имеющих средний суммарный сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: мелоксикам, НПВП, артериальное давление, артериальная гипертензия, прогипертензивный эффект, гипотензивная терапия

Для цитирования: Никифоров Р.В., Шевцова В.И., Зуйкова А.А. ОЦЕНКА ПРОГИПЕРТЕНЗИВНОГО ВЛИЯНИЯ МЕЛОКСИКАМА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 60-63. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-60-63

Abstract

The goal is to evaluate the influence of meloxicam on the level of blood pressure among patients suffering from hypertension, as well as among patients without diseases of the cardiovascular system, in relation to its pro-hypertensive effect. **Materials and methods.** The retrospective research involved 60 patients who regularly took meloxicam in a dose of 7.5 mg / day. There were patients who didn't have a cardiovascular pathology in the first group. The second group consisted of patients with hypertension, taking antihypertensive drugs. Retrospectively, the level of blood pressure, measured by the Korotkov's method, was analyzed by medical histories, before and after 3 months of taking meloxicam in both groups. The total cardiovascular risk was calculated on a SCORE scale. **Results.** It was determined that long-term medication of meloxicam led to an increase of blood pressure indicators, both in patients without established diseases of the cardiovascular system, and in patients with the hypertension and an average total cardiovascular risk, who are regularly taking antihypertensive pills to achieve target blood pressure.

Key words: meloxicam, NSAIDs, blood pressure, arterial hypertension, pro-hypertensive effect, hypotensive therapy

For citation: Nikiforov R.V., Shevcova V.I., Zuykova A.A. EVALUATION OF PROHYPERTENSIVE EFFECT OF MELOXICAM ON THE BLOOD PRESSURE INDICATORS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 60-63. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-60-63

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-60-63

*Контакты/Contacts. E-mail: shevVI17@yandex.ru

АД — артериальное давление, БАБ+ТД — β -блокатор в комбинации с тиазидным диуретиком, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБКК+ТД — дигидропиридиновый антагонист кальция в комбинации с тиазидным диуретиком, иАПФ + ТД — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с тиазидным диуретиком, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, САД — систолическое артериальное давление

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из ведущих групп лекарственных средств, применяемых в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности, болевого синдрома [1]. Однако длительное применение препаратов этого класса приводит к повышению риска развития нежелательных гастроэнтерологических и кардиоваскулярных побочных эффектов [2]. Вопросы безопасности наиболее актуальны при выборе нестероидной противовоспалительной терапии. Создание нового класса — селективных ингибиторов ЦОГ-2 позволило снизить частоту гастропатий, но проблема их негативного влияния на показатели артериального давления, воздействия на гипотензивную терапию до сих пор остается нерешенной [3]. Безопасность мелоксикама в отношении кардиоваскулярных негативных эффектов изучена недостаточно [4]. Так, по результатам зарубежных исследований, прием этого препарата увеличивал риск возникновения инфаркта миокарда на 38% [4]. Кроме того, известно, что НПВП снижают эффективность гипотензивной терапии и усугубляют течение гипертонической болезни [5]. Наиболее широкие рандомизированные контролируемые исследования слишком кратковременны, чтобы выявить значимую разницу по частоте сердечно-сосудистых осложнений между мелоксикамом и препаратами сравнения [4].

Целью исследования явилось изучение влияния мелоксикама на уровень артериального давления у больных, страдающих гипертонической болезнью, а также у пациентов, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы в отношении его прогипертензивного эффекта.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование выполнено на базе кафедры поликлинической терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, а также на базе БУЗ ВО ВГКП № 4. В исследовании приняли участие 60 пациентов, регулярно принимающие мелоксикам в дозировке 7,5 мг/сут. Средний возраст исследуемых лиц составил $52,7 \pm 1,2$ года, 23 мужчины и 37 женщин. Все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты, не имеющие сердечно-сосудистой патологии, суммарный сердечно-сосудистый риск средний — 15 человек. Во второй группе находились пациенты, страдающие гипертонической болезнью с достигнутым целевым уровнем АД,

регулярно получающие антигипертензивную терапию не менее 3-х лет, суммарный сердечно-сосудистый риск средний — 45 человек. Ретроспективно по амбулаторным картам, проанализирована фармакотерапия. В зависимости от принимаемых препаратов, пациенты, страдающие гипертонической болезнью, были разделены на три подгруппы. В первой подгруппе находились больные, принимающие иАПФ + ТД — 17 человек, во второй — БАБ + ТД — 16 человек, в третьей — ДБКК + ТД — 12 человек. Ретроспективно в обеих группах по амбулаторным картам проанализирован уровень артериального давления, измеренного по методу Короткова с помощью ручного манометра в соответствии с клиническими рекомендациями [6], до и после 3-х месяцев приема мелоксикама в дозировке 7,5 мг/сутки. Измерение выполнялось одним врачом — участковым терапевтом на приеме. Для исследования использовались средние показатели артериального давления. Суммарный сердечно-сосудистый риск рассчитан по шкале SCORE. Статистические расчеты произведены с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 и Statistica 6.0. Для сравнения средних значений количественных признаков двух зависимых выборок (до и после лечения мелоксикамом) использовался Т-критерий Уилкоксона. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью Н-критерия Краскала-Уоллиса. Различия между изучаемыми параметрами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Произведена оценка показателей артериального давления в обеих исследуемых группах (рис. 1, 2).

В первой группе больных после 3-х месяцев приема мелоксикама у 60% отмечалось повышение АД, во второй группе больных, принимающих иАПФ + ТД, после 3-х месяцев приема мелоксикама повышение АД отмечалось у 64,7%, в группе больных, принимающих БАБ + ТД, после 3-х месяцев приема мелоксикама повышение АД отмечалось у 62,5 %.

Для сравнения полученных значений использован дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса для нескольких независимых групп. Выявлены статистические различия в уровне АД между группами пациентов ($N=98,12$ при $p=0,04$). При сравнительном анализе показателей АД до и после приема мелоксикама в I и II (иАПФ + ТД; БАБ + ТД) группах выявлено статистически значимое различие ($p < 0,04$). Во второй группе больных, принимающих ДБКК + ТД, после 3-х месяцев приема мелоксикама повышение АД статистически не достоверно.

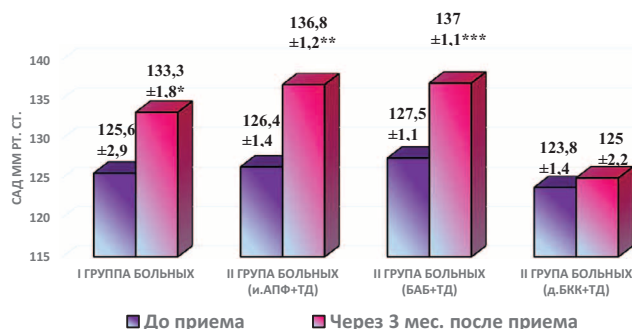


Рисунок 1. Динамика среднего САД (мм рт.ст.) до и после 3-х месяцев приема мелоксикама

Figure 1. Dynamics of average systolic arterial blood pressure (mm Hg) about 3 months of reception of meloxicam

*, **, *** — достоверность различий показателей до и после приема $p < 0,01$ /reliability of differences in indexes before and after taking $p < 0,01$

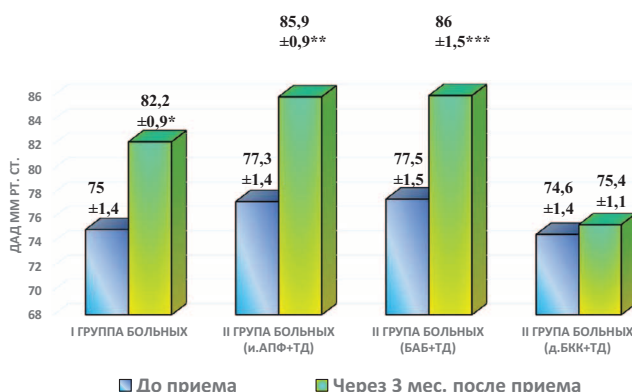


Рисунок 2. Динамика среднего ДАД до и после 3-х месяцев приема мелоксикама

Figure 2. Dynamics of average diastolic arterial blood pressure (mm Hg) about 3 months of reception of meloxicam

*, **, *** — достоверность различий показателей до и после приема $p < 0,01$ /reliability of differences in indexes before and after taking $p < 0,01$

Исходя из полученных данных, в первой группе больных САД в среднем повысилось на $7,7 \pm 1,2$ мм рт.ст., ДАД — на $7,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Во второй группе больных, принимающих иАПФ + ТД, САД в среднем повысилось на $10,4 \pm 1,4$ мм рт.ст., ДАД — на $8,6 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Во второй группе больных, принимающих БАБ + ТД, САД в среднем повысилось на $9,5 \pm 0,9$ мм рт.ст., ДАД — на $8,5 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Повышение артериального давления в обеих группах интерпретировалось в связи с приемом мелоксикама, что требовало его замены на препарат с большим профилем сердечно-сосудистой безопасности (целекоксиб).

Полученные результаты частично подтверждены данными других исследований. Так, Золотов-

ской И.А. и соавт. проводился субанализ когортного исследования «ПАНДА», в котором описан ренально-ассоциированный эффект «ускользания» гипотензивной терапии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе мелоксикама [7]. Однако в ряде литературных источников имеется информация о его высоком уровне безопасности [8], а также низком риске сердечно-сосудистых осложнений [9]. По данным некоторых исследований установлено, что мелоксикам не оказывал достоверного прогипертензивного эффекта, в сравнении с другими НПВП [10].

В ходе анализа информации научной литературы, установлено, что обсуждается несколько вероятных патогенетических механизмов, которые объясняют прогипертензивное действие нестероидных противовоспалительных препаратов: угнетение фильтрации, усиление канальцевой реабсорбции и, как следствие, снижение натрийуреза; ингибирование синтеза простагландинов (ПГЕ2 и ПGI2) с вазодилаторным влиянием, приводящее к увеличению резистентности внепочечных и внутрипочечных сосудов, а также усиленный выход норадреналина из нервных окончаний; повышенная сенсibilизация сосудистой стенки к эффектам циркулирующих сосудосуживающих субстанций; усиленная секреция эндотелина I; прямое токсическое воздействие на почки [11]. Рассматривая вероятные отличия ингибиторов ЦОГ-2 важно учесть их воздействие на эндотелиальную функцию. В частности, целекоксиб улучшает биодоступность NO, эндотелий-зависимую вазодилатацию, снижает синтез воспалительных цитокинов, оксидантный стресс, чем демонстрирует положительное влияние [2]. Кроме того, по данным зарубежных исследований напроксен имеет наименьший сердечно-сосудистый риск [12]. Согласно клиническим рекомендациям, мелоксикам не является препаратом выбора у больных, страдающих гипертонической болезнью и получающих антигипертензивную терапию, а также у пациентов, имеющих средний суммарный сердечно-сосудистый риск.

Выводы:

1. Длительный прием мелоксикама приводил к увеличению уровня артериального давления, как у больных без установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и регулярно принимающих антигипертензивные препараты с достигнутым целевым уровнем АД, имеющих средний суммарный сердечно-сосудистый риск. В этих случаях следует отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на показатели артериального давления, таким как напроксен и целекоксиб (при отсутствии ИБС).

2. Мелоксикам снижал эффективность гипотензивной терапии β -блокатором в комбинации с тиазидным диуретиком, а также комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с тиазидным диуретиком, но в наименьшей степени оказывал влияние на гипотензивную терапию дигидропиридиновым антагонистом кальция с тиазидным диуретиком. Следовательно, препаратами выбора для лечения гипертонической болезни у больных, нуждающихся в длительной нестероидной противовоспалительной терапии, следует считать дигидропиридиновые антагонисты кальция (в частности, амлодипин), что подтверждается клиническими рекомендациями.

