

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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: 10.20514/2226-6704-2019-2



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

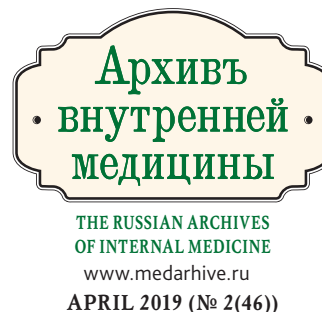
Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky 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: 10.20514/2226-6704-2019-2

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- М.В. Горбунова, С.А. Бабак,
А.Г. Малявин*
Рациональная антигипертензивная терапия
пациентов с обструктивным апноэ сна 85

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Е.В. Резник, И.Г. Никитин*
Кардиоренальный синдром у больных
с сердечной недостаточностью как этап
кардиоренального континуума (часть 2):
прогностическое значение, профилактика
и лечение 93

- Н.Т. Ватулин, А.Н. Шевелёв,
И.Н. Кравченко*
Роль альдостерона в развитии фибрилляции
предсердий: современный взгляд на
проблему 107

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Д.А. Вишняк, М.А. Попова*
Динамика параметров функции внешнего
дыхания и развитие коронарных катастроф
у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких на Севере 117

- А.С. Кузярова, М.З. Гасанов,
М.М. Батюшин, О.В. Голубева*
Молекулярные основы мышечного истощения:
роль миостатина и протеинкиназы β
в прогрессировании белково-энергетической
недостаточности у пациентов на гемодиализе 126

- О.А. Трактирская, Т.В. Адашева,
А.Н. Бойко, Е.В. Попова*
Состояние сердечно-сосудистой системы
у больных с ремиттирующим течением
рассеянного склероза 133

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

- Е.Н. Скрябина, Н.А. Магдеева,
И.С. Бадургов*
Ретроперитонеальный фиброз (болезнь
Ормонда). Клиническое наблюдение 140

- А.А. Якушев, И.Г. Федоров, Л.Ю. Ильченко,
С.С. Шмыкова, С.А. Раутбард, С.Ю. Орлов,
И.Г. Никитин, А.В. Саликов*
Сепсис — грозное осложнение аутоиммунных
заболеваний у гастроэнтерологического
пациента 145

- Л.М. Фархутдинова*
Пангипопитуитаризм у взрослых: современные
представления и разбор клинического случая 152

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

LECTURE

M.V. Gorbunova, S.L. Babak,

A.G. Malyavin

Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea 85

REVIEW ARTICLES

E.V. Reznik, I.G. Nikitin

Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment 93

N.T. Vatutin, A.N. Shevelok,

I.N. Kravchenko

The role of aldosterone in the development of atrial fibrillation: modern understanding of problem 107

ORIGINAL ARTICLE

D.A. Vishnyak, M.A. Popova

Dynamics of characteristics of respiratory function for the development of coronary heart disease in patients with chronic obstructive lung disease 117

A.S. Kuzyarova, M.Z. Gasanov,

M.M. Batyushin, O.V. Golubeva

Molecular bases of muscular definition: the role of myostatin and protein kinase β in progression of protein-energy waste in patients on hemodialysis 126

O.A. Traktirskaya, T.V. Adasheva,

A.N. Boyko, E.V. Popova

The condition of the cardiovascular system in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 133

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

E.N. Skryabina, N.A. Magdeeva,

I.S. Badurgov

Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease). Clinical case 140

A.A. Yakushev, I.G. Fedorov, L.Yu. Ilchenko,

S.S. Shmycova, S.A. Rautbar, S.U. Orlov,

I.G. Nikitin, A.V. Salicov

Sepsis like a severe complication of autoimmune liver disease in gastroenterological patients 145

L.M. Farkhutdinova

Panhypopituitarism in adults: modern views and case analysis 152

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

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

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

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

М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, А.Г. МалявинФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, A.G. MalyavinMoscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Department of phthysiology and pulmonology, Moscow, Russia

RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Резюме

Взаимосвязь между обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией не вызывает сомнения. В многочисленных исследованиях было установлено, что обструктивное апноэ сна являлось независимым предиктором развития резистентной артериальной гипертензии, причём степень тяжести апноэ напрямую коррелировала с выраженностью резистентной артериальной гипертензии с исключением влияния таких конфаундеров, как возраст, ожирение, пол. **Целью** настоящей публикации является изложение новой стратегии и современных подходов медикаментозной и немедикаментозной терапии резистентной артериальной гипертензии пациентов с обструктивным апноэ сна с возможностью их выполнения в реальной клинической практике. **Заключение.** В настоящее время для практикующего специалиста терапия пациента с обструктивным апноэ сна и резистентной артериальной гипертензией представляет серьёзную клиническую проблему. Новая рациональная терапевтическая стратегия лечения таких пациентов включает комбинированную трёхкомпонентную лекарственную и немедикаментозную терапию методом постоянного положительного воздухоносного давления (CPAP-терапия). Разумная длительность CPAP-терапии должна превышать 12 недель. Предлагаемая тактика лечения пациентов с обструктивным апноэ сна и резистентной артериальной гипертензией имеет самую высокую эффективность достижения целых уровней АД и достоверно снижает риски фатальных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, обструктивное апноэ сна, резистентная артериальная гипертензия, CPAP-терапия

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 85-92. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92

Abstract

Background. The relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and hypertension (AH) is well known. In numerous studies it was found that obstructive sleep apnea was an independent predictor of the development of resistant AH (RAH), and the severity of apnea was directly correlated with the severity of RAH with the exception of the such confounders as age, obesity, sex. **The purpose of this publication** is to present a new strategy and modern approaches of drug and non-drug therapy of resistant hypertension in patients with OAS with the possibility of their implementation in real clinical practice. **Conclusion.** Currently, for a practitioner, the therapy of the patient with OSA and RAH is a serious clinical problem. A new rational therapeutic strategy for the treatment of such patients includes a combination of three-component drug therapy and non-drug continuous positive air pressure therapy (CPAP therapy). A reasonable duration of CPAP therapy should exceed 12 weeks. The proposed strategy for the treatment of patients with OAS+RAH has the highest efficiency of achieving blood pressure levels and significantly reduces the risks of fatal cardiovascular events.

Keywords: antihypertensive therapy, obstructive sleep apnea, resistant hypertension, CPAP therapy

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Malyavin A.G. RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 85-92. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АК — антагонисты кальция, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОДН — острая дыхательная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СНС — симпатическая нервная система

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

Введение

На сегодняшний день существует клиническое определение обструктивного апноэ сна (ОАС), достигнутое путём консенсуса специалистов в области пульмонологии, кардиологии, медицины сна. Обструктивное апноэ сна (ОАС) является гетерогенным парасомническим (сопровождающим сон) заболеванием, характеризующимся глоточными коллапсами (дыхательными паузами более 10 сек) в период сна с сохранёнными респираторными усилиями, частыми ночными десатурациями (падением насыщения артериальной крови кислородом), и наличием

дневных проявлений (избыточная сонливость, артериальная гипертензия, сердечные аритмии, инсулин резистентность, метаболические нарушения) варьирующих во времени и интенсивности, связанных с тяжестью заболевания (рис. 1) [1]. Тяжесть заболевания описывается суммарным числом событий узоusti (гипопноэ) и окклюзии (апноэ) глотки к 1 часу регистрации сна (индекс апноэ-гипопноэ — ИАГ). ИАГ свыше 5 соб./час соответствует началу болезни. ИАГ от 5 до 15 соб./час соответствует лёгкому течению заболевания, ИАГ от 15 до 30 соб./час — среднетяжёлому течению, а ИАГ свыше 30 соб./час — тяжёлому течению заболевания [2].

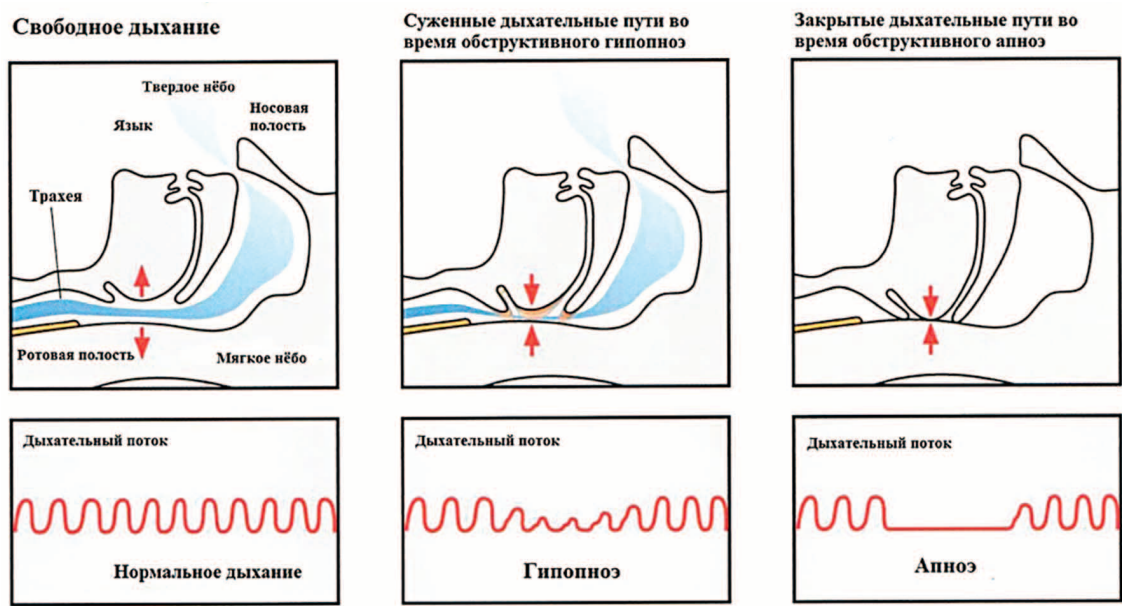


Рисунок 1. Механизм развития апноэ-гипопноэ в период сна при снижении мышечного тонуса ротоглотки в период сна (адаптировано из Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. Circulation. 2003; 107:1671–8).

Figure 1. The mechanism of development of apnea-hypopnea during sleep with a decrease in muscle tone and oropharynx during sleep (adapted from Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. Circulation. 2003; 107: 1671–8)



Рисунок 2. Основные клинические состояния, ассоциированные с развитием РАГ (адаптировано из Pedrosa R.P. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011 Nov; 58 (5):811–7)

Figure 2. Basic clinical conditions associated with the development of RAH (adapted from Pedrosa R.P. et al. Hypertension. 2011 Nov; 58 (5): 811–7)

Взаимосвязь между ОАС, факторами риска сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями и самими сосудистыми заболеваниями была описана в крупных проспективных клинических исследованиях [3, 4]. Более того, обнаружено, что апноэ сна является независимым предиктором развития артериальной гипертензии (АГ), при этом степень тяжести АГ коррелировала с уровнем АД с поправкой на возраст, ожирение, пол [5]. В работе Logan et al. (2001) у пациентов с ожирением и апноэ впервые было верифицировано формирование резистентной артериальной гипертензии (РАГ). В настоящее время ОАС считается наиболее частой причиной развития резистентной артериальной гипертензии (РАГ), при которой изменение образа жизни и рациональная комбинированная терапия с применением адекватных доз не менее трёх антигипертензивных препаратов, включая диуретик, не приводит к достижению целевого уровня АД [6, 7].