3. При выборе нестероидного противовоспалительного препарата необходимо учитывать риск сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических осложнений согласно клиническим рекомендациям.

4. Проблема безопасности мелоксикама в отношении его кардиоваскулярных побочных эффектов требует дальнейших проспективных исследований.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Каратеев А.Е. Целекоксиб, Эторикоксиб, Мелоксикам и Нимесулид: достоинства и недостатки. *НейроNEWS*. 2015; 4(68):18-24.
Karateev A.E. Celecoxib, Etoricoxib, Meloxicam, and Nimesulide: comparison of their merits and demerits. *NeuroNEWS*. 2015; 4(68): 18-24 [In Russian].
- Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач*. 2013; 2: 25-31.
Rodionov A.V. Non-steroid antipyretic preparations and arterial hypertension: actual character of the problem and the strategy of conducting patients. *Attending doctor*. 2013; 2: 25-31 [In Russian].
- Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2013; 5: 265-269.
Balabanova R.M. Algorithm of using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic practice. *Russian Medical Journal*. 2013; 5: 265 — 269 [In Russian].
- Dalal D., Dubreuil M., Peloquin C. et al. Meloxicam and risk of myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Rheumatology International*. 2017; 37(12): 2017-2078.
- Zheng Liuying, Du Xinping. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochemistry & Biophysics*. 2014; 69(2): 209-211.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015; 10(1): 3-30.
Chazova I.E. Oshchepkova E.V. Zhernakova Y.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Clinical guidelines*. *Russian Cardiology Bulletin*. 2015; 10(1): 3-30 [In Russian].
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Боровкова Н.Ю. Ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (результаты когортного исследования «ПАНДА»). *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(6): 517-528.
Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Borovkova N.Y. Renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in hypertensive patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs («PANDA» trial). «Arterial'naya gipertenziya» («Arterial hypertension»). 2017; 23(6): 517-528 [In Russian].
- Акарачкова Е.С., Громова О.А., Котова О.В. Выбор современного безопасного и эффективного нестероидного противовоспалительного средства у пациента с сопутствующими (коморбидными) заболеваниями. *Фарматека*. 2016; 7(320): 43-48.
Akarachkova E.S., Gromova O.A., Kotova O.V. Selection of modern safe and effective NSAID in patients with concomitant (comorbid) diseases. *Farmateka*. 2016; 7(320): 43-48 [In Russian].
- Елисеев М.С., Барскова В.Г. Мелоксикам: что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности? Современная ревматология. 2010; 4(1): 79-83.
Eliseev M.S., Barskova V.G. Meloxicam: what do we know about cardiovascular safety. *Modern rheumatology*. 2010; 4(1): 79-83 [In Russian].
- Лазебник Л.Б., Коцюбинская О.Б., Конев Ю.В. и др. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и Трамала на уровень артериального давления при лечении остеоартроза у больных с артериальной гипертензией. *Научно-практическая ревматология*. 2004; 42(1): 28-33.
Lasebnik L.B., Kotsubinskaya O.B., Konev Y.V., Drosdov V.N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tramal on blood pressure level during osteoarthritis treatment in patients with hypertension. *Rheumatology Science and Practice*. 2004; 42(1): 28-33 [In Russian].
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015; 1: 4-23.
Karateev A.E., Nasonov E.L., Yahno N.N. et al. Clinical recommendations "The rational using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice." *Modern rheumatology*. 2015; 1: 4-23 [In Russian].
- Angiolillo D.J., Weisman S.M. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017; 17(2): 97-107.

Ⓐ

Статья получена/Article received 14.11.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
28.01.2019 г.

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич*, Е.В. Сучкова

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

АССОЦИАЦИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА И ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОГО ТРАКТА

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich*, E.V. Suchkova

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Izhevsk, Russia

ASSOCIATION OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH AND DISEASES OF HEPATOBILIARY TRACT

Резюме

Цель работы. Выяснить характер поражения гепатобилиарной системы при кишечном избыточном бактериальном росте и изучить возможные механизмы их ассоциации. **Материалы и методы.** Обследовано 148 пациентов с синдромом избыточного бактериального роста и дисбиозом кишечника. Проведено исследование общего холестерина крови, маркеров холестаза и цитолиза с помощью анализатора компании «Labsystems» (Finland). Синдром избыточного бактериального роста оценивали с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой на аппарате ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Дисбиоз кишечника определяли путем посева кала на питательные среды. Желчные кислоты в желчи определяли на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). В проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости использовался аппарат «SHIMADZU SDN-500» (Япония). Эластография печени проводилась с помощью аппарата AIXPLORER (Франция). **Результаты.** Синдром избыточного бактериального роста в 67% случаев был установлен при наличии илеоцекальной недостаточности, в 33% случаев — при сохраненной илеоцекальной функции. Сочетание синдрома избыточного бактериального роста и дисбиоза кишечника было выявлено у 81,8% пациентов. У большинства обследованных больных наблюдались клинические признаки поражения гепатобилиарной системы и кишечника, что подтверждалось изменением лабораторных показателей — увеличением уровня общего холестерина, маркеров холестаза и цитолиза по сравнению с контрольной группой. При исследовании желчных кислот в желчи наблюдалось снижение свободных (преимущественно, холевой) и повышение конъюгированных (гликодезоксихолевой, тауродезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой) желчных кислот по сравнению с контрольной группой. В целом, у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста выявлено наличие некалькулезного холецистита — в 11,5% случаев, I стадии желчнокаменной болезни — в 25,7%, II стадии желчнокаменной болезни — в 18,9%, неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза и стеатогепатита — в 43,9% случаев. **Заключение.** Синдром избыточного бактериального роста является источником бактериальной транслокации, являющейся пусковым фактором в воспалении печени и билиарного тракта. В свою очередь, заболевания гепатобилиарной системы способствуют развитию кишечного дисбиоза за счет снижения синтеза желчных кислот, обладающих антибактериальным действием, а также нарушения их экскреции. Таким образом, установлена тесная ассоциация синдрома избыточного бактериального роста с поражением гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дисбиоз, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. АССОЦИАЦИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА И ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОГО ТРАКТА. Архив внутренней медицины. 2019; 9(1): 64-69. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69

Abstract

The aim. Find out the nature of the changes of the hepatobiliary system in patients with intestinal bacterial overgrowth and study the possible mechanisms of their association. **Materials and methods.** 148 patients with intestinal bacterial overgrowth and intestinal dysbiosis were examined. The level of total cholesterol, cholestasis and cytotoxicity markers was determined in the blood using the analyzer «Labsystems» (Finland). Intestinal bacterial overgrowth syndrome was assessed using a hydrogen breath test with lactulose on the Lactophan2 apparatus of AMA (St. Petersburg). Intestinal dysbiosis was determined by plating feces on nutrient media. Bile acids in bile were determined on the AmazonX mass spectrometer (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Ultrasound examination of the abdominal cavity performed with the apparatus «SHIMADZU SDN-500» (Japan). Liver elastography was performed using the AIXPLORER apparatus (France). **Results.** The syndrome of intestinal bacterial overgrowth in 67% of cases

*Контакты/Contacts. E-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

was established in the presence of ileocecal insufficiency, in 33% of cases — with preserved ileocecal function. The combination of intestinal bacterial overgrowth syndrome and intestinal dysbiosis was detected in 81,8% of patients. The majority of the examined patients showed clinical symptoms of damage the hepatobiliary system and intestines, which was confirmed by change laboratory parameters — increase the level of total cholesterol, markers of cholestasis and cytotoxicity compared with the control group. In the study of bile acids in bile, decrease free (mainly cholic) and increase conjugated (glycodesoxycholic, taurodesoxycholic, glycocholic, taurocholic) bile acids was observed compared with the control group. In general, patients with the syndrome of intestinal bacterial overgrowth revealed the presence of non-calculous cholecystitis — in 11,5% of cases, I stage of cholelithiasis — in 25,7%, II stage of cholelithiasis — in 18,9%, non-alcoholic fatty liver disease on stage steatosis and steatohepatitis — in 43,9% of cases. **Conclusion.** Intestinal bacterial overgrowth syndrome is the beginning of bacterial translocation, which is the triggering factor in inflammation of the liver and biliary tract. In turn, diseases of the hepatobiliary system contribute to the development of intestinal dysbiosis by reducing the synthesis of bile acids with antibacterial action, as well as violations of their excretion. Thus, strong association of intestinal bacterial overgrowth syndrome with damage to the hepatobiliary system has been established.

Keywords: *bacterial overgrowth syndrome, dysbiosis, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, bile acids*

For citation: Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Suchkova E.V. ASSOCIATION OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH AND DISEASES OF HEPATOBIARY TRACT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 64-69. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ЖК — желчные кислоты, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ЩФ — щелочная фосфатаза

В последние годы развитие многих заболеваний органов пищеварения связывают с нарушением состава кишечной микробиоты [1, 14, 12, 14, 18]. Дисбиоз кишечника, особенно это касается синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), увеличивает риск возникновения метаболических нарушений в печени и развития заболеваний билиарного тракта [6, 10, 13, 15, 19, 20]. При СИБР нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы большинство исследователей связывает с тесной анатомо-физиологической связью печени и кишечника [11, 13, 16]. Однако исследования по изучению особенностей поражения гепатобилиарной системы в зависимости от изменения микробиоты кишечника пока немногочисленны.

Целью нашей работы явилось выяснение характера поражения гепатобилиарной системы при СИБР и изучение возможных механизмов их ассоциации.

Материалы и методы

Проведено обследование 148 пациентов с дисбиозом кишечника и СИБР, среди которых некалькулезный холецистит встречался у 17 пациентов, I стадия желчнокаменной болезни (ЖКБ) — у 38, II стадия ЖКБ — у 28, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на стадии стеатоза и стеатогепатита — у 65 пациентов соответственно. Женщин было 128, мужчин — 20. Средний возраст женщин составил $46,3 \pm 3,7$ лет, мужчин — $38,5 \pm 2,6$ лет.

Критериями включения в исследование были: возраст 18-60 лет, наличие СИБР и/или дисбиоза кишечника, наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия. Критериями исключения был возраст менее 18 и более 60 лет, беременность и лактация, онкологические заболевания.

В обследовании больных использовались общеклинические данные (анамнез, физикальное исследование) и биохимические анализы крови, включающие оценку уровня общего холестерина, аспартатаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина с помощью анализатора «LabSystems» (Finland).

Исследование СИБР происходило с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой, выполняемых на анализаторе фирмы АМА «Лактофан2» (Санкт-Петербург). Положительным считали результат при росте содержания водорода более 10 ppm в выдыхаемом воздухе по сравнению с исходным показателем в 1-й час исследования.

Изучение дисбиоза кишечника проводили путем посева кала на аэробную и анаэробную микробную флору. Состояние кишечной микрофлоры оценивали по количеству в 1 г кала эшерихий, включая гемолитические и лактозонегативные формы, лакто- и бифидобактерий, стрептококков, энтерококков, клостридий, золотистого стафилококка, клебсиелл, дрожжеподобных грибов, протей, синегнойной палочки и других условно патогенных микроорганизмов [4]. Степень тяжести дисбиоза устанавливали в соответствии с классификацией И.Б. Куваевой и К.С. Ладодо (1991) [9].

Желчные кислоты (ЖК) в пузырной и печеночной порциях желчи определяли с помощью масс-спектрометра «AmazonX» (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Вычисление значений проводилось в режиме регистрации отрицательных и положительных ионов в диапазоне m/z от 100 до 2000. Напряжение на капилляре 4500 В. Азот с температурой 300°C и расходом $8 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$ использовался в качестве газа-осушителя. Желчь растворялась в дистиллированной воде в концентрации 1:1. Далее 1 мкл раствора доводили водой до 1 мл. Полученные показатели интерпретировали, используя програм-

му DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось с помощью аппарата «SHIMADZU SDN-500» (Япония).

Эластография печени проводилась для оценки степени фиброза печени с использованием методики соноэластографии на аппарате AIXPLOTTER (Франция). Степень фиброза в паренхиме печени оценивали по шкале Metavir с использованием конвексного датчика SC6-1.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц в возрасте 18-55 лет.

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ и выполнен с помощью статистического программного пакета Statistica 6.1 компании Stat Soft. Распределение больных на группы проводилось методом типологической выборки. Использовались параметрические статистические методы. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) $<0,05$.

Исследование проводилось после подписания больными информированного добровольного согласия согласно Приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082).

Результаты и обсуждение

У обследованных нами больных были отмечены боли в правом подреберье — у 112 (75,7%) больных, в околопупочной области — у 53 (35,8%), по ходу толстой кишки — у 76 (51,4%). Диспепсические жалобы: вздутие живота — у 126 (85,1%) больных, горечь во рту — у 95 (64,2%), тошнота — у 67 (45,3%), изжога — у 59 (39,9%), отрыжка — у 46 (31,1%), запоры — у 38 (25,7%), поносы — у 33 (22,3%). По данным объективного исследования выявлен желтый налет на языке у 109 (73,6%) больных, болезненность при пальпации живота в правом подреберье — у 105 (70,9%), в околопупочной области — у 65 (43,9%), по ходу толстой кишки — у 72 (48,6%). Увеличение печени — у 37 (25%), положительные пузырные симптомы Ортнера — у 44 (29,7%), Лепене — у 35 (23,6%), Мерфи — у 29 (19,6%), Георгиевского-Мюсси — у 22 (14,9%), Кера-Гаусмана — у 18 (12,2%) больных соответственно. Таким образом, у больных выявлены клинические симптомы поражения кишечника и гепатобилиарной системы.

СИБР в 67% случаев был обусловлен илеоцекальной недостаточностью (по результатам водородного дыхательного теста отмечено существенное увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе

в 1-й час исследования, без дальнейшего понижения). В 33% случаев СИБР был выявлен при сохранной илеоцекальной функции (обнаружены тонкокишечный и толстокишечный пики повышения содержания водорода). У 15% пациентов при исследовании СИБР был обнаружен дисбиоз кишечника (за все время исследования не произошло увеличения концентрации водорода).

По результатам посева кала на дисбиоз у обследованных нами пациентов было выявлено снижение количества представителей нормальной микрофлоры — бифидобактерий менее 10^7 КОЕ/г у 72 (48,6%) больных, лактобактерий менее 10^9 КОЕ/г — у 55 (37,2%), кишечных палочек — у 44 (29,7%), энтерококков — у 25 (16,9%), бактероидов — у 22 (14,9%) больных соответственно. Увеличение лактозонегативных кишечных палочек отмечено у 52 (35,1%) больных, гемолитических — у 32 (21,6%) больных. Золотистый стафилококк в кале высевался у 17 (11,5%) больных, клебсиелла пневмония — у 15 (10,1%), дрожжевые грибки кандиды — у 10 (6,8%) больных соответственно. По степени тяжести дисбактериоза I степень была выявлена у 41 (27,7%) больных, II степень — у 96 (64,9%), III степень — у 11 (7,4%) больных соответственно. Сочетание дисбиоза кишечника и СИБР было выявлено у 121 (81,8%) обследованных больных.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости признаки хронического некалькулезного холецистита (утолщение стенок желчного пузыря более 3 мм и/или дискинезия желчного пузыря) были выявлены у 17 (11,5%) больных, I стадии ЖКБ (эхографические признаки по типу микролитов и/или неоднородной густой желчи) — у 38 (25,7%), II стадии ЖКБ (наличие сформированных камней в желчном пузыре) — у 28 (18,9%), НАЖБП (увеличение размеров печени, повышение эхогенности, снижение звукопроводности и плотности печени) — у 65 (43,9%). У ряда больных имела место коморбидная патология: сочетание ЖКБ и НАЖБП — у 25 (16,9%), некалькулезного холецистита и НАЖБП — у 14 (9,5%). Средняя жесткость паренхимы печени по шкале Metavir при проведенной эластографии у больных НАЖБП на стадии стеатоза печени соответствовала стадии фиброзных изменений F0 — у 44 (67,7%), на стадии стеатогепатита F1 — у 18 (27,7%), F2 — у 3 (4,6%) больных соответственно.

Как показано в табл. 1, у большинства пациентов с СИБР было выявлено увеличение общего холестерина, маркеров холестаза (ГГТП, ЩФ) и цитолиза (АсТ, АлТ) по сравнению с группой контроля. При этом степень изменений функциональных показателей гепатобилиарного тракта находилась в определенной зависимости от варианта поражения печени и билиарного тракта. Так, изменения лабораторных показателей были наименее выражены у пациентов с некалькулезным холециститом, а наибольшие отклонения констатированы у больных НАЖБП.

Как видно по данным табл. 2, в порциях «В» и «С» желчи у больных НАЖБП и ЖКБ наблюдается снижение свободных ЖК (в основном, холевой) и повышение конъюгированных ЖК (тауродезоксихолевой, таурохолевой, гликодезоксихолевой, гликохолевой) по сравнению с группой контроля. При некалькулезном холецистите обнаружено увеличение и свободных, и конъюгированных ЖК в сравнении с контрольной группой. Согласно литературным данным [5, 6], свободные ЖК образуются исключительно печенью, следовательно, уменьшение их содержания свидетельствует о повреждении гепатоцитов у больных НАЖБП и ЖКБ. Это подтверждается проведенными биохимическими анализами крови, по результатам которых выявлено увеличение маркеров цитолиза и холестаза, особенно у пациентов

Таблица 1. Результаты биохимического исследования крови у больных с нарушениями кишечной микрофлоры
Table 1. The results of biochemical blood tests in patients with disorders of the intestinal microflora

Показатели/ Indicators	Больные некалькулезным холециститом/ Patients with non-calculous cholecystitis (n=17)	Больные I стадией ЖКБ/ Patients with I stage of cholelithiasis (n=38)	Больные II стадией ЖКБ/ Patients with II stage of cholelithiasis (n=28)	Больные НАЖБП/ Patients with non-alcoholic fatty liver disease (n=65)	Контрольная группа/ Group of control (n=40)
Общий холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	5,13±0,07*	5,26±0,05*	5,15±0,16*	5,54±0,06*	4,34±0,08
АлТ, ед/л/ Alanine aminotransferase, units per liter	17,12±2,92	20,17±1,14	23,84±2,85	45,0±3,8*	18,63±0,82
АсТ, ед/л/ Aspartate aminotransferase, units per liter	22,7±2,44	24,4±2,26	23,63±2,08	34,2±3,36*	23,5±2,31
Общий билирубин, мкмоль/л/ Total bilirubin, umol/l	13,25±0,63	11,85±0,58	12,4±1,92	14,6±1,2	11,61±1,36
ЩФ, ммоль/л/ Alkaline phosphatase, mmol/l	105±9,32*	131±9,91*	145,63±11,6*	156,0±5,83*	73,64±6,53
ГГТП, ед/л/ Gammaglutamyl-transpeptidase, units per liter	27,18±2,3*	30,09±2,44*	51,67±4,15*	49,0±8,6*	18,5±0,76

Примечание/Note: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе (p<0,05); n — количество наблюдений/reliable changes in relation to group of control (p<0,05); n — number of observations

Таблица 2. Содержание ЖК в желчи у больных с нарушениями кишечной микрофлоры (мг/мл)
Table 2. The bile acids content in bile in patients with disorders of the intestinal microflora (mg/ml)

ЖК/ Bile acids	Больные бескаменным холециститом/ Patients with non-calculous cholecystitis (n=8)		Больные НАЖБП/ Patients with non-alcoholic fatty liver disease (n=15)		Больные I стадией ЖКБ/ Patients with I stage of cholelithiasis (n=12)		Контрольная группа/ Group of control (n=10)	
	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»
Холевая/ Cholic	0,15±0,01*	0,09±0,01	0,01±0,01*	0,01±0,01*	0,105±0,03	0,048±0,01*	0,11±0,01	0,08±0,01
Хенодезоксихолевая/ Chenodeoxycholic	0,06±0,02	0,02±0,01	0,03±0,02	0,041±0,03	0,035±0,03	0,01±0,01	0,07±0,02	0,03±0,01
Гликохолевая/ Glycocholic	6,9±1,18*	1,65±0,58*	17,57±3,33*	6,7±1,67*	10,02±2,14*	2,91±1,16*	2,7±0,03	0,18±0,02
Гликодезоксихолевая/ Glycosodeoxycholic	12,79±3,51*	2,25±0,86*	40,05±11,05*	10,61±2,39*	19,48±3,91*	4,12±1,41*	3,62±0,04	0,16±0,02
Таурохолевая/ Taurocholic	5,37±2,1*	1,42±0,16*	6,07±3,5	2,45±1,16	5,13±2,09	1,56±0,95	1,15±0,02	0,08±0,01
Тауродезоксихолевая/ Taurodesoxycholic	9,35±3,7*	2,06±0,8*	10,7±3,9*	3,5±1,6	9,14±3,02*	2,17±1,04	1,49±0,02	0,09±0,01
Урсодезоксихолевая/ Ursodeoxycholic	0,07±0,03	0,01±0,01	0,14±0,05	0,03±0,02	0,136±0,02	0,035±0,03	0,1±0,01	0,02±0,01
Дезоксихолевая/ Deoxycholic	0,06±0,03*	0,02±0,01	0,07±0,06*	0,08±0,04	0,11±0,04*	0,07±0,04	0,22±0,02	0,03±0,01

Примечание/Note: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе (p<0,05); n — количество наблюдений/ reliable changes in relation to group of control (p<0,05); n — number of observations

с НАЖБП. При холестазах ЖК могут повреждать апикальную мембрану гепатоцитов и разрушать эпителий желчных протоков и, как следствие, повышать концентрацию ГГТП в крови [7, 8]. Напротив, у пациентов с некалькулезным холециститом были отмечены минимальные изменения показателей биохимических анализов.

Содержание глициновых конъюгатов достоверно превосходило значения таковых контрольной группы у всех обследованных пациентов. При этом у больных некалькулезным холециститом содержание гликодезоксихолевой и гликохолевой кислот было ниже в отношении больных НАЖБП и ЖКБ. Концентрация тауриновых конъюгатов у больных некалькулезным холециститом не имела достоверных отличий от аналогичных показателей больных других групп, но достоверно превышала показатели контрольной группы. Как известно из литературных данных, степень конъюгации ЖК с глицином или таурином зависит от пищевого рациона и от кишечной микрофлоры [1, 8]. Таким образом, изменения содержания конъюгированных ЖК у всех обследованных больных были однонаправленными и обусловленными нарушениями кишечной микробиоты.

У пациентов с ЖКБ и НАЖБП концентрация урсодезоксихолевой кислоты имела тенденцию к увеличению в сравнении с группой контроля, и тенденцию к снижению — у пациентов с некалькулезным холециститом. В порции «В» желчи концентрация дезоксихолевой кислоты была достоверно снижена у всех групп пациентов в сравнении с контрольной группой. В порции «С» желчи в содержании дезоксихолевой кислоты в обследованных группах больных существенных изменений не отмечено.