По данным современных рандомизированных клинических исследований (РКИ) процент пациентов ОАС среди всех больных РАГ достигает 64% (рис. 2) [8].

1. Механизмы формирования РАГ у пациентов ОАС

Установлено, что фрагментация сна в результате частых ночных пробуждений пациентов ОАС активно

влияет на АД посредством активации симпатoadrenal-ной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и в целом нейрогуморальной регуляции [9].

Гипоксемические стимулы, гиперкапнические реакции, циклы гипоксемии/реоксигенации, провоцируемые эпизодами апноэ, достоверно повышают активность симпатической нервной системы (СНС). Хроническая стимуляция СНС напрямую связана с развитием и утяжелением АГ у пациентов ОАС, формируя устойчивость к антигипертензивной терапии [10-12].

Основными патогенетическими звеньями дисбаланса СНС у пациентов ОАС считают:

1. Падение ударного объёма сердца при явлениях апноэ, из-за повышения отрицательного внутригрудного давления. Результатом является активация синокаротидной зоны, что активирует сосудодвигательный центр и увеличивает симпатические импульсы. В результате происходит повреждение барорефлекторной зоны, в том числе и от воздействия циклов «гипоксия/реоксигенация». Снижение чувствительности барорефлекса к гипотензии является наиболее частым феноменом, наблюдаемым у пациентов ОАС, эффективно устраняемым при проведении терапии с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) (от английского Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) [13, 14];

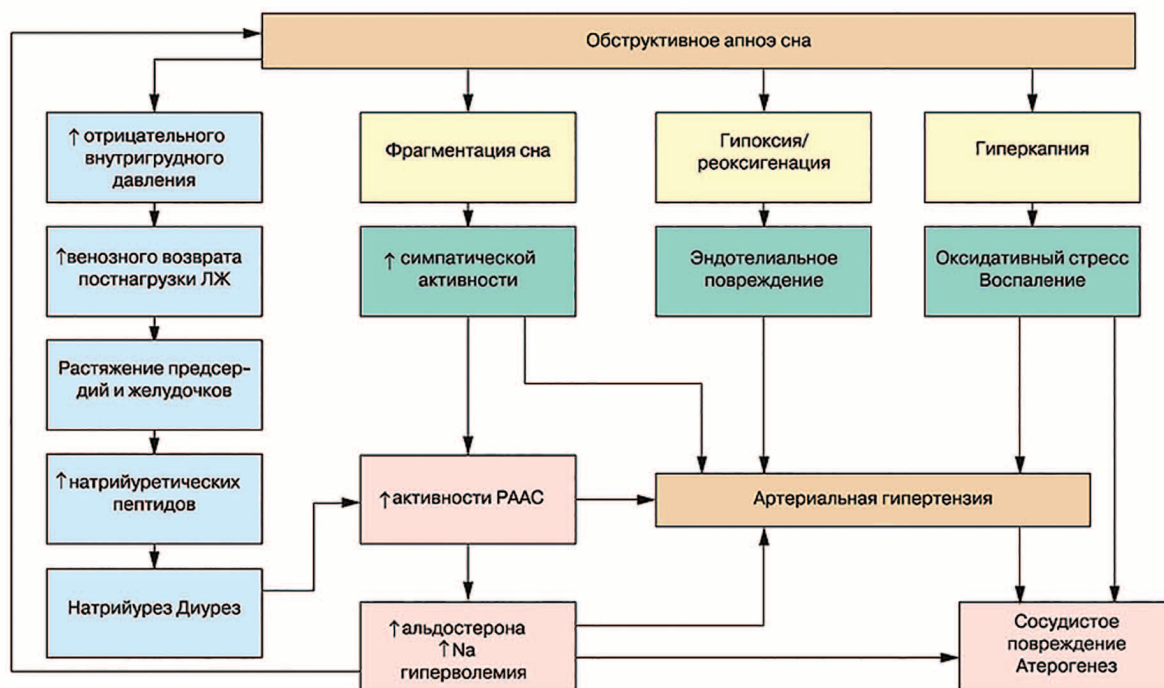


Рисунок 3. Схема основных патогенетических звеньев развития РАГ у пациентов ОАС. (адаптировано из Малявин А.Г., Бабак С.А., Адашева Т.В. и др., Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). Терапия. 2018;1(19):4-42)

Figure 3. Diagram of the main pathogenetic links of development of RAH in patients with OSA. (Adapted from Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al., Diagnostics and Management of Patients with Resistant Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea (Clinical Recommendations). Therapy. 2018; 1 (19): 4-42)

2. **Гипоксия и гиперкапния**, стимулирующие продолговатый мозг и периферические хеморецепторы аорты и синокаротидной зоны. Активация хеморецепторов возбуждает сосудодвигательный центр, что в свою очередь повышает симпатическую и снижает парасимпатическую активность (результат: повышение АД и ЧСС). Установлено, что именно активность хеморецепторов имеет ключевое значение в развитии системной гипертензии у пациентов ОАС [15].
3. **Прекращение растяжения лёгочных рецепторов** на вдохе и как следствие ингибирование центральной симпатической активности (пульмональный барорефлекс);
4. **Микропробуждения с корковой активацией (фрагментация сна)** и результирующее повышение симпатической активности и снижение тонуса блуждающего нерва;
5. **Вибрационное воздействие от регулярного храпа** приводит к прямому повреждению сонных артерий и нарушает барорефлекторную функцию и хеморецепторную стимуляцию, что способствует нарушениям структуры и ускоряет атеросклеротическое поражение сосудов [16].

Во время глоточных коллапсов происходит активация РААС. В результате у пациентов ОАС наблюдается гипернатриемия и задержка жидкости, чаще в боковых глоточных сегментах (парафарингеальных), усиливая тяжесть апноэ и возбуждая РААС. Оценка роли ангиотензина II и альдостерона у пациентов ОАС+АГ проведённая в метаанализе Jin Z.N., Wei Y.X. (2016) года установила прямое влияние ОАС

на систему РААС с формированием лекарственной устойчивости посредством активации нейрогуморальных систем. Более того, уровень ренина в группе пациентов ОАС значимо не отличался от нормальных значений, в то время как уровень альдостерона коррелировал как с тяжестью апноэ, так и с выраженностью лекарственной резистентности [14]. Повторяющиеся циклы «гипоксия/реоксигенация» при ОАС аналогичны «ишемии/реперфузии» при коронарной недостаточности по способности стимулировать образование активных форм кислорода (ROS — reactive oxygen species) и вызывать процессы оксидативного повреждения (рис. 4) [17]. Кроме того, гипоксия активирует ядерные транскрипционные факторы, включая ядерный фактор κB (NF- κB), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-8 (IL-8). Именно им принадлежит ведущая роль в развитии эндотелиального повреждения, хронического воспаления в сосуде. Гипоксические стимулы стимулируют выработку эндотелина, его циклические изменения при повторяющейся (интермиттирующей) гипоксии в ночные часы. Очевидно, что у пациентов ОАС+РАГ при активации оксидативного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции ускоряются процессы сосудистого повреждения с повышением жёсткости сосудистой стенки, ранним развитием атеросклероза, что существенно увеличивает риск кардиоваскулярных событий [18].

2. Диагностика РАГ у пациентов ОАС

Артериальная гипертензия у пациентов с ОАС имеет ряд клинко-функциональных особенностей, которые выявляются при сборе анамнеза, а также офисном и суточном мониторинге артериального давления:

1. высокая частота изолированной диастолической АГ;
2. высокая вариабельность АД со снижением вариабельности сердечного ритма;
3. изменение суточного профиля АД с увеличением числа пациентов категории «non-dippers» и «night-peakers».

На примере записи СМАД одного из наших пациентов ОАС+РАГ хорошо прослеживается повышение артериального давления в ранние утренние часы (рис. 5). Подобные результаты СМАД диктуют практикующему специалисту необходимость проведения мероприятий по выявлению причин изменения АД в ранние утренние часы, которые возможно уложить в два основных правила:

1. При обследовании всех пациентов РАГ необходимо использовать анкетные опросники с высокой чувствительностью предсказания ОАС (STOP BANG, NoSAS, ESS)
2. При обнаружении клинических маркеров ОАС необходимо выполнить аппаратную верификацию апноэ методом полиграфии или полисомнографии.

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ГИПОКСЕМИЯ

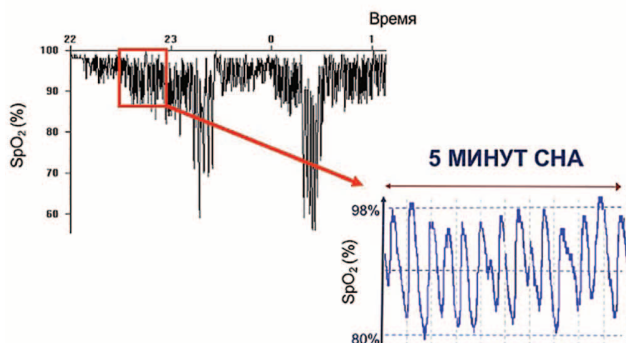


Рисунок 4. Пример циклической десатурации (быстрого изменения SpO_2) у пациента ОАС тяжёлого течения. За короткий промежуток времени (5 минут) происходят резкие падения сатурации (80%) с быстрым возвратом показателя SpO_2 к нормальной величине (собственные данные)
Figure 4. An example of cyclic desaturation (rapid SpO_2 change) in a patient with severe OSA. For a short period of time (5 minutes), a sharp drop in saturation (80%) occurs with a rapid return of the SpO_2 indicator to a normal value (own data)

ПРОФИЛЬ СУТОЧНОГО АД У ПАЦИЕНТА ОАС

Отсутствует снижение средних ночных цифр АД давления

Резкое повышение АД в ранние утренние часы (возможен криз)

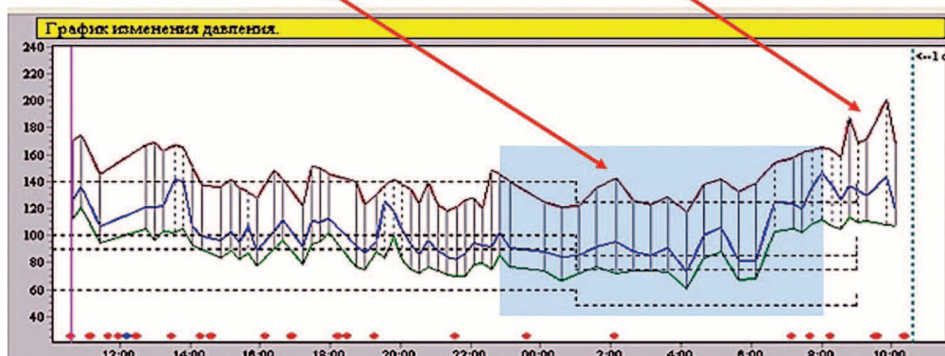


Рисунок 5.

Пример повышения артериального давления в ранние утренние часы у пациента ОАС+РАГ при выполнении СМАД (собственные данные)

Figure 5. An example of an increase in blood pressure in the early morning hours in a patient with OSA + RAH when performing MBP (own data)

ШКАЛА ПРЕДИКТОР «STOP-BANG»

- **S** – snores loudly – **громкий храп**
- **T** – daytime tiredness – **дневная усталость**
- **O** – observed obstruction (apnea) – **наблюдаемые паузы**
- **P** – high blood pressure – **повышение АД**

- **B** – BMI > 35 кг/м²
- **A** – Age > 50 лет
- **N** – Neck > 40 см
- **G** – Gender = **Мужчина**

Наличие ≥2 признаков STOP и ≥3 признаков BANG говорит о высоком риске апноэ сна.

Диагностическая выявляемость апноэ среднетяжелого течения 93%, тяжелого 100%

Рисунок 6. Шкала-предиктор STOP-BANG для предсказания ОАС (адаптировано из Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-BANG questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. Chest. 2016 Mar; 149 (3):631-638)

Figure 6. Predictive scale STOP-BANG for predicting OSA (adapted from Chung F., Abdullah HR, Liao P. STOP-Band questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. Chest. 2016 Mar; 149 (3): 631-638)

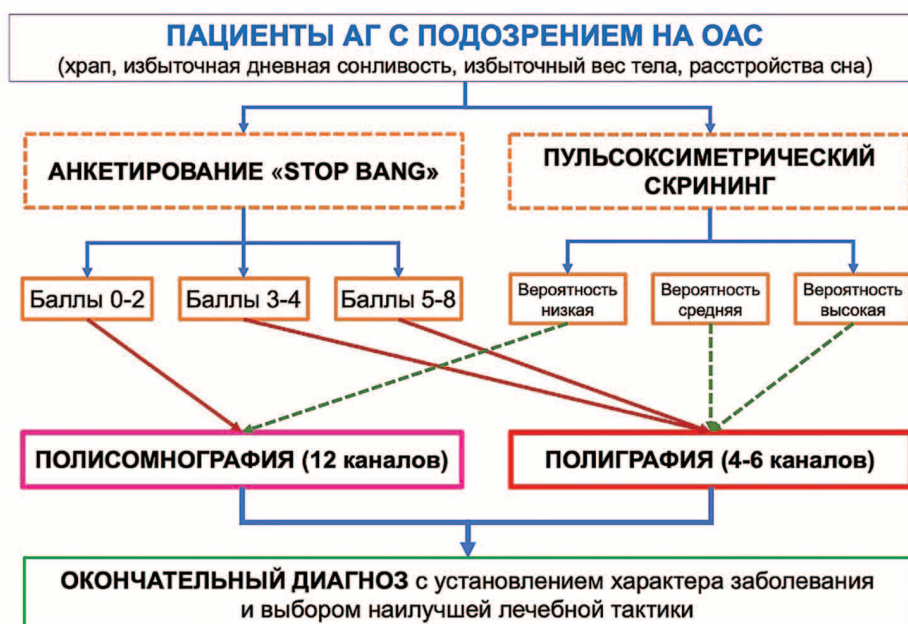


Рисунок 7. Алгоритм диагностики ОАС у пациентов РАГ (адаптировано из Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В. и др. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). Терапия. 2018;1(19):4-42)

Figure 7. Algorithm for the diagnosis of OSA in patients with RAH (Adapted from Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al. Diagnostics and Management of Patients with Resistant Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea (Clinical Recommendations). Therapy. 2018; 1 (19): 4-42)

Наиболее разумной и валидизированной шкалой-предиктором для использования врачами общей практики является «STOP-BANG» (рис. 6) [19]. Фактически, использование данной шкалы исключает возможность ошибки при субъективной оценке врачом маркеров ОАС.

При высоком риске ОАС по результатам интервьюирования пациента целесообразно провести ночное полиграфическое исследование. Современные диагностические системы позволяют проводить респираторное мониторирование амбулаторно, в привычных для пациента условиях, не нарушая его сонный процесс (рис. 7).

3. Терапевтическая стратегия лечения РАГ у пациентов с ОАС

Современная лечебная тактика в отношении пациентов РАГ с диагностированным ОАС обязательно включает комплекс мер лекарственного и немедикаментозного характера:

1. изменение образа жизни (снижение массы тела, низко солевая диета, ограничение алкоголя, аэробные физические нагрузки);
2. антигипертензивная терапия (АГТ);
3. немедикаментозные методы лечения, направленные на восстановление проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) (позиционное лечение, хирургические пособия, внутриротовые аппликаторы, CPAP-терапия)

3.1. РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ (АГТ)

Принципы рациональной и разумной терапии РАГ у пациентов ОАС исходят из основных патогенетических механизмов развития гипертензии и клинико-функциональных характеристик собственно апноэ сна [20]:

1. использовать препараты с максимальной длительностью антигипертензивного эффекта для контроля АД в ночные часы;
2. придерживаться принципов хронотерапии со смещением приёма препаратов на вечернее время для улучшения контроля АД у пациентов с патологическим суточным профилем АД (non-dippers, night-peakers);
3. дополнительно назначать препараты короткой и средней длительности действия перед сном для предупреждения ночных подъёмов АД;
4. в качестве контроля эффекта антигипертензивной терапии необходимо использовать СМАД для оценки степени снижения АД в ночное время;
5. использовать фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов для улучшения приверженности к терапии.

β-адреноблокаторы

Несмотря на отсутствие исчерпывающих данных об использовании β-адреноблокаторов при РАГ, ассоциированной с ОАС, назначение этого класса препаратов в комбинированных схемах оправдано, исходя из их влияния на патогенетические механизмы АГ при ОАС (ингибирование симпатической активности и нормализация контроля автономной нервной системы). Атенолол является наиболее исследованным β-адреноблокатором у пациентов с ОАС. Существуют относительные противопоказания к использованию неселективных β-адреноблокаторов (пропранолол), так как ранее было показано их отрицательное влияние на проходимость верхних дыхательных путей [21].

Антагонисты РААС

Данные относительно действия ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны) противоречивы и связаны с различным уровнем ренина, ангиотензина II, альдостерона при разной степени тяжести ОАС. В одних исследованиях демонстрируется их преимущество, в других меньший или сопоставимый с другими препаратами эффект. Однако, принимая во внимание то, что большинство пациентов ОАС+РАГ имеют выраженные нарушения углеводного и липидного обменов блокаторы РААС (ИАПФ, БРА) с максимальными органопротективными эффектами являются обязательной терапевтической стратегией [22].

Диуретики

В соответствии с клиническими рекомендациями РНМОТ по ведению пациентов ОАС+АГ «оптимизация» диуретической терапии с использованием комбинаций тиазидовый/петлевой диуретик + спиронолактон является основой терапии РАГ, особенно ассоциированной с ОАС. Установлено достоверное уменьшение тяжести апноэ и снижение АД у пациентов ОАС с неконтролируемой АГ при назначении интенсивной диуретической терапии метолазоном (5 мг) и спиронолактоном (50 мг). Более того, обнаружено уменьшение ночных колебаний объёма жидкости в нижних конечностях, объёма шеи и снижением тяжести апноэ [23, 24].

Антагонисты кальция

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) или антагонисты кальция (АК) являются одним из пяти классов антигипертензивных препаратов, рекомендованных для лечения АГ, как средство первого ряда. Этот класс препаратов часто входит в схемы комбинированной терапии при резистентной АГ. Однако у пациентов ОАС существует несколько потенциально негативных механизмов действия АК:

- подавляя гипоксическую вазоконстрикцию лёгочных сосудов БКК способствуют существованию гипоксии. Впервые такое действие было установлено

у пациентов с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) при назначении нифедипина;

- при назначении БКК возможна аккумуляция жидкости в нижних конечностях по причине вазодилатации и активации капиллярной фильтрации, особенно в вертикальном положении тела. В период сна (ночи) происходит её перемещение в верхнюю половину туловища и лёгкие с характерным отёком парафарингеальных тканей.

Очевидно, что у пациентов ОАС+РАГ увеличение дозровок БКК является нежелательным, необходимо отменять эти препараты при первых признаках аккумуляции жидкости в нижних конечностях [25].

3.2. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (CPAP-ТЕРАПИЯ)

Одной из наиболее эффективных стратегий в лечении ОАС признается терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) (от английского Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) (рис. 8) [26].

Особая выгода от применения CPAP-терапии установлена для пациентов ОАС+РАГ. Метаанализ 28 РКИ выявил значительное уменьшение АД на фоне CPAP-терапии даже после исключения влияния таких факторов, как степень тяжести ОАС и наличие дневной сонливости [27].



Рисунок 8. Схематическое изображение механизма действия CPAP-терапии. Стабилизация давления ВДП на вдохе и выдохе устраняет возможность развития окклюзии дыхательных путей (апноэ сна) у пациента в ночной период времени. CPAP-терапия проводится через носовую маску в домашних условиях (адаптировано из Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):862-5).

Figure 8. Schematic representation of the mechanism of action of CPAP therapy. The stabilization of the pressure of the upper respiratory tract during inhalation and exhalation eliminates the possibility of the development of airway occlusion (sleep apnea) in a patient at night. CPAP therapy is carried out through a no-owl mask at home (adapted from Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):862-5).

Особый интерес представляет исследование HIPARGO (рандомизированное многоцентровое открытое в параллельных группах) у пациентов ОАС+РАГ среднетяжёлого и тяжёлого течения. После 12-ти недель терапии комбинированная коррекция (лекарственная терапия + CPAP) имела достоверно выраженное снижение АД (среднесуточные ДАД и среднее АД). Установлена нормализация циркадного ритма АД при комбинированной коррекции: доля пациентов «non-dippers» уменьшилась на 10%. Обнаружена положительная корреляционная связь между продолжительностью использования CPAP-терапии и её антигипертензивным эффектом. Линейный регрессионный анализ установил снижение АД на -1,3 мм рт.ст. при каждом дополнительном часе использования CPAP-терапии [28]. Сравнение режимов лекарственной терапии с режимами комбинированной коррекции, включавшими CPAP-терапию, позволило сделать вывод об очевидном преимуществе последней по нормализации цифр АД (среднесуточные ДАД и среднее АД), циркадного ритма, устранения резистентности АД к медикаментозной терапии и снижении рисков фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов ОАС+РАГ среднетяжёлого и тяжёлого течения [29, 30].

Заключение

В реальной клинической практике терапия пациента ОАС с резистентной АД представляет серьёзную проблему из-за сложного диагностического алгоритма. Мы попытались систематизировать и проанализировать имеющиеся знания о причинах и последствиях существования резистентности АД у пациентов ОАС. По нашему мнению, только врач, хорошо ориентированный в причинно-следственных связях между ОАС и АД, владеющий знаниями современной комбинированной фармакотерапии и немедикаментозными методами коррекции апноэ сна способен успешно планировать лечебную стратегию. Это мультидисциплинарная проблема, которая требует от клиницистов выходить за рамки их специальности. Современной рациональной терапией пациентов ОАС+РАГ следует признать комбинированную трёхкомпонентную лекарственную терапию вместе с немедикаментозной CPAP-терапией. Для достижения устойчивого положительного эффекта длительность CPAP-терапии должна превышать 12 недель. Устранение ОАС и резистентности АД при выполнении комбинированной терапии достоверно снижает риски фатальных кардиоваскулярных событий в обсуждаемой группе пациентов.