Измененный состав ЖК обусловлен повышением их всасывания в подвздошной кишке при СИБР [1]. Помимо этого, СИБР является источником транслокации бактерий [12, 15]. Известны микроорганизмы, которые наиболее предрасположены к транслокации вследствие их способности адгезировать к кишечному эпителию (клебсиеллы, энтерококки, кишечная палочка). У обследованных нами пациентов было отмечено снижение содержания полноценных эшерихий при увеличении лактозо-негативных и гемолитических форм. Эти бактерии могут проникать даже через гистологически не измененную слизистую оболочку кишечной стенки, попадая затем в гепатобилиарную систему и, вероятно, вызывая воспалительные заболевания печени и желчного пузыря. Некалькулезный холецистит и ЖКБ рассматриваются как последовательные стадии одного и того же патологического процесса, ведь воспалительный процесс в стенке желчного пузыря, как правило, приводит к снижению его сократительной функции и сгущению желчи, что в дальнейшем может привести к образованию камней [3]. Действи-

тельно, клинические и лабораторно-инструментальные параметры у обследованных нами больных некалькулезным холециститом, I и II стадиями ЖКБ были однонаправленными и лишь в разной степени выраженными.

При кишечном дисбиозе имеет место увеличение содержания бактерий, продуцирующих этанол. К продуцентам этанола относят многих бактерий, в том числе эшерихий, дисбаланс в качестве и количестве которых также отмечен у обследованных нами больных. Образование этанола бактериями приводит к синтезу свободных жирных кислот и способствует окислительному стрессу, который запускает формирование НАЖБП [17, 20]. Помимо этого, снижение дезинтоксикационной функции кишечной микрофлоры повышает нагрузку на ферментативные системы печени, что приводит к возникновению в ней метаболических и структурных изменений [10, 12]. Это является причиной резкого снижения синтеза и экскреции ЖК на фоне повышенной секреции холестерина.

Заключение

Проведенные нами комплексные исследования показывают, что СИБР является источником транслокации бактерий, являющейся пусковым фактором в воспалении печени и билиарного тракта. Патогенные кишечные бактерии путем гиперпродукции этанола повышают уровень свободных жирных кислот и увеличивают эндотоксинемию, которая способствует формированию НАЖБП. В свою очередь, при НАЖБП происходит уменьшение синтеза и секреции ЖК. Снижение ЖК, обладающих антибактериальным эффектом, обеспечивает активацию условно-патогенной микрофлоры и развитие СИБР. Таким образом, установлена тесная ассоциация между СИБР и заболеваниями гепатобилиарного тракта, характеризующаяся тем, что возникновение одного из них служит стимулом для возникновения другого.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю. и др. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогапатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(2): 105-111. doi: 10.15690/vramn807
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Gorbunov A.Yu. et al. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2017; 72(2): 105-111 [in Russian]. doi: 10.15690/vramn807

2. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Особенности нарушений пищеварения, всасывания и микробиоценоза в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017; 2: 28-32. doi: 10.17116/terarkh201789228-32
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P. Specific features of impaired intestinal digestion, absorption, and microbiocenosis in patients with cholelithiasis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 2: 28-32 [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201789228-32
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Мосеева М.В. и др. Значение морфометрического исследования желчи в ранней диагностике желчного камнеобразования. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 6: 458-463. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Moseeva M.V. et al. The importance of the morphometric research of bile in early diagnostics of bilious stone formation. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2018; 6: 458-463 [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463
4. Володин Н.Н., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002; 5: 98-104.
Volodin N.N., Kafarskaja L.I., Korshunov V.M. Characteristics of microorganisms colonizing the human intestine. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2002; 5: 98-104 [In Russian].
5. Гриневиц В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2017; 1(2): 87-91.
Grinevich V.B., Sas E.I. Physiological effects of bile acids. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2017; 1(2): 87-91 [In Russian].
6. Ефименко Н.В., Ледовская Т.И., Федорова Т.Е. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные аспекты этиопатогенеза и лечения. *Вестник Авиценны*. 2017; 19(3): 393-398. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-3-393-398
Efimenko N.V., Ledovskaya T.I., Fyodorova T.E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *Vestnik Avitsenny*. 2017; 19(3): 393-398 [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-3-393-398
7. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. Москва: МИА. 2011; 880 с.
Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: *rukovodstvo dlja vrachej*. Moskva: MIA. 2011; 880 p. [In Russian].
8. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 4: 3-13.
Ilchenko A.A. Bile acids in normal and pathology. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 4: 3-13 [In Russian].
9. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. Москва: Медицина. 1991; 224 с.
Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. Microecological and immune disorders in children. Moskva: Medicina. 1991; 224 p. [In Russian].
10. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гроева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 2: 29-34. doi: 10.17116/dokgastro20176229-34
Ojnotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Gioeva I.Z. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders. *Dokazatel'naja gastrojenterologija*. 2017; 2: 29-34 [In Russian]. doi: 10.17116/dokgastro20176229-34
11. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; 2: 76-85.
Plotnikova E.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga*. 2017; 2: 76-85 [In Russian].
12. Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Роль дисбиоза кишечника в развитии митохондриальной дисфункции и неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет. Гастроэнтерология*. 2018; 6: 90-95. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-89-95
Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Radchenko V.G. The role of intestinal disbiosis in the development of mitochondrial dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsinskii sovet. Gastroenterologiya*. 2018; 6: 90-95 [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-89-95
13. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Балукова Е.В. Микрофлора кишечника и патология печени. *Медицинский алфавит*. 2016; 3(24): 13-20.
Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V., Balukova E.V. Microflora of intestine and liver pathology. *Medicinskij alfavit*. 2016; 3(24): 13-20 [In Russian].
14. Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М. Изучение распространенности желчнокаменной болезни на основе прогностических исследований заболеваний гепатобилиарной системы. *Терапевтический архив*. 2012; 84(2): 45-49.
Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu., Vakhrushev Ya.M. The study of cholelithiasis prevalence basing on prognostic investigation of hepatobiliary diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 84(2): 45-49 [In Russian].
15. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. и др. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры. *Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология*. 2008; 16(6): 396-401.
Jakovenko E.P., Ivanov A.N., Jakovenko A.V. et al. Metabolic diseases of the liver as systemic manifestations of intestinal dysbiosis. The role of probiotics in the normalization of intestinal microflora. *Russkii meditsinskii zhurnal. Gastrojenterologija*. 2008; 16(6): 396-401 [In Russian].
16. Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7381-7391. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
17. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013; 58: 120-127. doi: 10.1002/hep.26319
18. Nightingale J. Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*. 2003; 17(6): 907-929.
19. Wieland A., Frank D.N., Harnke B. et al. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015; 42(9): 1051-1063. doi: 10.1111/apt.13376
20. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2012; 57: 601-609. doi: 10.1002/hep.26093

A

Статья получена/Article received 21.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
31.01.2019 г.

Н.С. Гаврилина^{*1,2}, Л.Ю. Ильченко², Г.А. Седова¹,
И.Г. Федоров^{1,2}, И.Г. Никитин^{2,3}

¹ — ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

² — Кафедра госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

³ — Федеральное государственное автономное учреждение Лечебно-реабилитационный центр
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

КОРРЕКЦИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

N.S. Gavrilina^{*1,2}, L.Yu. Ilchenko², G.A. Sedova¹, I.G. Fedorov^{1,2}, I.G. Nikitin^{1,3}

¹ — State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

² — 2nd Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ — Federal State Autonomous Institution «Centre of Medical Rehabilitation» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

CORRECTION OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Резюме

Цель исследования: оценить частоту встречаемости трофологической недостаточности и эффективность ее коррекции при хроническом панкреатите. **Материалы и методы.** Обследовано 148 пациентов. Группу хронического алкогольного панкреатита составили 71 пациент, группу хронического обструктивного панкреатита — 77. Трофологический статус исследован по критериям В.М. Луфт. Исследованы лимфоциты, амилаза, липаза, общий белок, альбумин, диастаза мочи и фекальная эластаза-1 до и после терапии. Использованы две схемы: комбинированная терапия (мезим 10500 ЕД/сут, фармаконутриент (Эншур 2 200 мл/сут)) и высокодозовая ферментозаместительная терапия (креон 120000 ЕД/сут) на 10 недель. Высокодозовую ферментозаместительную терапию получали 62 пациента: 24 пациента с алкогольным панкреатитом и 38 — с обструктивным панкреатитом; комбинированную терапию — 86 пациентов: 47 и 39 соответственно. **Результаты.** Распространенность трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом составила 92% (n=136). Лимфопения определялась у 44%, гипопроотеинемия — у 11,5%, гипоальбуминемия — у 54%. У 12 (8%) пациентов отсутствовала трофологическая недостаточность. У больных алкогольным панкреатитом трофологическая недостаточность более выражена (16 баллов и 18 баллов; p=0,0007). В группе алкогольного панкреатита: трофологическая недостаточность легкой степени — установлена у 44, средней — 20, тяжелой — 2, эйтрофия — у 6; в группе обструктивного панкреатита: легкая — 33, средняя — 37, тяжелая — 0, эйтрофия — у 6. После лечения в группе алкогольного панкреатита: трофологическая недостаточность средней степени — 7, легкой — 58, эйтрофия — у 7, в группе обструктивного панкреатита: трофологическая недостаточность средней степени — 37, легкой — 31, эйтрофия — у 8. **Выводы.** Трофологическая недостаточность — частый симптомокомплекс у больных хроническим панкреатитом. Тяжесть трофологической недостаточности выше при алкогольном панкреатите. У пациентов с алкогольным панкреатитом наиболее эффективной схемой коррекции трофологической недостаточности оказалась комбинированная терапия. При экзокринной недостаточности поджелудочной железы показано назначение высокодозовой ферментозаместительной терапии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, трофологическая недостаточность, лимфоциты, альбумин, фекальная эластаза-1

Для цитирования: Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю., Седова Г.А. и др. КОРРЕКЦИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(1): 70-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80

Abstract

Aim: To estimate the frequency of occurrence malnutrition and efficacy its correction in chronic pancreatitis (CP). **Materials and methods:** 148 patients were examined. Group I included 71 people with chronic alcoholic pancreatitis (CAP); group II — 77 patients with chronic obstructive pancreatitis (COP). Trophological status (TS) was investigated by criteria of V.M. Luft. Lymphocytes, pancreatic amylase, lipase, total protein, albumin, urine diastase and faecal elastase-1 were investigated before and after treatment. Two treatment options were used: combination therapy

*Контакты/Contacts. E-mail: DeNatali@yandex.ru

(CT, (Mezym-forte 10500 USP/day and pharmaconutrient Ensure 2 200 ml/day)) and high-dose pancreatic enzyme replacement therapy ((HD PERT), Kreon 120000 USP/day) for 10 weeks. 62 patients received HD PERT: 24 patients with CAP and 38 patients with COP; CT — 86 patients: 47 and 39, respectively. **Results:** The prevalence of malnutrition in patients with CP was 92% (n=136). Lymphopenia was determined in 44%, hypoproteinemia-in 11,5%, hypoalbuminemia-in 54%. 12 (8%) patients did not have malnutrition. In the group CAP: mild malnutrition was established in 44, moderate — in 20, severe — 2, eutrophia — 6; in the group COP: mild malnutrition — in 33, moderate — in 37, severe — 0, eutrophia — 6. After treatment in the group CAP: malnutrition moderate — in 7, mild — 58, eutrophia — 7, in the COP: malnutrition moderate — 37, mild — 31, eutrophia — 8. **Conclusions:** Malnutrition is frequent symptom complex in patients with CP. The severity of malnutrition is more severe in CAP. The most effective treatment malnutrition was CT in patients with CAP. HD PERT is indicated to correct exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: *chronic pancreatitis, malnutrition, lymphocytes, albumin, fecal elastase-1*

For citation: Gavrilina N.S., Ilchenko L.Yu., Sedova G.A. et al. CORRECTION OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 70-80. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80

CAP — chronic alcoholic pancreatitis, COP — chronic obstructive pancreatitis, ESPEN — Европейское общество клинического питания и метаболизма, ВД ФЗТ — высокодозовая ферментозаместительная терапия, ГПП — главный панкреатический проток, ЖП — желчный пузырь, ИМТ — индекс массы тела, КЖСТ — кожно-жировая складка над трицепсом, КТ — компьютерная томография, НЖТ — нежировая масса тела, ОМП — окружность мышц плеча, ОП — окружность плеча, ТС — трофологический статус, ТН — трофологическая недостаточность, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ФЭ-1 — фекальная эластаза -1, ХАП — хронический алкогольный панкреатит, ХОП — хронический обструктивный панкреатит, ХП — хронический панкреатит, ЭН ПЖ — экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Введение

В последнее время в лечении хронического панкреатита (ХП) все большее внимание уделяется оценке трофологического статуса (ТС) пациента и его коррекции. Трофологическая недостаточность (ТН) — это симптомокомплекс, развитие которого связано с недостаточным поступлением нутриентов или их усвоением, приводящее к изменению компонентного состава тела (снижение нежировой массы тела (НЖТ)), приводящее к ухудшению функционирования организма и течения заболевания [1]. Главным фактором развития ТН у больных ХП является экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭН ПЖ).