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. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (780.53-0). The International Classification of Sleep Disorders. American Academy of Sleep Medicine. 2010; 52–8. Internet resource: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4939-6578-6_27 (date of the application 13.03.19)
2. Farney R.J., Walker B.S., Farney R.M., Snow G.L., Walker J.M. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):459–465. doi: 10.5664/JCSM.1306.
3. Lombardi C.I., 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.
4. Floras J.S. Hypertension and Sleep Apnea. *Can J Cardiol.* 2015 Jul; 31(7): 889–97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.003. PMID: 26112299.
5. Khan A., Patel N.K., O'Hearn D.J., Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens.* 2013; 2013:193010. doi: 10.1155/2013/193010.
6. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001 Dec;19 (12):2271–7.
7. Walia H.K., Li H., Rueschman M. et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med.* 2014 Aug 15; 10 (8):835–43. doi: 10.5664/jcsm.3946.
8. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58 (5):811–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
9. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012 May; 26 (5): 281–7. doi: 10.1038/jhh.2011.47.
10. Wolf J., Narkiewicz K. Optimizing the management of uncontrolled/ resistant hypertension. The importance of sleep apnoea syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017 Apr 14. doi: 10.2174/1570161115666170414115705.
11. Ziegler M.G., Milic M. Sympathetic nerves and hypertension in stress, sleep apnea, and caregiving. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Jan;26 (1):26–30.
12. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В. и др. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и obstructивным апноэ сна (Клинические рекомендации). *Терапия.* 2018;1(19):4–42.
- Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al. Diagnosis and management of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnea (Clinical guidelines). *Therapy.* 2018; 1 (19): 4–42.
13. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1 (8225):862–5.
14. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016 May;13 (4):333–43. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
15. Ziegler M.G., Milic M., Lu X. et al. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 39 (5): 409–415. doi: 10.1080/10641963.2016.1259327.
16. Meng F, Ma J, Wang W, Lin B. Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor of hypertension. *Minerva Med.* 2016 Oct;107(5):294–9. Epub 2016 May 10.
17. Zhao X, Li X, Xu H, Qian Y, et al. Relationships between cardiometabolic disorders and obstructive sleep apnea: Implications for cardiovascular disease risk. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019 Feb;21(2):280–290. doi: 10.1111/jch.13473.
18. Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol.* 2017 Jul 1;102(7):743–763. doi: 10.1113/EP086051.
19. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016 Mar;149(3):631–8. doi: 10.1378/chest.15-0903.
20. Wolf J, Narkiewicz K. Optimizing the Management of Uncontrolled/ Resistant Hypertension. The Importance of Sleep Apnoea Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;16(1):44–53. doi: 10.2174/1570161115666170414115705.
21. Heitmann J., Greulich T., Reinke C. et al. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26 (8):1925–32. doi: 10.1185/03007995.2010.497326.
22. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 Jan;20(1):50–5. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283402eb5.
23. Kasai T., Bradley T.D., Friedman O., Logan A.G. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2014 Mar;32 (3):673–80. doi: 10.1097/HJH.0000000000000047.
24. Yang L., Zhang H., Cai M. et al. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38 (5):464–8. doi: 10.3109/10641963.2015.1131290.
25. Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. The effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and additional risk factors: obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Ter Arkh.* 2018 Dec 30;90(12):28–33. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000005.
26. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1(8225):862–5.
27. Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 15;175(1):195–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.240.
28. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Dec 11; 310 (22):2407–15. doi:10.1001/jama.2013.281250.
29. Sapiña E, Torres G, Barbé F, et al. The Use of Precision Medicine to Manage Obstructive Sleep Apnea Treatment in Patients with Resistant Hypertension: Current Evidence and Future Directions. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Jun 8;20(7):60. doi: 10.1007/s11906-018-0853-3.
30. Joyeux-Faure M, Baguet JP, Barone-Rochette G, et al. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. *Front Neurol.* 2018 May 8;9:318. doi: 10.3389/fneur.2018.00318.

A

Статья получена/Article received 13.03.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
20.03.2019 г.

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 2): ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

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 HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART 2): PROGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

Резюме

Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью — закономерное звено в цепи кардиоренального континуума. С пациентами с кардиоренальным синдромом могут столкнуться врачи различных специальностей: терапевты, кардиологи, нефрологи, реаниматологи, анестезиологи, кардиохирурги и др. В первой части обзора были рассмотрены понятие, классификация, патогенез, критерии диагностики и эпидемиологические данные, касающиеся кардиоренального синдрома у больных с сердечной недостаточностью. Во второй части рассмотрены прогностическое значение, подходы к профилактике и лечению кардиоренального синдрома у больных с сердечной недостаточностью. Они включают в себя лечение сердечно-сосудистой патологии и сердечной недостаточности в соответствии с современными рекомендациями и предотвращение эпизодов острой и декомпенсации хронической сердечной недостаточности; диету; отказ от курения, алкоголя, нефротоксичных веществ; контроль массы тела, артериального давления, гликемии; применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АПНИ), статинов; снижение внутрибрюшного давления и другие. Необходима разработка и внедрение новых подходов к нефропротекции у больных с кардиоренальным синдромом, что возможно при совместной работе мультидисциплинарной команды.

Ключевые слова: кардиоренальный континуум, кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, прогноз, смертность, выживаемость, диагностика, нефропротекция, профилактика, лечение, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист рецепторов ангиотензина, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АПНИ)

Для цитирования: Резник Е.В., Никитин И.Г. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ЭТАП КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА (ЧАСТЬ 2): ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 93-106. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106

Abstract

Cardiorenal syndrome in patients with heart failure is a regular link in the chain of cardiorenal continuum. Physicians of various specialties may encounter patients with cardiorenal syndrome: general practitioners, cardiologists, nephrologists, resuscitators, anesthetists, cardiac surgeons, etc. The currently definition, classification, pathogenesis, diagnosis and epidemiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure were presented in first part of our review. In the second part, prognosis, approaches to the prevention and treatment of cardiorenal syndrome in patients with heart failure are discussed. They include the treatment of cardiovascular pathology and heart failure in accordance with current guidelines for the prevention of episodes of acute and decompensated chronic heart failure; diet; smoking cessation, alcohol, nephrotoxic substances; body

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

weight, blood pressure and glycemia control; angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists or angiotensin receptors and neprilisin inhibitors (ARNI), statins; reducing of the abdominal pressure and others. It is necessary to develop and introduce new approaches to nephroprotection in patients with cardiorenal syndrome, which is possible with the joint work of a multidisciplinary team.

Key words: *cardiorenal continuum, cardiorenal syndrome, chronic heart failure, acute heart failure, chronic kidney disease, acute renal damage, acute kidney injury, glomerular filtration rate, albuminuria, prognosis, mortality, survival, nephroprotection, prevention, treatment, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor antagonist, angiotensin receptors and neprilisin inhibitor (ARNI)*

For citation: Reznik E.V., Nikitin I.G. CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART 2): PROGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 93-106. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106

АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМТ — индекс массы тела, КРС — кардиоренальный синдром, НУП — натрийуретические пептиды, ОДСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПН — почечная недостаточность, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК, NYHA — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Кардиоренальный синдром (КРС) является закономерным звеном кардиоренального континуума. Он представляет собой одновременное наличие у больного сердечной недостаточности (СН) и почечной недостаточности (ПН). КРС имеется у 32-90,3% больных с СН. Выделяют острый и хронический типы КРС при СН. Острый КРС представляет собой острое повреждение почек (ОПП) при острой сердечной недостаточности (ОСН) или декомпенсации хронической СН (ОДСН) [17, 25, 73, 78, 116]. Хронический КРС представляет собой развитие хронической болезни почек (ХБП) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [81]. Прогностическое значение КРС, подходы к профилактике его развития и предотвращению прогрессирования поражения почек у больных с СН рассмотрено в этой части обзора.

Прогностическое значение нарушения функционального состояния почек, альбуминурии и почечной гемодинамики у больных с СН

Длительное время значение функции почек как прогностического фактора при СН недооценивалось или игнорировалось. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) делался акцент на сердечно-сосудистые события и смертность, а почечные исходы или сообщались в качестве конечных точек безопасности, или не оценивались вообще [39]. Впервые прогностическое значение концентрации креатинина в сыворотке крови у больных с ХСН было показано в середине 90-х годов 20 века [50, 92]. В 2000 году Hillege и соавт. рассчитали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с ХСН III-IV функциональным классом (ФК, NYHA) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%, включенных в исследование PRIME-II [66]. Они показали, что СКФ является независимым предиктором

общей и сердечно-сосудистой смертности, даже более сильным, чем ФК и ФВ ЛЖ [53, 71, 72]. Это было подтверждено многочисленными международными и Российскими исследованиями [9, 11, 18, 19, 49]. Было выявлено, что не только исходный уровень креатинина в сыворотке, но и повышение его за время госпитализации (ухудшение функции почек) связано с большей длительностью, частотой госпитализаций и смертностью [54, 89, 111]. Gottlieb и соавт. показали, что к этому приводит даже увеличение концентрации креатинина на 0,1 мг/дл (8,8 мкмоль/л). Smith и соавт. показали, что увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови за время госпитализации на 0,2 мг/дл (17,7 мкмоль/л) и более связано с повышением риска смерти в течение полугода на 67% и вероятности повторных госпитализаций на 33% [127]. Ее увеличение на $\geq 0,3$ мг/дл (или 26,5 мкмоль/л), что в настоящее время является критерием диагностики ОПП при развитии в течение 48 часов, с чувствительностью 81% и специфичностью 62% позволяло прогнозировать внутрибольничную смертность, а с чувствительностью 64% и специфичностью 65% — продолжительность госпитализации более 10 дней [62]. Причем увеличение концентрации креатинина крови за время госпитализации было более сильным предиктором смертности, чем его исходный уровень [127]. Smith и соавт. в метаанализе 7 исследований с ХСН (n=16106) и 2 исследований с ОСН (n=54305) выявили увеличение риска смерти в отдаленном периоде при тяжелом почечном поражении (СКФ < 53 мл/мин/1,73м²) на 56%. Более того, ухудшение функции почек было ассоциировано с повышением смертности в течение 6 месяцев на 47% [126]. В мета-анализе Damman и соавт. (n=18634) показано, что ухудшение функции почек приводит к повышению риска смерти на 61% и риска повторных госпитализаций на 30% в течение 2-6 месяцев наблюдения [41]. Butler и соавт. в мета-анализе 20 проспективных исследований, 5 субанализов клинических исследо-

ваний и 17 ретроспективных наблюдательных исследований больных с острой СН ($n=275832$, продолжительность наблюдения от 1 месяца до 8 лет, в большинстве — от 6 месяцев до 1 года) подтвердили взаимосвязь поражения почек и ухудшения функции почек (в большинстве исследований — увеличение концентрации креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($26,5$ мкмоль/л) за время госпитализации) с внутрибольничной, отдаленной летальностью, частотой повторных госпитализаций, комбинированной конечной точкой госпитализация/смерть, с продолжительностью госпитализаций [22, 30, 37, 52, 54, 83, 84, 89, 91, 103, 106-108, 127, 140]. Heuywood и соавт. показали, что при нарастании тяжести дисфункции почек увеличивалась необходимость проведения сердечно-легочной реанимации, механической вентиляции легких и ультрафильтрации [70]. Forman и соавт. выявили, что ухудшение почек приводило к двукратному повышению вероятности таких больших осложнений, как кардиогенный шок, инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, значимая гипотензия и фибрилляция предсердий [54].