По данным авторов, доля пациентов с ХП, имеющих пониженную массу тела составляет от 8 до 39% [2-5], а потеря массы тела отмечается у 20%-49% пациентов с ХП [3, 6].

Лишь в 2015 г. Европейское общество клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) предложило критерии диагностики ТН [1]. Кроме того, в последнее время обсуждается проблема вторичной саркопении и смежных с ней состояний, а также дефициту определенных веществ, которые могут быть снижены при отсутствии похудения и нормальном индексе массы тела (ИМТ).

Для диагностики ТН используются не только антропометрические и лабораторные методы, но и специфические опросники («The Nutrition Risk Screening 2002» (NRS 2002) [7], «Malnutrition Universal Screening Tool» (MUST)) [8]. Эти тесты также рекомендованы ESPEN [9].

С внедрением в клиническую практику таких новых понятий как «саркопения», «саркопеническое ожирение» большее внимание уделяется инструментальным методам — биоимпедансметрии, ком-

пьютерной томографии (КТ), двухэнергетической рентгенологической абсорбиометрии, магнитно-резонансная томографии.

Результаты исследований оценки чувствительности антропометрических показателей, биохимических параметров крови (макро- и микроэлементы) взаимопротиворечивы. В первую очередь, это связано с отсутствием единого стандарта диагностики. Сегодня ясно, что оценка ТС должна быть комплексной и включать в себя не только ИМТ, но и показатели лабораторно-инструментальных методов диагностики.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости ТН, степень ее выраженности и эффективность различных способов коррекции у пациентов с ХП различной этиологии.

Материалы и методы

Исследование проводилось в гастроэнтерологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы — ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ (главный врач — к.м.н. Саликов А.В.) на клинической базе кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (заведующий кафедрой — д.м.н., профессор Никитин И.Г.).

Протокол обследования и используемые опросники были утверждены локальным этическим комитетом

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и анализ их данных.

Проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование.

Работа выполнялась в два этапа: 1 этап — обследование и лечение пациентов с ХП в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, 2 этап — амбулаторный в консультативно-диагностическом отделении больницы.

Диагноз хронического панкреатита устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования (наличие амилаземии, липаземии, диастазурии, ЭН ПЖ, данных ультразвукового исследования и компьютерной томографии).

В работе использованы две классификации ХП: этиологическая TIGAR-O и по стадиям ХП ABC.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 83 лет с хроническим обструктивным / алкогольным панкреатитом, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и опубликование полученных результатов.

Критерии невключения пациентов в исследование: острые хирургические состояния; онкологические заболевания; наличие оперативных пособий на толстой кишке; заболевания кишечника, сопровождающиеся синдромом нарушенного всасывания; наличие заболеваний в стадии декомпенсации, требующие интенсивных мер и специального лечения; наркомания; ВИЧ-инфекция; лактация, беременность или неиспользование адекватных мер контрацепции женщинами детородного возраста; отсутствие письменного информированного согласия пациента.

Обследовано 148 (64,9%) пациентов: 68 (46%) женщин и 80 (54%) мужчин с хроническим панкреатитом. Возраст пациентов колебался от 22 до 82 лет, средний возраст составил $51,8 \pm 13,2$ года.

В ходе проведенного обследования больные были разделены на две группы по этиологическому признаку ХП. В I группу вошли 71 человек с хроническим алкогольным панкреатитом (ХАП), систематически употреблявшие алкоголь в токсичных дозах, с привычным пьянством или хроническим алкоголизмом в анамнезе. Под токсичной дозой принято употребление более 30 г этанола в сутки для мужчин, и более 20 г этанола в сутки — для женщин [10]. Группа пациентов с ХАП включала 57 (80,3%) мужчин и 14 женщин (19,7%), средний возраст которых составил $46,3 \pm 11,2$ лет.

Во II группу вошли 77 пациентов с хроническим обструктивным панкреатитом (ХОП). Из них: 29 (37,6%) мужчин и 48 (62,4%) женщин; средний возраст — $56,81 \pm 3$ лет.

Схема клинического исследования представлена на рисунке 1.

Нами проводилась сравнительная оценка эффективности двух схем терапии. Первая схема — комбинированная терапия ферментными препаратами (мезим 10500 ЕД/сут) и сипинговое питание (Эншур 2 — 200 мл/сут). Вторая схема — высокодозовая ферментозаместительная терапия (ВД ФЗТ), креон 120000 ЕД/сут. при сохранении сбалансированного по жирам питания.

Помимо этих препаратов, пациенты получали спазмолитик (папаверин 40 мг 3 раза в день) и антисекреторную терапию (омез 20 мг — 2 раза в день).

В нашей работе использована классификация ТН, предложенная В.М. Луфтом (таблица № 1) [19].

Клинический анализ крови проводился на автоматизированной системе «Celltac MEK-6318K» (Япония); биохимическое исследование сыворотки крови — на многофункциональном биохимическом анализаторе «Metrolab 2300» (США) с применением соответствующих реактивов. Всем пациентам определяли следующие показатели в сыворотке крови: аланиновая трансаминаза, аспарагиновая трансаминаза, амилаза, общий белок и его фракции с подсчетом абсолютного количества.

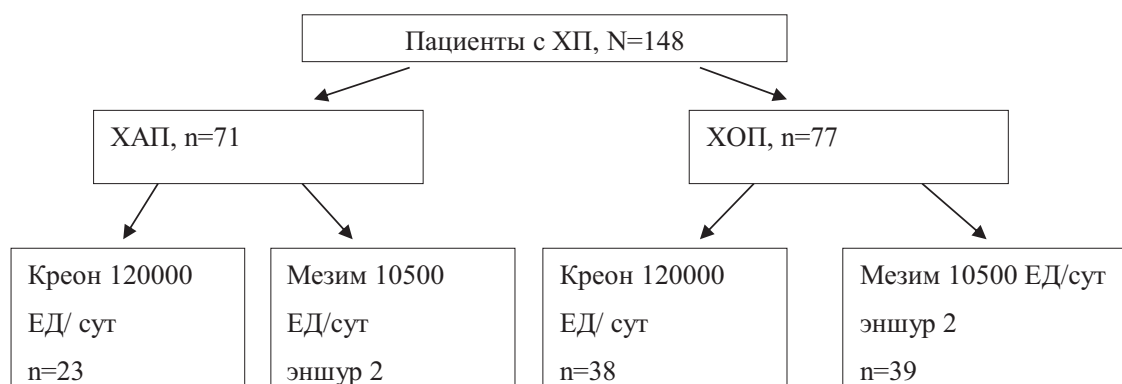


Рисунок 1. Схема клинического исследования
Figure 1. The design of clinical study

Таблица 1. Критерии диагностики трофологического статуса (ад. по В.М. Луфт) [11].
Table 1. Criteria for diagnosis of malnutrition (ad. to V. M. Luft) [11].

Критерий/ Criteria	Нормальные значения/ Reference Ranges	Недостаточность питания/ Malnutrition		
		Легкая/ Mild	Средняя/ Moderate	Тяжелая/ Severe
Баллы/ Point	3	2	1	0
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² :				
– 18 — 25 лет (years)	23 — 18,5	18,5 — 17	16,9 — 15	<15
– > 25 лет (years)	26 — 19	19 — 17,5	17,5 — 15,5	<15,5
ОП, см / Mid-arm circumference, cm:				
– женщины / women	29 — 26	26 — 23	23 — 20	<20
– мужчины / men	28 — 25	25 — 22,5	22,5 — 19,5	<19,5
КЖСТ, мм / Triceps skinfold thickness, mm:				
– мужчины / men	10,5 — 9,5	9,5 — 8,4	8,4 — 7,4	<7,4
– женщины / women	14,5 — 13	13 — 11,6	11,6 — 10,1	<10,1
ОМП, см / Mid-arm muscle circumference, cm:				
– мужчины / men	25,7-23	23-20,4	20,4-17,5	<17,5
– женщины / women	23-21	21-18,5	18,5-16,5	<16,5
Общий белок, г/л/Total protein, g/L	≤ 65	64,9-55	54,9-45	≤ 44
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	>35	34,9 — 30	29,9 — 25	≤ 24
Лимфоциты, 10 ³ /мкл/Lymphocytes, 10 ³ /uL	>1,8	1,8-1,5	1,4-0,9	< 0,9
Сумма баллов /Total points	21	20-15	14-9	< 9

Примечание/Notes: ОМП = ОП — (0,314 x КЖСТ)/Mid-arm muscle circumference = Mid-arm circumference — (0,314 x Triceps skinfold thickness)

Определение активности липазы крови и фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) выполнялось в лабораториях «АрхиМед» и «НАКФФ». Определение ФЭ-1 осуществлялось при помощи ИФА-набора (ScheBo Biotech, Германия).

Для оценки ЭН ПЖ использовали уровни содержания ФЭ-1, рекомендованные производителем:

- от 200 до 500 и более мкг/г кала — нормальная внешнесекреторная функция ПЖ;
- от 100 до 200 мкг/г кала — ЭН средней и легкой степени;
- менее 100 мкг/г кала — ЭН тяжелой степени.

Инструментальное обследование включало: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и по показаниям КТ

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ Excel 10.0 и Statistica 13.0. Для каждой серии результатов вычисляли среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (SD); для показателей с неправильным распределением — медиану (МЕ), 25% и 75% квартили (Н и L). Нормальность распределения показателей оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро–Уилка.

Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента (для показателей с нормальным распределением). Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся тест Манна-Уитни, при сравнении 4х групп — непараметрический критерии множественных сравнений (критерий Крускала-Уоллиса).

Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста χ^2 Пирсона.

Для выявления различий зависимых выборок применялся параметрический критерий Уилкоксона для количественных показателей, для качественных показателей — Q критерий Кохрана.

Для оценки корреляции использован корреляционный анализ Спирмена.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На основании комплексного обследования 148 пациентов был проведен анализ основных клинических проявлений ХП различной этиологии.