Предикторами ухудшения функции почек за время госпитализации при ХСН являются мужской пол, исходная концентрация креатинина в сыворотке крови $>4,5$ мг/дл ($132,6$ мкмоль/л), неконтролируемая гипертензия (систолическое АД >200 мм рт.ст.), ЧСС >100 в минуту, хрипы, выходящие за пределы базальных отделов легких [89], фибрилляция предсердий [37], возраста, сопутствующий СД [54, 62]. Предикторами снижения функции почек при СН в течение 6 месяцев после обследования являются сосудистая патология (острые нарушения мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки, заболевания периферических сосудов, стеноз почечной артерии, аневризма брюшного отдела аорты, диагностированные при включении в исследование), лечение тиазидными диуретиками и исходный уровень мочевины в сыворотке крови выше 9 ммоль/л [42]. Значительных различий в проценте от максимально рекомендованной дозы ингибиторов АПФ, которая использовалась исходно и во время наблюдения, у больных со снижением и увеличением СКФ не было [43]. Исходно назначавшиеся дозы диуретиков не отличались у больных с увеличением и снижением СКФ, однако через 6 месяцев дозы диуретиков были значительно выше у больных с ухудшением функции почек, чем без него [42].

Valente MA и соавт. провели исследование, в котором приняли участие 120 пациентов с клинически стабильным течением ХСН с ФВ ЛЖ $<45\%$ и преимущественно II и III ФК по NYHA, период наблюдения составил 3 года, комбинированная конечная точка включала смерть от любых причин, случаи трансплантации сердца и госпитализации по поводу декомпенсации СН. Данное исследование показало равное прогностическое значение для следующих методов определения СКФ: на основании клиренса ^{125}I -иоталамата, расчета по формуле MDRD,

СКД-EPI с сывороточным цистатином С, СКД-EPI с креатинином и сывороточным цистатином С и по формуле Кокрофта-Голта [7]. В исследовании, проведенном ранее Zamora E, et al. (2014), в котором приняли участие 925 пациентов с ХСН, была также сопоставлена прогностическая значимость уравнений СКД-EPI, MDRD и Кокрофта-Голта. Однако, прогнозирование риска смерти оказалось наиболее точным для формулы Кокрофта-Голта, в то время как формулы СКД-EPI и MDRD показали сходную прогностическую эффективность [7]. В мета-анализе 25 проспективных исследований по стратификации риска пациентов с СН на основании СКФ (независимо от ФВ ЛЖ) показано, что формула СКД-EPI обеспечивает лучшую стратификацию риска, чем MDRD [7].

Помимо креатинина крови и СКФ, с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН независимо от них связана альбуминурия. В субисследовании CHARM ($n=2310$) показано достоверное независимое ухудшение прогноза для комбинированной конечной точки (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу ОДСН) у пациентов с СН и микроальбуминурией и макроальбуминурией (ОР составило $1,43$ ($1,21-1,69$); $p<0,0001$ и $1,75$ ($1,39-2,20$); $p<0,0001$, соответственно) [22][7]. Субисследование GISSI-HF ($n=2131$) также подтвердило роль микро- и макроальбуминурии как предиктора общей смертности у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ $33\pm 9\%$ (ОР $=1,42$ ($1,11-1,81$); $p=0,005$) и ОР $=1,70$ ($1,16-2,50$); $p=0,006$) [7]. В Российской популяции микро и макроальбуминурия (уровня А2 и А3) также оказывали неблагоприятное влияние на прогноз у больных с ХСН: смертность пациентов с альбуминурией была достоверно выше, чем без нее [65, 129].

Показатели почечного кровотока также взаимосвязаны с прогнозом. Ennezat PV и соавт. впервые продемонстрировал неблагоприятное прогностическое значение индексов почечного сопротивления у пациентов с ХСН. Это было подтверждено в других зарубежных и отечественных исследованиях [7]. Кроме того, в Российской популяции было показано прогностическое значение снижения объемного почечного кровотока при ХСН [9, 12].

Таким образом, прогноз у больных с при СН связан с нарушением функционального состояния почек, альбуминурией и почечной гемодинамикой. Это может быть обусловлено тем, что наличие дисфункции почек является отражением тяжести СН. Кроме того, дисфункция почек сопряжена с недостаточным выведением токсичных веществ, таких как окисленные катехоламины, уремические факторы и мочевая кислота, увеличением пред- и постнагрузки на сердце, развитием анемии, нарушением кальций-фосфорного обмена и других метаболических процессов, что также может вносить вклад в ухудшение прогноза у данной категории больных [42, 126].

Профилактика и лечение кардиоренального синдрома у больных с СН

В соответствии с патогенетическими механизмами развития кардиоренального синдрома, современными рекомендациями по ведению больных с СН, ХБП, ОПП, для предотвращения развития и прогрессирования кардиоренального синдрома у больных с СН можно использовать следующие подходы.

1. Терапия СН в соответствии с современными рекомендациями [1, 5, 114]. Поскольку эпизоды ОДСН предрасполагают к развитию ОПП, последующему появлению и прогрессированию ХБП [39], с целью нефропротекции крайне важно назначать грамотную терапию СН согласно современным рекомендациям с целью предотвращения и уменьшения частоты декомпенсаций [38]. У большинства больных она должна включать ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При неэффективности указанной комбинации при систолическом артериальном давлении >100 мм рт.ст. возможна замена ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина на сакубитрил/валсартана, при синусовом ритме с ЧСС ≥ 70 — добавление ивабрадина, при $QRS \geq 130$ мс — рассмотрение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). При этом для предотвращения эпизодов гиповолемии и гипотензии, способствующих развитию ОПП, необходимо начинать лекарственную терапию с минимальных доз, медленно титровать дозы и корректировать в соответствии с СКФ [5, 6, 8, 13].

2. Диета. Для предотвращения прогрессирования ХБП доказана эффективность диеты с низким содержанием соли (соли <6 г/сутки, натрия $<2,4$ г/сут), белка (1 г/кг/сут при 1-2 стадиях ХБП и 0,6-0,8 г/кг/сут при 3а-4 стадиях ХБП), замена животных белков на растительные, которые оказывают меньшую нагрузку на почки (протеины сои оказывают не только меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, но и обладают нефро-, кардиопротективным и антисклеротическим действием), низким содержанием калия (>4 г/сут при 1-2 стадиях ХБП и 2-4 г/сут при 3а-4 стадиях ХБП), низким содержанием фосфатов (1,7 г/сут при 1-2 стадиях ХБП и 0,8-1,0 г/сут при 3а-4 стадиях ХБП) [10, 14, 15].

3. Отказ от курения в связи с тем, что оно является дозозависимым фактором риска снижения СКФ и развития микроальбуминурии [110, 136].

4. Ограничение потребления алкоголя [15, 16, 90].

5. Устранение или минимизация действия модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования ХБП. Следует избегать назначения нефротоксичных лекарственных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), нефротоксичных антибиотиков, рентген-контрастных веществ, пищевых добавок (в т.ч. тай-

ских трав, «сжигателей жиров»), питательных смесей для наращивания мышечной массы), которые могут неблагоприятно влиять на функцию почек.

Применение даже малых доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), как и других НПВП, у больных с ХСН связано с ухудшением исхода, потому что эти лекарственные средства блокируют синтез простагландинов, препятствующих негативному влиянию нейрогуморальной активации, и ослабляют эффект препаратов для лечения ХСН — ингибиторов АПФ, диуретиков, спиронолактона, карведилола [3, 23, 55]. Назначение АСК связано с большей частотой госпитализаций по поводу ухудшения ХСН [98]. Это свидетельствует о необходимости избегать назначения НПВП при ХСН (за исключением назначения АСК в раннем периоде до 8 недель после перенесенного инфаркта миокарда), особенно при наличии дисфункции почек [4]. При необходимости антитромбоцитарной терапии может быть показана замена АСК на клопидогрель [48].

Необходимо учитывать, что, начиная с 3б стадии ХБП, снижается эффективность тиазидных диуретиков и растет риск их побочных явлений, в связи с чем следует отдавать предпочтение петлевым диуретикам [8]. Кроме того, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² в связи с риском усугубления дисфункции почек и развития гиперкалиемии абсолютно противопоказаны антагонисты альдостерона, а при СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² следует применять их с осторожностью в дозе не выше 25 мг/сут и тщательно контролировать на фоне терапии уровень калия и креатинина в крови через 7 дней после начала терапии и изменения дозы, далее еженедельно до 1,5 месяцев, затем 1 раз в 4 месяца [8, 16, 123].

Сердечные гликозиды у больных с КРС необходимо назначать с большой осторожностью, только при наличии фибрилляции предсердий [8]. При назначении дигоксина следует учитывать СКФ, поскольку выведение дигоксина уменьшается при снижении СКФ, и поддерживать концентрацию дигоксина в сыворотке $<0,8$ нг/мл [104]. С целью безопасности у больных с КРС не рекомендуется начинать лечение с нагрузочных доз, в качестве поддерживающих следует использовать низкие дозы — 0,125 мг, возможно через день [123].

6. Поддержание индекса массы тела (ИМТ) в пределах 20-25 кг/м² за счет коррекции калорийности рациона и достаточной физической активности (30 мин аэробных нагрузок не менее 4-5 раз в неделю), т.к. повышение ИМТ >25 кг/м² даже у молодых здоровых людей ассоциируется с повышением риска развитием терминальной ХПН [74].

7. Строгий контроль АД. Целевой уровень АД $<140/90$ мм рт.ст. при оптимальной ЭАМ <10 мг/г (A0), при более высокой степени альбуминурии (A1-A4) $<130/80$ мм рт.ст. При этом очень важно для предотвращения снижения почечного кровотока избегать снижения систолического АД <120 мм рт.ст. [15, 79, 95, 138, 139].

8. Строгий контроль гликемии. Целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c зависит от возраста и имеющихся осложнений (Таблица 1), у большинства пациентов он составляет <7% [8].

9. Назначение ингибиторов АПФ/АРА/АРНИ [20]. Нефропротективное действие ингибиторов АПФ и АРА связано с тем, что они увеличивают почечный кровоток за счет дилатации приносящих артериол и увеличения сердечного выброса и блокируют неблагоприятные воздействия на почки ангиотензина II, в т.ч. пролиферацию и гипертрофию мезангиальных клеток [118]. При длительном применении ингибиторов АПФ/АРА дилатация выносящих артериол предотвращает гиперфильтрацию и снижает альбуминурию [69]. Все это приводит к замедлению прогрессирования ХБП и снижению риска развития терминальной ХПН.