Анализ гендерных характеристик установил: пациенты в группе ХАП были моложе пациентов с ХОП (46,3 ±11,2 г. и 56,8 ±13 лет) и отличались по половому признаку (p=0,000000). В группе ХАП преобладали мужчины, в группе — ХОП — женщины. Это наблюдение согласуется с результатами других исследователей [12].

При анализе жалоб пациентов выделены следующие синдромы: болевой, диспепсический, астенический (таблица 2).

Болевой синдром — самый распространенный у пациентов с ХП [13]. В нашем исследовании на боли в животе жаловались 106 (71,6%) пациентов; при ХОП боли в животе беспокоили значительно чаще. Однако по данным I.E. Demir и соавт., болевой синдром более выражен у лиц с ХАП [14]. По данным других авторов, пациенты отмечают интенсивные

Таблица 2. Клиническая картина хронического панкреатита различной этиологии
Table 2. Symptoms of chronic alcoholic and obstructive pancreatitis

Жалобы/ Complaints	ХАП / САР, n=71		ХОП / СОР, n=77		Р	Критерий/ Statistic test
	абс.	%	абс.	%		
Боли в животе /Stomachache:	38	53,5	68	88,3	0,000003	χ-квадрат Пирсона Pearson's chi-squared test
интенсивные /acute pain	5	3,4	12	8,1	0,000027	
умеренные /moderate	7	4,7	19	12,8		
ноющие /dull pain	26	17,6	37	25		
Тошнота /Nausea	27	18,3	29	19,6	0,96	χ-квадрат Пирсона
Вздутие живота /Bloating	7	4,7	28	19	0,00015	χ-квадрат Пирсона
Похудение /Weight loss	13	8,8	14	9,5	0,98	χ-квадрат Пирсона
Слабость /Asthenia	52	35	39	26	0,004	χ-квадрат Пирсона

боли в животе в 50% случаях, а 15% пациентов имеют безболевою форму ХП. [13]. Это различие может быть обусловлено поздней стадией ХП с развитием атрофии паренхимы ПЖ и осложнений, а также наличием токсической энцефалопатии, снижением критики к тяжести своего состояния, поздней обращаемостью за медицинской помощью.

Женщины чаще описывали жалобы на боли в животе, чем мужчины ($p < 0,01$).

У 54 (51%) пациентов боль локализовалась в эпигастриальной области, у 11 (10,4%) больных — в эпигастрии и левом подреберье, у 6 (8,5%) — в правом подреберье и др.

Жалобы на нарушения стула предъявляли 46 (31,4%) пациентов, из них 37 (80%) — с ХОП и 9 (20%) — с ХАП. У 17 (37%) больных — многократный стул с жирным блеском, у 14 (31%) — диарея, у 8 (17%) — чередование диареи и запоров, у 7 (15%) — только запоры.

По данным исследования, выполненного М. Holst и соавторами, признаки ТН были выявлены в 28% случаев (снижение жировой и мышечной массы, уменьшение силы рукопожатия). При этом у 20% больных, строго соблюдающих рацион питания с низким содержанием жира и имеющих ИМТ $< 20 \text{ кг/м}^2$, было обнаружено увеличение энерготрат покоя [15].

В нашем исследовании распространенность ТН у больных с ХП составила 92%, ИМТ $\leq 19 \text{ кг/м}^2$ отмечен лишь у 15,5%.

По данным Европейских клинических рекомендаций, жалобы на потерю веса предъявляют 20-49% пациентов [16]. По мнению экспертов, уровень потери массы тела за последние 6 месяцев является более существенным клиническим маркером недостаточности питания, чем ИМТ [17].

Астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности) выявлен у 91 (61,5%) пациентов. Пациенты с ХАП достоверно чаще предъявляли жалобы на слабость (52 (73,2%) против 39 (50,6%), $p = 0,004$). Вероятно, астенический синдром может являться ранним предиктором развития ТН, дефицита макро- и микроэлементов [18].

МЕ длительности заболевания в общей выборке составила 2 года (L — 1 год, Н — 5 лет). Статистически достоверно у пациентов с ХАП анамнез заболевания был короче, МЕ — 2 года (L — 0,5 года, Н — 4 года). В группе ХОП МЕ времени болезни — 3 года (L — 1 год, Н — 7 лет). У 32 (21,6%) пациентов в анамнезе имелось перенесенное оперативное вмешательство на ПЖ. Кроме того, у 29% пациентов с ХОП выполнена холецистэктомия в анамнезе. У 34 (23%) пациентов диагностированы нарушения углеводного обмена. Из них: 26 (76,6%) пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 4 (11,7%) — сахарный диабет 1 типа и 4 (11,7%) — с нарушением толерантности к углеводам. При поступлении в стационар состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное у 45 (30,4%), средней степени тяжести — 99 (66,9%), тяжелое — у 4 (2,7%).

Медиана ИМТ составила 24 кг/м^2 (L — $20,7 \text{ кг/м}^2$, Н — 26 кг/м^2). Достоверной разницы МЕ ИМТ в группах и по половому признаку различий не выявлено. Нормальный вес (ИМТ $19\text{-}25 \text{ кг/м}^2$) определялся у 82 (55,4%) пациентов, повышенное питание (ИМТ $25\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$) — у 24 (16,2%). ТН по оценке ИМТ была диагностирована у 23 (15,5%) пациентов, ожирение — у 17 (11,5%). Распределение значений ИМТ представлено в таблице 3.

Использование лишь ИМТ для оценки ТС является спорным в связи с отсутствием стандарта диагностики ТН. ИМТ не учитывает предварительного состояния пациента и снижения объема мышечной ткани, основных показателей обмена [19]. Кроме того, у пациента ТН может быть и с нормальным, и даже с повышенным ИМТ [20, 21].

При помощи сантиметровой ленты измеряли ОП на уровне бицепса. МЕ ОП составила 25 см (L — 24 см, Н — 26 см); $p > 0,05$. Нормальные размеры ОП (3 балла) были отмечены у 72 (49%) пациентов: в группе ХОП в 1,5 раза чаще (44 (30%) против 28 (19%) соответственно). У 53 (36%) пациентов выявлено легкое уменьшение ОП (2 балла); $p > 0,05$. Среднетяжелое снижение ОП зафиксированы у 23 (15%): у 18 (12%) — с ХАП и у 5 (3%) — с ХОП соответственно; $p = 0,004$. МЕ баллов ОП для ХОП составила 3 балла, для ХАП — 2 балла ($p = 0,01$).

Таблица 3. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по ИМТ
Table 3. The distribution of patients with chronic pancreatitis by BMI

Значение ИМТ / BMI	ХАП, n=71 CAP, n=71	ХОП, n=77 COP, n=77
Норма (ИМТ 19-25 кг/м²) / Eutrophia (BMI 19-25 kg/m²)	44	38
Повышенное питание (ИМТ 25-30 кг/м²) / Overweight (BMI 25-29 kg/m²)	9	15
Легкая ТН (ИМТ 17,5-19 кг/м²) / Mild malnutrition (BMI 17,5-19 kg/m²)	9	8
Средняя ТН (ИМТ 15,5-17,5 кг/м²) / Moderate malnutrition (BMI 15,5-17,5 kg/m²)	2	3
Тяжелая ТН (≤15,5 кг/м²) / Severe malnutrition (BMI ≤15,5 kg/m²)	-	1
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-35 кг/м²) / Obesity I (BMI 30-35 kg/m²)	5	4
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-40 кг/м²) / Obesity II (BMI 35-40 kg/m²)	-	7
Ожирение 3 ст. (ИМТ ≥40 кг/м²) / Obesity III (BMI ≥40 kg/m²)	-	1

По толщине КЖСТ ХАП и ХОП существенно отличались ($p=0,000005$). МЕ КЖСТ в группе ХАП составила 10 мм (L — 10 мм, Н — 12 мм), в группе ХОП — 12 мм (L- 10 мм, Н — 13 мм). КЖСТ соответствовала нормальным значениям у 86 (58,5%) пациентов. КЖСТ, которая соответствовала легкой степени ТН, отмечена у 44 (30%), средней ТН — у 10 (6,8%), тяжелой ТН — у 7 (4,7%); $p > 0,05$.

По формуле вычисляли ОМП; $p > 0,05$. МЕ составила 21,8 (L — 20,2, Н — 22,5). Нормальные значения ОМП диагностированы у 54 (36,6%). Уменьшение ОМП легкой степени определялась у 63 (42,7%), средней степени — у 22 (14,7%), тяжелой степени — у 9 (6%).

При пальпации живота болезненность отмечена у 106 (71,6%) человек. Болезненность живота при пальпации у больных ХОП отмечалась в 1,5 раза чаще. У 52 (49%) пациентов отмечена болезненность в эпигастральной области, у 17 (16%) — в эпигастрии и левом подреберье, у 15 (14%) — в правом подреберье и эпигастрии и др.

У 39 (26,3%) пациентов с ХАП при пальпации выявлена гепатомегалия, спленомегалия — у 7 пациентов, что обусловлено наличием сопутствующей патологии со стороны печени.

Перкуторно свободная жидкость в брюшной полости определялась у 19 (12,8%) больных, из них: 17 пациентов с ХАП; $p=0,0002$.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование по утвержденному протоколу.

При оценке общего анализа крови анемия (снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л) была диагно-

стирована у 33 (22,3 %) пациентов с ХП. У пациентов с ХАП анемия встречалась 2 раза чаще ($p=0,005$), что может быть обусловлено хронической алкогольной интоксикацией с системными проявлениями, скудным питанием, наличием патологии со стороны печени.

При корреляционном анализе выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и окружностью плеча ($r=0,31$). В группе ХОП отмечены положительная взаимосвязь между ИМТ и количеством гемоглобина ($r=0,31$) и эритроцитов ($r=0,37$) соответственно.

Лимфопения обнаружена у 66 (44,6%) больных, что могло быть обусловлено развитием синдрома ТН, иммунодепрессией на фоне хронической алкогольной интоксикации.

С целью выявления нарушения процесса пищеварения проводилось копрологическое исследование. Неоформленный стул наблюдался у 109 (73,6%) пациентов. МЕ рН кала составила 6. Креаторея была диагностирована у 47 (31%). Умеренное или выраженное количество жирных кислот определялось у 18 (8,2%) пациентов. Стеаторея нейтральный жир — у 35 (23%), амилорея — у 50 (33%), непереваренная клетчатка — у 32 (21,6%), лейкоциты — у 26 (24%), йодофильная флора — у 110 (74,3%). Дрожжевые грибы при микроскопии выявлены у 17 (11,5%) больных. Однако по вышеуказанным показателям сравниваемые группы статистически не различались.

Активность панкреатических ферментов в группах отражена в таблице 4.

Таблица 4. Лабораторные показатели пациентов с хроническим панкреатитом
Table 4. Laboratory findings of patients with chronic pancreatitis

Показатели, референсные значения/ Laboratory tests, reference ranges	МЕ ХАП (CAP), n=71	МЕ ХОП (COP), n=77	p^*
Амилаза/Amylase (25-115 Ед/л)	100	115	0,9
Липаза/Lipase (13-45 Ед/л)	43	35,7	0,005
Общий белок/Total protein (65-85 г/л)	70	70	0,7
Альбумин/Albumen (33,3-57,1 г/л)	36	35	0,01
Диастаза мочи/Urine diastase (0-1000 Ед/л)	1250	526	0,005

Примечание/Note: * — использован критерий Манн-Уитни/Mann-Whitney U-test

Всем пациентам определяли уровень общего белка: гипопроотеинемия — у 17 (11,5%); $p > 0,05$. По данным исследований, гипопроотеинемия у пациентов с ХП и ЭН ПЖ является редкой находкой [22], что также совпадает с данными нашего исследования. А распространенность гипоальбуминемии у пациентов с ХП является более высокой. У пациентов с ЭН ПЖ гипоальбуминемия диагностируется у 39% пациентов, и без ЭН ПЖ — у 16% [22, 23, 24].