Длительное время ингибиторы АПФ были противопоказаны при уровне калия в крови выше 5 ммоль/л и креатинина выше 220 мкмоль/л (2,5 мг/дл). При анализе 20902 участников программы Medicare старше 65 лет с систолической дисфункцией ФВ ЛЖ <40%, снижение смертности в течение 1 года на фоне лечения ингибитором АПФ было более значимым у больных с концентрацией креатинина в сыворотке крови >265 мкмоль/л (3мг/дл), чем у больных с концентрацией креатинина ≤265мг/дл (37% и 16% соответственно) [55]. В связи этим «не существует определенного уровня креатинина, при котором проти-

вопоказано назначение ингибиторов АПФ» [69, 75-77, 80]. По мнению большинства экспертов, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II можно назначать при концентрации креатинина в сыворотке крови <6 мг/дл (528 мкмоль/л) и СКФ≥20 мл/мин, однако перед началом лечения следует исключить наличие стеноза почечных артерий. У больных с СКФ <30 мл/мин/1,73м² лечение следует начинать в стационаре, где возможно ежедневное определение креатинина, калия и имеются средства для лечения острой ПН [44, 94, 100]. У больных с СКФ ≥30 мл/мин/1,73м² необходимо определять концентрации креатинина и калия в сыворотке крови и СКФ через 7 дней от начала приема и увеличения дозы, далее еженедельно до 1,5 месяцев, затем 1 раз в 4 месяца [16]. Если на фоне терапии концентрация креатинина увеличилась менее чем на 50% и остается ниже 266 мкмоль/л, СКФ выше 25 мл/мин/1,73м², калий ниже или равен 5,5 ммоль/л — изменений терапии ингибиторами АПФ или АРА не требуется. При более выраженных изменениях концентрации креатинина и/или калия в крови — необходимо снижение дозы ингибитора АПФ/АРА в 2 раза и контроль креатинина и калия через 1 неделю. При увеличении концентрации калия крови >5,5 ммоль/л, увеличении креатинина более чем на 100% или выше 340 мкмоль/л, снижении СКФ <20 мл/мин/1,73м² — необходима отмена блокаторов РААС и направление к нефрологу (Таблица 2).

Таблица 1. Целевой уровень гликированного гемоглобина у больных с КРС [8]
Table 1. The target level of glycated hemoglobin in patients with cardiorenal syndrome [8]

Уровень гликированного гемоглобина/ HbA1c target, %	Возраст/ Age, years		
	Молодой/ Young adults <45	Средний/ Middle-Age ≥45<70	Пожилой (≥70) или ожидаемая продолжительность жизни <5 лет/ Elderly (≥70) or life expectancy <5 years
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии/ Absence of macrovascular complications and/or hypoglycemia risk	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии/ Presence of macrovascular complications and/or hypoglycemia risk	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Таблица 2. Тактика ведения пациентов с изменением концентрации креатинина сыворотки крови/СКФ на фоне ингибиторов АПФ, АРА [8]
Table 2. Tactics of management of patients with changes in serum creatinine concentration / glomerular filtration rate on the background of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor antagonists (ARB) [8]

Повышение креатинина сыворотки/ Increasing of serum creatinine, %	Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, μmol/l	СКФ, мл/мин/1,73м ² / Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m ²	Калий сыворотки, ммоль/л/ Serum potassium, mmol/l	Изменение дозы ИАПФ /БРА/ Changes in the dose of an ACE inhibitor / ARB
<50%	<266	>25	<5,5	Не требуется/ Not required
50-100%	266-340	20-25	-	↓дозы в 2 раза, контроль через 1 неделю/ Decreasing of the dose 2 times, control after 1 week
>100%	>340	<20	>5,5	Отмена/ Drug's withdrawal

Необходимо временно отменять ингибиторы АПФ и АРА при плановом введении рентгенконтрастных веществ, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами [2, 8].

Комбинация ингибитор АПФ и АРА снижает ЭАМ и АД лучше, чем изолированное назначение каждой из этих групп препаратов, но не предотвращает развитие комбинированной конечной точки: удвоение уровня креатинина, выход на диализ или смерть [96]. В связи с этим комбинация ингибитор АПФ и АРА в настоящее время не рекомендуется.

В состав препарата новой группы АРНИ сакубитрил/валсартана входит АРА и ингибитор неприлизина. Неприлизин — это нейтральная эндопептидаза, которая расщепляет натрийуретические пептиды (НУП), брадикинин и другие пептиды. Ингибирование неприлизина приводит к увеличению в крови уровня НУП, увеличению диуреза, натрийуреза, вазодилатации, улучшению расслабления миокарда, снижению секреции ренина и альдостерона [64, 117]. В исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан снижал сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций по поводу СН на 20%, смертность от всех причин на 15% лучше, чем эналаприл [13, 88].

При субанализе результатов исследования PARADIGM-HF ($n=1872$) на фоне лечения больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сакубитрил/валсартаном СКФ снижалась достоверно меньше, чем на фоне лечения эналаприлом: на 1,61 и 2,04 мл/мин/1,73м²/год соответственно ($p<0,001$), но при этом на фоне лечения сакубитрил/валсартаном отношение альбумин/креатинин увеличивалось больше, чем при лечении эналаприлом: на 1,2 мг/ммоль и 0,9 мг/ммоль соответственно ($p<0,001$) [40]. Аналогичные данные были получены в исследовании PARAMOUNT у больных с сохраненной ФВ ЛЖ [134]. Кроме того, в исследовании PARADIGM-HF среди пациентов, получавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов, на фоне лечения сакубитрил/валсартаном реже встречалась гиперкалиемия, чем на фоне лечения эналаприлом [46].

10. Гиполипидемическая терапия. Для замедления прогрессирования атеросклероза и фиброза почек, способствующих развитию ХБП, показано назначение статинов. По результатам мета-анализа 50 исследований ($n=30144$), статины при различных стадиях ХБП достоверно снижали суточную протеинурию, хотя существенно не влияли на СКФ. Причем позитивные эффекты статинов не зависели от стадии ХБП [128]. В исследовании GREACE показано улучшение фильтрационной способности почек в группе пациентов с ХСН, получавших аторвастатин. Тем не менее, в соответствии с текущими рекомендациями, ввиду отсутствия влияния статинов на твердые конечные точки, в настоящее время не рекомендуется инициация терапии статинами

при ХСН, хотя возможно продолжение терапии у пациентов с ишемической этиологией ХСН [7]. Вероятно, особенно важно продолжение лечения статинами пациентов с КРС.

11. Снижение внутрибрюшного давления. У больных с асцитом можно рассмотреть парацентез с эвакуацией жидкости для облегчения симптомов. Эта процедура за счет уменьшения внутрибрюшного давления может частично увеличить почечное фильтрационное давление и СКФ [1, 10, 105, 114, 133].

Возможные подходы к нефропротекции при КРС

Кроме вышеперечисленных, активно изучался и продолжает исследоваться ряд других подходов к нефропротекции при КРС.

НЕСИРИТИД

Несиритид представляет собой синтетическую форму мозгового натрийуретического пептида (BNP, МНУП). В экспериментальных исследованиях показано его благоприятное воздействие на почки [124]. Однако у больных с ХСН диуретическое действие препарата было менее выражено, чем у здоровых лиц. Воздействие несиритида на почечный плазматок, диурез и экскрецию натрия было сравнимо с плацебо [135]. СКФ под его влиянием не увеличивалась даже у пациентов, у которых этот препарат оказывал натрийуретическое и диуретическое действие [97, 135]. В исследовании FUSION II под влиянием несиритида (инфузии 1-2 р/нед на протяжении 12 недель) повышалась концентрация креатинина сыворотки на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) [94, 141]. В метаанализе Sackner-Bernstein и соавт. выявлено, что риск смерти в течение 30 дней в группе больных леченных несиритидом был больше, чем в группе плацебо. Хотя в исследовании Реасоск и соавт. было показано, что по сравнению с плацебо, у больных, леченных несиритидом, вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней была на 57% меньше, а продолжительность повторной госпитализации в 2,6 раза короче. Мета-анализ семи крупных рандомизированных контролируемых исследований, выполненный Агоа и соавт., показал, что относительный риск смерти в течение 30 и 180 дней в группах несиритида и плацебо достоверно не различались [112]. В исследовании ROSE, включавшем 360 пациентов с декомпенсацией СН и СКФ от 15 до 60 мл/мин/1,73м², не было выявлено преимуществ несиритида (0,005 мкг/кг/мин) по сравнению с плацебо в отношении застоя и СКФ [33]. У многих больных отмечалась тахикардия и гипотензия. В связи с этим использование несиритида у больных с КРС ограничено [114, 133].

ИНГИБИТОРЫ ВАЗОПЕПТИДАЗ

Теоретически клиническим преимуществом по сравнению с ингибитором АПФ у больных с ХСН могут обладать ингибиторы вазопептидаз. Первый препарат из этой группы омапатрилат блокировал 3 фермента: АПФ, аминокепептидазу Р и неприялизин [109]. Но он часто приводил к аллергическим реакциям, поэтому не рекомендован к применению [88]. Препарат из группы АРНИ, в состав которого входит ингибитор неприялизина, описан выше.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА

Антагонисты почечных (V2) рецепторов вазопрессина увеличивают диурез и акваурез (выведение воды без электролитов), позволяют устранить гипонатриемию как при СН, так и в ее отсутствие [54, 59]. В ряде исследований показан мощный акваретический эффект толваптана без повреждения почек у больных ОДСН [56]. Исследование SALT показало, что этот препарат эффективен и безопасен у больных с СН и гипонатриемией. В исследовании EVEREST (n=4133) у больных, госпитализированных по поводу СН, получавших толваптан, лучше уменьшалась масса тела и выраженность клинической симптоматики по сравнению с группой контроля, но благоприятного влияния на смертность, в т.ч. от сердечно-сосудистых причин, и частоту госпитализаций по поводу СН, не было [57, 85, 88, 112]. В других исследованиях у больных с ХСН не было показано преимуществ антагонистов вазопрессина (толваптана, кониваптана) в отношении функции почек по сравнению с фуросемидом [21, 36, 87, 104, 121]. В метаанализе Sen J. и соавт. при анализе данных 17 исследований (n=1597) не было выявлено различий между контрольными группами и толваптаном по изменению СКФ и концентрации креатинина в сыворотке крови [122]. Назначение этих препаратов с целью нефропротекции у больных без гипонатриемии не оправдано [114].

БЛОКАТОРЫ A1 РЕЦЕПТОРОВ АДЕНОЗИНА

Как отмечалось выше, у больных с СН наблюдается повышение уровня аденозина в плазме, который снижает кортикальный кровоток в почках и экскрецию натрия. Селективные блокаторы A1 рецепторов аденозина (BG9719, KW3902 — ролофиллин) увеличивают диурез и натрийурез. Gottlieb и соавт. показал, что при назначении BG9719 вместе с фуросемидом увеличивалось мочевыведение и не изменялась СКФ по сравнению с плацебо [60-62]. В другом исследовании ролофиллин достоверно увеличивал СКФ на 32% и почечный плазматок на 48% [47, 58].

Тем не менее в плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании PROTECT (n=2033) ролофиллин у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН с СКФ 20-80 мл/мин/1,73 м², не улучшал

клинические исходы и уровень креатинина сыворотки по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе ролофиллина чаще наблюдались неврологические осложнения [99, 103, 113, 137]. Еще одно пилотное исследование также подтвердило нейтральное влияние ролофиллина на функцию почек [63]. На сегодняшний день применение ролофиллина с целью нефропротекции при ХСН не оправдано.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К ЭНДОТЕЛИНУ

В двух исследованиях VERITAS внутривенная инфузия блокатора рецепторов к эндотелину тезосентана, несмотря на более благоприятный гемодинамический эффект, не улучшила в сравнении с плацебо симптомов ОСН, не изменила краткосрочного и долгосрочного прогноза заболевания, не доказала нефропротективного действия препарата [102, 131].