В нашем исследовании гипоальбуминемия определялась чаще, что, вероятно, обусловлено патологией печени. У 80 (54%) пациентов отмечена гипоальбуминемия.

Определение уровня ФЭ-1 проводилось всем пациентам ($p > 0,05$). У 47 (31,7%) пациентов установлена экзокринная недостаточность: легкой степени ($n=25$) и тяжелой степени ($n=22$).

В нашем исследовании у 101 (68,3%) больного отмечены нормальные значения ФЭ-1, что, возможно, связано с более коротким анамнезом ХП, так как для развития отчетливого снижения внешней секреции ПЖ, как правило, необходимо длительное время [25, 26]. Кроме того, определение ФЭ-1 является низкочувствительным тестом.

Всем пациентам проводилось УЗИ ОБП. Деформация желчного пузыря (ЖП) выявлена у 55 (37,2%) пациентов, полипы ЖП — у 5 (3,4%), конкременты в ЖП — у 17 (22%) с ХОП, билиарный сладж — у 24 (16,2%), отсутствовал ЖП — у 22 (29%).

Увеличение размеров головки ПЖ установлено у 66 (44,6%): 40 пациентов — с ХАП и у 22 пациента — с ХОП. Дилатация главного панкреатического протока (ГПП) выявлена 14 (9,5%) пациентов, конкременты в ГПП — у 5 (3,4%) пациентов. Кисты ПЖ визуализировались у 13 (8,8%) пациентов: в хвосте ПЖ — у 5, в головке — у 4, в головке и теле ПЖ — у 2, диффузные — у 2. Кальцинаты ПЖ диагности-

ровались у 18 (12,2%): диффузные — у 9, в головке ПЖ — у 9; $p > 0,05$.

При подозрении на очаговое поражение ПЖ было выполнено КТ брюшной полости с контрастированием 35 (23,6%) пациентам. В ходе исследования у 14 пациентов изменений не выявлено, кальцифицирующий ХП обнаружен у 8, кисты ПЖ — у 10, сочетание кист ПЖ и кальцинатов — у 3.

На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования определяли стадию ХП. За основу использовали классификацию ABC M. Buchler [27]. Распределение пациентов по стадиям ХП представлено на рисунке 2.

На основании вышеизложенных критериев определяли наличие ТН: легкая степень установлена у 108 (73%) пациентов, средняя степень — у 26 (17,6%), тяжелая степень — у 2 (1,4%) пациентов. Лишь у 12 (8%) пациентов отсутствовала ТН.

МЕ баллов ТН существенно отличались в группах. МЕ ТН в группе ХАП составила 16 баллов (L — 14 баллов, Н — 18 баллов), МЕ ТН в группе ХОП — 18 баллов (L — 16 баллов, Н — 19 баллов); $p=0,0007$. По данным других исследователей, сочетание абдоминальной боли и ТН представляет собой наиболее распространенный симптомокомплекс, который требует более длительного лечения и нередко госпитализации в сравнении с пациентами без ЭН ПЖ [28, 29]. В нашем исследовании сочетание болевого синдрома и ТН отмечено у 96, а сочетание болевого синдрома и ЭН ПЖ — у 34; $p > 0,05$.

С целью коррекции ТН в течение 10 недель пациенты с ХП получали комбинированную терапию и ВД ФЗТ.

Основанием для применения Эншура 2 явились Пан-Европейские рекомендации 2017 г., рассматривающие целесообразность назначения дополнительного перорального питания пациентам с ХП [16].

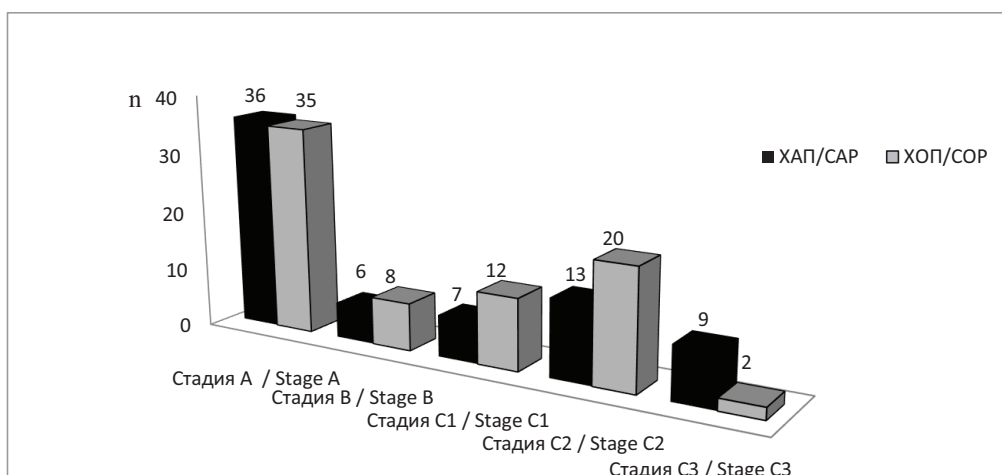


Рисунок 2. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по стадии заболевания (по M. Buchler, 2009 [27]).
Figure 2. The distribution of patients with chronic pancreatitis by stage of the disease (ad. to M. Buchler [27]).

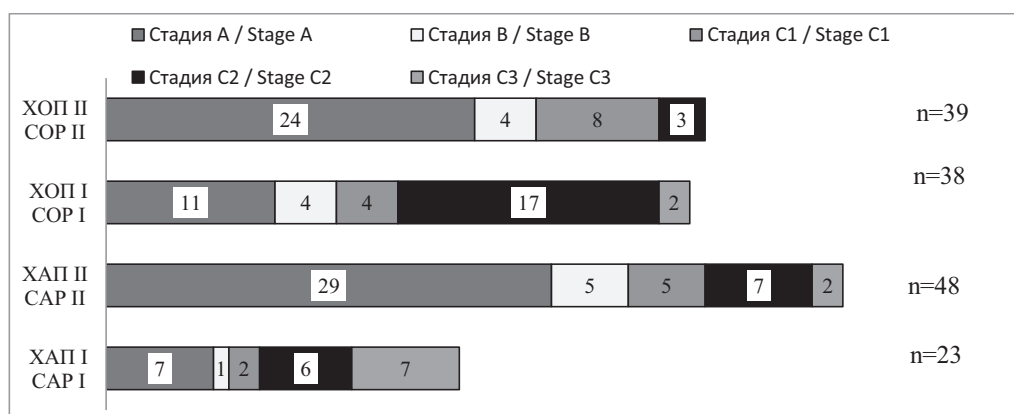


Рисунок 3. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по стадиям в группах (M. Buchler, 2009 [27])
Figure 3. The distribution of patients with chronic pancreatitis by stages in the study groups (M. Buchler, 2009 [27])

У большей части пациентов, получавших комбинированное питание, установлен ХП ст. А (рисунок 3). Пациенты с ХП ст. С преобладали в группах, получавших ВД ФЗТ, и имели выраженную функциональную недостаточность ПЖ.

На фоне проводимой терапии у пациентов с ХАП болевой синдром купировался быстрее ($p=0,00003$): в группе ХАП — в течение 2 суток, а у пациентов с ХОП — 4 суток. Однако при проведении внутригруппового анализа, используя критерий Краскела-Уоллиса, различие в длительности болевого синдрома отмечено лишь между пациентами ХАП на комбинированной терапии и пациентами ХОП, получавших ВД ФЗТ. ME купирования болевого синдрома в ХАП (II) составила 1 койко-день, а ХОП (I) — 4 койко-дня; $p=0,002$. Кроме того, отмечены различия по данному показателю между пациентами ХАП (II) и ХОП (II), получавших комбинированную терапию: 1 и 4 койко-дня соответственно; $p=0,002$.

В нашем исследовании получено менее выраженное снижение болевого синдрома у пациентов с ХП, что, возможно, обусловлено более низким содержанием витаминов и минералов в сипинговом питании. Представляется, что использование дополнительного орального питания оправдано у лиц с алкогольным генезом заболевания и, возможно, более выраженным гиповитаминозом в сравнении с пациентами с ХОП.

Кроме того, отмечено влияние на астенический синдром, который сохранялся наиболее длительно ($p=0,026$) по сравнению с другими проявлениями, и полностью был купирован лишь на амбулаторном этапе (3-6 недель терапии).

При проведении внутригруппового анализа были отмечены различия сроков купирования астении в следующих группах:

- в группах ХАП (I) и ХОП (II) ($p=0,04$);
- в группах ХАП (II) и ХОП (II) ($p=0,004$), что обусловлено выраженностью ЭН ПЖ у пациентов

с ХОП. Назначение адекватной ФЗТ позволило уменьшить клинические проявления, длительность астенического синдрома.

Следует подчеркнуть, пациенты с ХОП имели более высокую приверженность к лечебным рекомендациям. Группы ХАП (II) и ХОП (II) по тяжести ХП сопоставимы. Однако больные ХАП имели сопутствующую патологию печени, которая оказывала влияние на клиническое течение, что требовало удлинения сроков терапии.

Диспепсические явления (тошнота и рвота) были купированы в течение первых трех суток.

Анализируя антропометрические показатели, установлено отсутствие изменения ИМТ на фоне проведенной терапии, что, по-видимому, обусловлено недостаточным сроком лечения, а также низкой чувствительностью данного показателя.

Основные антропометрические показатели представлены в таблице 5. Получена динамика ОМП, которую можно использовать в качестве раннего антропометрического критерия ТН.

Динамика лабораторных тестов представлена в таблице 6.

При оценке динамики лабораторных данных среди пациентов с ХАП (II) количество пациентов с лимфопенией снизилось с 45% до 34% ($p=0,003$). Увеличение числа лимфоцитов в группе ХАП, вероятно, связано с положительным влиянием режима, включающего полноценное сбалансированное питание, применение фармаконутриентов, отказом от употребления алкоголя.

Амилаземия к окончанию стационарного этапа лечения сохранялась у 23 (15,5%) пациентов (против 40 (27%)). При поступлении в стационар повышенная активность липазы выявлялась у 52 (35%) больных, к моменту выписки — у 25 (17%).

На фоне терапии снизилось количество пациентов с гипоальбуминемией в 2 раза ($p=0,000000$): с 80 (54%) до 38 (26%).

На фоне проведенной терапии диастазурия к выписке сохранялась лишь у 13 (8%) пациентов (против 69 (46%)).
Во всех группах отмечено улучшение экзокринной функции ПЖ по уровню ФЭ-1 на фоне терапии.
Наиболее истощенные пациенты относились к группе ХАП. Через 10 недель терапии ТН сред-

ней степени выявлялась лишь у 13 (9%) пациентов, а легкой степени — у 120 (81%). У 15 (10%) больных ТС соответствовал нормальным значениям (таблица 7). У пациентов с ХАП наиболее эффективной схемой коррекции ТН оказалась комбинированная терапия, у пациентов с ХОП — ВД ФЗТ.