АКТИВАТОРЫ И СТИМУЛЯТОРЫ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

Показано, что растворимые активаторы и стимуляторы гуанилатциклазы (BAY 58-2667, цинацигуат; HMR1766, атацигуат; BAY 1021189/МК-1242, верицигуат; BAY 63-2521, риоцигуат; BAY60-4552, нелоцигуат) также снижают пред- и постнагрузку и повышают сердечный выброс у животных с СН, увеличивают экскрецию натрия с сохранением клубочковой фильтрации [87, 120]. Эти препараты, в т.ч. с точки зрения нефропротективного действия, в настоящее время у больных с СН изучаются [86].

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА И ЭРИТРОПОЭТИНА

Коррекция анемии при ХСН приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижает выраженность клинической симптоматики, но не влияет на выживаемость больных [17, 24, 88, 101]. В ряде исследований препараты эритропоэтина оказывали кардиопротективный эффект за счет подавления апоптоза, окислительного стресса, воспаления, уменьшали размер инфаркта, увеличивали ангиогенез и предотвращали развитие аритмий [29]. Был показан ренопротективный эффект эритропоэтина и его аналогов [32], но они приводили к гипертензии, что неблагоприятно влияло на общий исход. Стимулятор синтеза эритропоэтина — дарбопоэтин альфа не улучшает прогноз пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ с легкой и умеренной степенью анемии, но ведет к развитию тромбоэмболических осложнений и поэтому не рекомендуется [4, 5, 114]. В некоторых исследованиях коррекция анемии препаратами железа увеличивала оксидативный стресс [27, 82]. Т.е. в настоящее время нефропротективное влияние препаратов железа и эритропотина у больных с КРС не доказано, назначение их с целью нефропротекции не рекомендуется [4].

РЕЛАКСИН

Релаксин-2 — природный пептид, который участвует в адаптации организма женщины к состоянию беременности, является мощным почечным вазодилататором [35]. В исследовании RELAX-AHF у больных с декомпенсацией СН на фоне лечения серелаксином (человеческим рекомбинантным релаксином-2) по сравнению с плацебо выявлено значимое уменьшение одышки (первичная конечная точка), улучшение СКФ и снижение общей смертности в течение 180 дней (вторичные конечные точки) [130]. Кроме того, назначение серелаксина снижало выраженность застойных явлений, потребность во внутривенных диуретиках [93]. В последующем исследовании RELAX-AHF-EU не подтвердилось влияние препарата на первичную конечную точку (смерть + ухудшение течения СН), в связи с чем дальнейшие исследования и производство потенциально перспективного для лечения КРС препарата были приостановлены.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Улучшения перфузии при ХСН можно достигнуть с помощью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). В одном исследовании СРТ увеличивала СКФ на 2,7 мл/мин/1,73м² в подгруппе больных с СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73м² [28]. Этот вопрос нуждается в тщательном изучении.

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α

Учитывая роль воспаления в генезе СН и поражения почек, появилась идея назначения ингибиторов ФНО- α (инфликсимаба и этанерцепта) для лечения СН, но результаты исследований ATTACH, RECOVER и RENASSAINCE (RENEWAL) разочаровали. Несмотря на снижение концентрации высокочувствительного С-РБ и ИЛ-6 в плазме, на фоне лечения этими препаратами отсутствовало влияние на прогноз или отмечалось повышение смертности [34, 96]. Однако информации по функции почек в этих исследованиях недостаточно [39].

ВЛИЯНИЕ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Несмотря на доказанную роль окислительного стресса при развитии КРС, возможности терапевтического воздействия на это звено патогенеза остаются малоизученными. Клинические исследования не продемонстрировали эффект от лечения антиоксидантами (витаминами Е, С), что можно объяснить неспецифичностью механизма их действия. В настоящее время на животных изучаются селективные блокаторы различных путей окислительного стресса: ингибиторы NADPH-оксидазы (S17834, gp91ds-tat) и митохондриальный антиоксидант (MitoQ) [7].

ДЕНЕРВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Учитывая роль активации симпатoadреналовой системы в генезе поражения почек при СН, симпатическая денервация почечных артерий предполагалась в качестве одного из возможного подхода к ведению больных с КРС. Однако, учитывая то, что в исследовании SYMPPLICITYHTN-3 не было продемонстрировано преимуществ денервации почечных артерий по сравнению с sham-процедурой, значение этого метода лечения весьма сомнительно [26].

КОМПРЕССИОННАЯ ЛИМФОДРЕНИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

При отеках нижних конечностей, резистентных к диуретикотерапии, может быть целесообразна компрессионная терапия для обеспечения лимфатического дренажа и возврата жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло [132]. Влияние этого на почки не изучено.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ

У большинства больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ и КРС, функция почек улучшалась после имплантации устройств для механической поддержки кровообращения (МПК) [67, 119]. Причем худшая функция почек перед имплантацией этих устройств была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [31]. Более того у лиц, которым МПК проводилась в качестве моста к трансплантации почки, функция почек после трансплантации коррелировала с функцией почек, наблюдавшейся после начала МПК [45, 125]. Однако использование МПК ассоциировано с такими осложнениями в отдаленном периоде, как инфекция, кровотечения и тромбозы, и не может рассматриваться как лечение КРС [133].

Имеющиеся на сегодняшний день подходы к нефропротекции у больных с ХСН обобщены в таблице 3. Дальнейшие направления исследования проблемы: 1) эпидемиологические данные, в т.ч. об ОПП при СН, 2) понимание патогенеза КРС; 3) целесообразность использования панели биомаркеров для диагностики и ведения КРС; 4) разработка новых подходов к нефропротекции [115].

Таким образом, кардиоренальный синдром является закономерной частью кардиоренального континуума [115]. Он имеется у большинства больных с ХСН. С пациентами с кардиоренальным синдромом могут столкнуться врачи различных специальностей: терапевты, кардиологи, нефрологи, реаниматологи, анестезиологи, кардиохирурги и др. С целью профилактики и замедления прогрессирования поражения почек больным с ХСН необходимо рекомендовать лечение в соответствии с современными рекомендациями по СН, ХБП и ОПП. Необходима разработка и внедрение новых подходов к нефропротекции, что возможно при совместной работе мультидисциплинарной команды.

Таблица 3. Подходы к нефропротекции у больных с СН (с изменениями по [38, 68, 133])
Table 3. Approaches to nephroprotection in patients with HF (with changes from [38, 68, 133])

Цель воздействия/ The purpose of the treatment	Имеющие подходы/ Existing approaches	Возможные/изучаемые подходы/ Possible/future approaches
Модификация факторов риска нарушения функции почек / Modification of risk factors for renal dysfunction	Предотвращение декомпенсаций СН/ Prevention of CH decompensation Тщательная титрация доз препарата в зависимости от функции почек/ Careful titration of doses of the drug, depending on renal function Диета/ Diet Отказ от курения, алкоголя/ Smoking cessation, alcohol Ограничение нефротоксических воздействий, в т.ч. лекарственных/ Limitation of nephrotoxic effects, incl. medical Контроль АГ/ Control of hypertension Избежание артериальной гипотензии/ Avoidance of hypotension Контроль гликемии/Glycemic control Поддержание оптимального ИМТ/ Maintain optimal BMI Тщательное мониторирование баланса жидкости, выведения мочи/ Careful monitoring of fluid balance, urine excretion	Аллопуринол/Allopurinol SGLT2 Физические нагрузки/Physical exercise
Нарушения гемодинамики/ Hemodynamic disorders	Адекватная терапия диуретиками/ Adequate diuretic therapy Ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ/ ACE inhibitors / ARB / ARNI CPT/Cardiac resynchronization therapy МПП/Mechanical support of circulation Трансплантация сердца и/или почек / Heart and / or kidney transplantation	Антагонисты рецепторов вазопрессина V2/ Vasopressin V2 Receptor Antagonists Кальциевые сенситайзеры/ Calcium Sensitizers Антагонисты рецепторов к эндотелину/ Endothelin receptor antagonists Люзо-инотропные агенты (истароксим)/ Luzy-inotropic agents (istaroxime) Активаторы сердечного миозина/ Heart myosin activators Релаксин-2/Relaxin-2
Нейрогуморальная активация/ Neurohumoral activation	Ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ/ ACE inhibitors / ARB / ARNI β-адреноблокаторы/β-blockers	Блокаторы рецепторов FGF-23/ FGF-23 Receptor Blockers Антагонисты рецепторов аденозина A1/ Adenosine A1 receptor antagonists Прямые ингибиторы ренина/ Direct renin inhibitors Физические нагрузки/Physical exercise Денервация почечных артерий/ Renal artery denervation
Атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, тромбоемболические осложнения/ Atherosclerosis, endothelial dysfunction, coagulation and vascular-platelet hemostasis disorders, thromboembolic complications	Статины/Statinс Антитромботическая терапия/ Antiplatelet therapy Антикоагулянты/Anticoagulants	Оксид азота/Nitrogen oxide Физические нагрузки/Physical exercise Антагонисты эндотелиновых рецепторов/ Endothelin receptor antagonists
Мальнутриция, воспаление, окислительный стресс, кахексия/ Minnutritia, inflammation, oxidative stress, cachexia	Нутритивная поддержка/Nutritional support Физические нагрузки/Physical exercise	Грелин/Ghrelin Антиоксиданты/Antioxidants Противовоспалительные препараты/ Anti-inflammatory drugs
Уремия/ Uremia	Перитонеальный диализ/гемодиализ/ Peritoneal dialysis / hemodialysis	Выведение токсинов путем высокопоточной гемофильтрации и/или новых абсорбентов/ Removal of toxins by high-flow hemofiltration and / or new absorbents

Таблица 3. (Окончание)
Table 3. (End)

Цель воздействия/ The purpose of the treatment	Имеющие подходы/ Existing approaches	Возможные/изучаемые подходы/ Possible/future approaches
Анемия, дефицит железа/ Anemia, iron deficiency	Препараты железа/Iron	Диета/Diet Анти-гепсидиновая терапия/ Anti-hepcidin therapy Карнитин/Carnitine Препараты эритропоэтина/ Erythropoietin preparations
Минерально-костные нарушения/ Mineral and bone disorders [14]	Диета/Diet Препараты активной формы витамина D/ Preparations of the active form of vitamin D Селективные активаторы рецепторов витамина D/ Selective Vitamin D Receptor Activators Фосфатсвязывающие препараты/ Phosphate binding agents Кальцимитетики/ Calcimimetics	Блокаторы рецепторов FGF-23/ FGF-23 Receptor Blockers Антитела к FGF-23/Antibodies to FGF-23

Примечание/Note: АГ — артериальная гипертензия, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина, АРНИ — антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МПК — механическая поддержка кровообращения, СКФ- скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, FGF — фактор роста фибробластов, SGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа/ARA — angiotensin receptor antagonist, ARNI — angiotensin receptor antagonist and neprilysin, ACE — angiotensin converting enzyme, BMI — body mass index, FGF — fibroblast growth factor, SGLT2 — type 2 sodium-glucose transporter inhibitors

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. Ponikowski P., Voors A., Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; 141(1): 7-81.
Ponikowski P., Voors A. ESC recommendations on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 7-81 [In Russian].

2. Джиоева О.Н., Орлов Д.О., Резник Е.В. и др. Современные принципы снижения периперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. РМЖ. Кардиология. 2018; 6(1): 33-41.
Dzhioeva O.N., Orlov D.O., Reznik E.V. et al. Modern principles of reducing perioperative cardiac complications in non-cardiac surgical interventions. RMJ. Cardiology. 2018; 6(1): 33-41 [In Russian].