Таблица 5. Антропометрические показатели пациентов с хроническим панкреатитом до и после лечения
Table 5. Anthropometric parameters of patients with chronic pancreatitis before and after treatment

Показатель	ХАП I / САР I			ХАП II / САР II			ХОП I / СОР I			ХОП II / СОР II		
	МЕ I	МЕ II	p (I)	МЕ I	МЕ II	p (II)	МЕ I	МЕ II	p (III)	МЕ I	МЕ II	p (IV)
ОП муж., см	25	25	0,06	25	25	0,04	25	25	0,59	25,5	25,5	>0,05
ОП жен., см	24,5	25	>0,05	24,5	25	>0,05	26	26	0,23	26	26	0,06
ТКСТ, муж., мм	40	40	0,04	40	40	>0,05	40	40	0,46	40	40	0,17
ТКСТ, жен., мм	43	43	>0,05	42,5	42,5	0,71	42,5	43	0,06	43	43,2	0,1
ОМП, муж., см	21,8	24,8	0,14	21,8	24,8	0,000001	21,5	24,5	0,08	21,8	24,8	0,006
ОМП, жен., см	19,2	20,2	0,04	20,5	21	0,005	21,8	21,9	0,007	21,6	21,8	0,0003
ТС, муж., балл	47	48	0,007	46	48	0,0001	46	47	0,33	48	49	0,02
ТС, жен., балл	46	48	0,1	45	46	0,02	48	49	0,001	49	49	0,21
ТС общ., балл	47	48	0,002	46	47	0,000008	48	48,5	0,004	48,5	49	0,01

Примечание/Note: МЕ I — медиана до лечения, МЕ II — медиана после лечения/ME I — median before treatment, ME II — median after treatment

Таблица 6. Динамика лабораторных тестов больных хроническим панкреатитом после лечения
Table 6. Change laboratory analysis of patients with chronic pancreatitis before and after treatment

Показатель	ХАП I / САР I			ХАП II / САР I			ХОП I / СОР II			ХОП II / СОР II		
	МЕ I	МЕ II	p (I)	МЕ I	МЕ II	p (II)	МЕ I	МЕ II	p (III)	МЕ I	МЕ II	p (IV)
Лимфоциты, Lymphocytes, 1,8-3*10 ⁹ /л	2	2	0,17	4,95	2,255	0,002	2	2,1	0,2	2	2	0,46
Амилаза, Amylase, 25-115 Ед/л	95	71	0,07	405	412	0,08	410	404	0,3	415	410	0,09
Липаза, Lipase, 0-35 Ед/л	44,6	36,4	0,009	42,5	30,5	0,000000	35	29	0,006	37	33	0,000019
Общий белок, Total protein, 65-85 г/л	69	72	0,02	71	73	0,09	71	73	0,02	71	71	0,09
Альбумин, Albumen 33,3-57,1 г/л	35	37	0,002	34,45	35	0,0002	36,55	40	0,0002	35	37,2	0,03
Диастаза, Urine diastase 0-1000 Ед/л	4342	463	0,0007	4157	381	0,000000	460,5	284,5	0,0003	589	325	0,000018
Фекальная эластаза -1, faecal elastase, > 200 мкг/г)	490	300	0,03	284	315,5	0,0002	428,5	303	0,0004	400	400	0,15

Примечание/Note: МЕ I — медиана до лечения, МЕ II — медиана после лечения/ME I — median before treatment, ME II — median after treatment

Таблица 7. Трофологическая недостаточность у пациентов с хроническим панкреатитом до и после терапии
Table 7. Malnutrition in patients with chronic pancreatitis before and after treatment

Трофологическая недостаточность/ Malnutrition	ХАП I / СОР I, n=23		ХАП II / СОР II, n=48		ХОП I / СОР II, n=38		ХОП II / СОР II, n=39	
	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After
Отсутствует/Eutrophia	1	1	4	5	3	5	4	4
ТН легкой степени/Mild	16	22	28	36	31	29	33	33
ТН средней степени/Moderate	6	-	14	7	4	4	2	2
ТН тяжелой степени/Severe	-	-	2	-	-	-	-	-

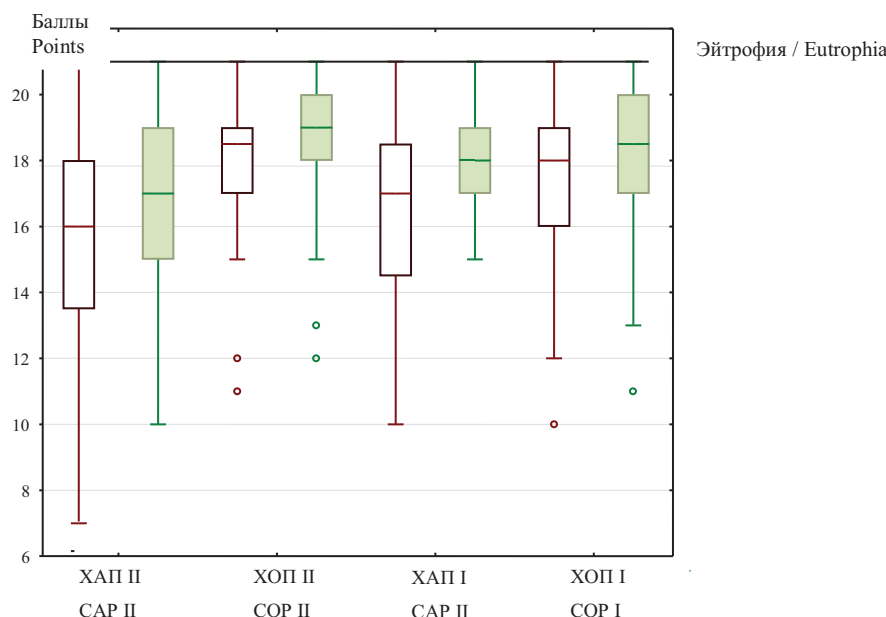


Рисунок 4. Изменение трофологического статуса пациентов с хроническим панкреатитом на фоне назначения различных схем лечения

Примечание: белый цвет — значения до лечения, серый цвет — значения после терапии, * — выбросы, I — высокодозовая терапия, II — комбинированная терапия

Figure 4. Change of the trophological status of patients with chronic pancreatitis after treatment.

Notes: white color — the values before treatment, gray color — the values after treatment, * — outlying case. I — high-dose pancreatic enzyme replacement therapy, II — combination therapy

Закключение

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено, что ХАП преимущественно болеют мужчины трудоспособного возраста ($46,3 \pm 11,2$ г.), а ХОП — женщины старшего возраста ($56,8 \pm 13$ лет).

Болевой синдром — самый распространенный у пациентов с ХП (71,6%), чаще встречался у пациентов с ХОП, у 28,4% пациентов отмечена безболевая форма ХП, преобладала в группе ХАП. Женщины чаще предъявляли жалобы на боли. Астенический синдром выявлялся у 62%, диспепсический синдром (38%).

Этиология ХП влияет на длительность астенического синдрома: у больных с ХП алкогольной этиологии астения купировалась медленнее.

ТН является распространенным симптомокомплексом среди больных ХП (92%). Преобладали пациенты с ТН легкой степени. Этиология ХП не влияет на ТС. Ожирение в 2 раза чаще встречалось у пациентов с ХОП, однако ТН в равной степени встречалась в обеих группах.

Использование ИМТ для оценки ТН неинформативно. Из антропометрических показателей вычисление ОМП целесообразно использовать для характеристики динамики ТС.

Уровень гемоглобина крови может являться косвенным маркером ТН.

Обе схемы эффекты для коррекции ТН (рисунок 4). Сипинговое питание в комбинации с индивидуально подобранной ферментозаместительной терапией эффективно и безопасно может применяться у больных ХП, имеющих ТН, без ЭН ПЖ. ВД ФЗТ (120000 ЕД/сут) рекомендуется больным с ЭН ПЖ, имеющих среднетяжелую и тяжелую степень ТН. Лечение должно быть длительным (10 недель и более в зависимости от данных клинической картины и лабораторных тестов).

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R. et al. Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN consensus statement. Clin. Nutr. 2015; 34: 335-340.
2. Tinju J., Reshmi S., Rajesh G. et al. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in south Indian patients with chronic pancreatitis. Trop. Gastroenterol. 2010; 31: 285-290.
3. Regunath H., Shivakumar B.M., Kurien A. et al. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. Indian J. Gastroenterol. 2011; 30: 78-83.

4. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A. et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 219-228.
5. Gubergrits N., Malecka Panas E., Lehman G.A. et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 1152-1161.
6. Sikkens E.C., Cahen D.L., van Eijck C. et al. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol.* 2012; 12: 71-73.
7. Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J. et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 340-349.
8. Schindler K., Pernicka E., Laviano A. et al. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patient's findings from the 2007-2008 cross-sectional Nutrition Day survey. *Clin. Nutr.* 2010; 29(5): 552-559.
9. Gianotti L., Meier R., Lobo D.N. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 428-435.
10. Ratzu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J. Hepatol.* 2010; 53: 372-384.
11. Луфт В.М., Костюченко А.Л. Клиническое питание в интенсивной медицине. СПб. 2002; 173 с. Luft V.M., Kostyuchenko A.L. Clinical nutrition in intensive medicine. SPb. 2002; 173 p. [in Russian].
12. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Купирование боли при хроническом панкреатите препаратами панкреатина. *Фарматека.* 2007(6): 54-59. Kazyulin A.N., Kucheryavyy YU.A. Relief of pain in chronic pancreatitis with pancreatin preparations. *Farmateka.* 2007; 6: 54-59 [in Russian].
13. di Mjla F., di Sebastiano P. Pain mechanisms in chronic pancreatitis. *The Pancreas.* 2008: 454-458.
14. Demir I.E., Tieftrunk E., Maak M. et al. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(2): 151-60.
15. Holst M., Schou-Olesen S., Kohler M. et al. Nutritional assessment in ambulatory patients with chronic pancreatitis. *Clin. Nutr. Suppl.* 2013; 32: 47.
16. Lohr M.J., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *U. E. Gastroenterol. J.* 2017; 5: 153-199.
17. Loh K.W., Vriens M.R., Gerritsen A. et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth. J. Med.* 2012; 70: 365-69.
18. Губергриц Н.Б. Трофлогическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы: клиника и диагностика. *Сучасна гастроентерологія.* 2008; 1: 16-28.
19. Rasmussen H.H., Irtun D., Olesen S.S. et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7267-7275.
20. Sierzega M., Niekowal B., Kulig G., Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205: 52-59.
21. Маев И.В., Казюлин А.Н., Баранская Е.К. и соавт. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита. *Фарматека.* 2011; 12: 38-45. Maev I.V., Kazyulin A.N., Baranskaya E.K. et al. Eating disorders as a causal factor in the development and exacerbation of pancreatitis. *Farmateka.* 2011; 12: 38-45. [in Russian].
22. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Regueira M. et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012; 12: 305-310.
23. Girish B.N., Rajesh G., Vaidyanathan K., Balakrishnan V. Fecal elastase1 and acid steatocrit estimation in chronic pancreatitis. *Indian J. Gastroenterol.* 2009; 28. — P. 201-252.
24. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В., Сайдуллаева М.Г. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2012; 7: 10-16. Kucheryavyy YU.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V., Sajdullaeva M.G. Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and the development of pancreatic insufficiency. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012; 7: 10-16 [in Russian].
25. Беляева Н.В. Ефективність мультинутриєнтних функціональних комплексів Grinization при хронічному біліарному панкреатиті у хворих з ожирінням. *Сучасна гастроентерологія.* 2009; 1(9): 21-33.
26. Beger H.G. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. Blackwell Publishing. 2008; 1006 p.
27. Buchler M., Martignoni M., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinic classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 93-101.
28. Sandhu B.S., Sistrun S.N., Naniwadekar A. et al. Good nutrition, as measured by Munutritionindex, in chronic pancreatitis patients improves clinical outcome. *Gastroenterology.* 2010; 138 p.
29. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Тер. архив.* 2016; 2: 81-89. Maev I.V., Kucheryavyy YU.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. The nutritional status of patients with chronic pancreatitis. *Ter. archive.* 2016; 2: 81-89. [in Russian]