3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность. 2007; 39(1): 4-41.
Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. National Recommendations of VNOK and OSSN on the diagnosis and treatment of CHF (second revision). Heart failure. 2007; 39(1): 4-41. [In Russian].

4. 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].

5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (и острой декомпенсации). 2018; 124 с.
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of chronic heart failure (and acute decompensation). 2018: 124 p. [In Russian].

6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). 2016; 92 с.
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). 2016; 92 p. [In Russian].

7. Медведева Е.А., Шилиева Н.В. и др. 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. et al., Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 136-141 [In Russian].

8. 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: strategies for cardiac nephroprotection. Russian Journal of Cardiology, 2014; 112 (8): 7-37 [In Russian].

9. Резник Е.В. Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности. Ламбер. 2011; 188 с.
Reznik E.V. Kidneys as a target organ for chronic heart failure. Lamber. 2011; 188 p. [In Russian].

10. Резник Е.В. Особенности поражения органов-мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2016; 500 с.
Reznik E.V. Features of target organ damage in patients with chronic heart failure, in thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow. 2016; 500 p. [In Russian].

11. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. и др. 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. et al., Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (Literature review). *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(1): 13-24 [In Russian].
12. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Хрипун А.И. и др. 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. et al. Renal function, urinary albumin excretion and renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(4): 275-286 [In Russian].
 13. Резник Е.В., Никитин И.Г. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(2): 85-99. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99.
Reznik E.V., Nikitin I.G. ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(2): 85-99. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99
 14. Резник Е.В., Никитин И.Г. Минеральные и костные нарушения у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018; 58(52): 34-54.
Reznik E.V., Nikitin I.G. Mineral and bone disorders in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2018; 58(52): 34-54 [In Russian].
 15. 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].
 16. 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].
 17. 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].
 18. 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.
 19. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The SOLVD Investigators*. *N Engl J Med*. 1992; 327 (10): 685-91.
 20. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
 21. Abraham W.T., Aranda J.M., Boehmer J.P. et al. Rationale and design of the treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III/IV cardiac patient evaluation (THE BALANCE) study. *Clin Transl Sci*. 2010; 3 (5): 249-53.
 22. Akhter M.W., Aronson D., Bitar F. et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (7): 957-60.
 23. Al-Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M. et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (2): 419-25.
 24. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361 (25): 2436-48.
 25. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol*. 2010; 165: 68-82.
 26. Bakris G.L., Townsend R.R., Liu M. et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (11): 1071-8.
 27. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. The normal hematocrit study-follow-up. *N Engl J Med*. 2008; 358 (4): 433-4.
 28. Boerrigter G., Costello-Boerrigter L.C., Abraham W.T. et al. Cardiac re-synchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail*. 2008; 14 (7): 539-46.
 29. Burger D., Xenocostas A., Feng Q.P. Molecular basis of cardioprotection by erythropoietin. *Curr Mol Pharmacol*. 2009; 2 (1): 56-69.
 30. 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.
 31. Butler J., Geisberg C., Howser R. et al. Relationship between renal function and left ventricular assist device use. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (5): 1745-51.
 32. Chatterjee P.K. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet*. 2005; 365 (9474): 1890-2.
 33. Chen H.H., Anstrom K.J., Givertz M.M. et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *Jama*. 2013; 310 (23): 2533-43.
 34. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003; 107 (25): 3133-40.
 35. Conrad K.P. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 301 (2): R267-75.
 36. Costello-Boerrigter L.C., Smith W.B., Boerrigter G. et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290 (2): F273-8.
 37. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006; 27 (10): 1216-22.
 38. Cruz D.N. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20 (1): 56-66.
 39. 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.

40. Damman K., Gori M., Claggett B. et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018.
41. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007; 13 (8): 599-608.
42. 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.
43. de Silva R., Rigby A.S., Witte K.K. et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (3): 391-8.
44. 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.
45. Demirozu Z.T., Etheridge W.B., Radovancevic R. et al. Results of HeartMate II left ventricular assist device implantation on renal function in patients requiring post-implant renal replacement therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (2): 182-7.
46. Desai A.S., Vardeny O., Claggett B. et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2 (1): 79-85.
47. Dittrich H.C., Gupta D.K., Hack T.C. et al. The effect of KW-3902, an adenosine A1 receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment. *J Card Fail.* 2007; 13 (8): 609-17.
48. 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.
49. 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.
50. Feenstra J. in't Veld B.A., van der Linden P.D. et al. Risk factors for mortality in users of ibopamine. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46 (1): 71-7.
51. Filippatos G., Parissis J.T. Vasopressin antagonists for the treatment of acute decompensated heart failure: when, for whom, for how long, and on what standard therapy? *J Card Fail.* 2008; 14 (8): 648-50.
52. Filippatos G., Rossi J., Lloyd-Jones D.M. et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail.* 2007; 13 (5): 360-4.
53. Fonarow G.C., Adams K.F., Jr., Abraham W.T. et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Jama.* 2005; 293 (5): 572-80.
54. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (1): 61-7.
55. Frances C.D., Noguchi H., Massie B.M. et al. Are we inhibited? Renal insufficiency should not preclude the use of ACE inhibitors for patients with myocardial infarction and depressed left ventricular function. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (17): 2645-50.
56. Gheorghiade M., Gattis W.A., O'Connor C.M. et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004; 291 (16): 1963-71.
57. Gheorghiade M., Konstam M.A., Burnett J.C., Jr. et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *Jama.* 2007; 297 (12): 1332-43.
58. Givertz M.M., Massie B.M., Fields T.K. et al. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (16): 1551-60.
59. Goldsmith S.R., Brandimarte F., Gheorghiade M. Congestion as a therapeutic target in acute heart failure syndromes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 52 (5): 383-92.
60. Gottlieb S.S. Renal effects of adenosine A1-receptor antagonists in congestive heart failure. *Drugs.* 2001; 61 (10): 1387-93.
61. Gottlieb S.S. Adenosine A1 antagonists and the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2008; 5 (2): 105-9.
62. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8 (3): 136-41.
63. Gottlieb S.S., Givertz M.M., Metra M. et al. The effects of adenosine A(1) receptor antagonism in patients with acute decompensated heart failure and worsening renal function: the REACH UP study. *J Card Fail.* 2010; 16 (9): 714-9.
64. Gu J., Noe A., Chandra P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *Clin Pharmacol.* 2010; 50 (4): 401-14.
65. Halbesma N., Jansen D.F., Heymans M.W. et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (7): 1731-8.
66. Hampton J.R. PRIME II (Second Prospective Randomized Study of Ibuprofen on Mortality and Efficacy): another disappointment in heart failure therapy. *Eur Heart J.* 1997; 18 (10): 1519-20.
67. Hasin T., Topolsky Y., Schirger J.A. et al. Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (1): 26-36.
68. 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.
69. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004; 9 (3): 195-201.
70. Heywood J.T., Fonarow G.C., Costanzo M.R. et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007; 13 (6): 422-30.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144 (1): 21-8.
75. Hunt S.A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for

- the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (6): e1-82.
76. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (15): e1-e90.
 77. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119 (14): e391-479.
 78. Ismail Y., Kasmikha Z., Green H.L. et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *emin Nephrol*. 2012; 32 (1): 18-25.
 79. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (4): 244-52.
 80. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119 (14): 1977-2016.
 81. Jois P., Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012; 32 (1): 26-30.
 82. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (8): 639-47.
 83. Klein L., Massie B.M., Leimberger J.D. et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail*. 2008; 1 (1): 25-33.
 84. Komukai K., Ogawa T., Yagi H. et al. Decreased renal function as an independent predictor of re-hospitalization for congestive heart failure. *Circ J*. 2008; 72 (7): 1152-7.
 85. Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama*. 2007; 297 (12): 1319-31.
 86. Kraehling J.R., Sessa W.C. Contemporary Approaches to Modulating the Nitric Oxide-cGMP Pathway in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017; 120 (7): 1174-1182.
 87. Krum H., Iyngkaran P., Lekawanvijit S. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009; 6 (2): 105-11.
 88. Krum H., Teerlink J.R. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet*. 2011; 378 (9792): 713-21.
 89. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2000; 85 (9): 1110-3.
 90. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80 (1): 17-28.
 91. Logeart D., Tabet J.Y., Hittinger L. et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (2): 228-32.
 92. Madsen B.K., Keller N., Christiansen E. et al. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *J Card Fail*. 1995; 1 (3): 207-16.
 93. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013; 15 (7): 808-17.
 94. Mahapatra, H.S., Lalmalsawma, R., Singh, N.P. et al., Cardiorenal syndrome. *Iran J Kidney Dis*, 2009. Vol. 3 (2): P. 61-70.
 95. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2013.
 96. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004; 109 (13): 1594-602.
 97. Marcus L.S., Hart D., Packer M. et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation*. 1996; 94 (12): 3184-9.
 98. Massie B.M., Collins J.F., Ammon S.E. et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009; 119 (12): 1616-24.
 99. Massie B.M., O'Connor C.M., Metra M. et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 363 (15): 1419-28.
 100. 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.
 101. McMurray J.J., Anand I.S., Diaz R. et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11 (8): 795-801.
 102. McMurray J.J., Teerlink J.R., Cotter G. et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA*. 2007; 298 (17): 2009-19.
 103. Metra M., Nodari S., Parrinello G. et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (2): 188-95.
 104. Morrissey R.P., Czer L., Shah P.K. Chronic heart failure: current evidence, challenges to therapy, and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011; 11 (3): 153-71.
 105. 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.
 106. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (13): 1268-74.
 107. O'Connor C.M., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008; 156 (4): 662-73.

108. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail.* 2006; 12 (4): 257-62.
109. Packer M., Califf R.M., Konstam M.A. et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2002; 106 (8): 920-6.
110. Pinto-Sietsma S.J., Mulder J., Janssen W.M. et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med.* 2000; 133 (8): 585-91.
111. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997; 349 (9054): 747-52.
112. Pokhrel N., Maharjan N., Dhakal B. et al. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol.* 2008; 13 (4): 165-70.
113. Ponikowski P., Mitrovic V., O'Connor C.M. et al. Haemodynamic effects of rolofylline in the treatment of patients with heart failure and impaired renal function. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12 (11): 1238-46.
114. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129-2200.
115. 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.
116. Ronco C., Maisel A. Volume overload and cardiorenal syndromes. *Congest Heart Fail.* 2010; 16 Suppl 1: P. Si-iv; quiz Svi.
117. Ruilope L.M., Dukat A., Bohm M. et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010; 375 (9722): 1255-66.
118. 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.
119. Sandner S.E., Zimpfer D., Zrunek P. et al. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87 (4): 1072-8.
120. Schmidt H.H., Schmidt P.M., Stasch J.P., NO- and haem-independent soluble guanylate cyclase activators. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (191): 309-39.
121. Schrier R.W., Masoumi A., Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. *Blood Purif.* 2009; 27 (1): 28-32.
122. Sen J., Chung E., McGill D. Tolvaptan for Heart Failure in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2018; 27 (8): 928-939.
123. Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (11): 917-24.
124. Shlipak M.G., Massie B.M. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation.* 2004; 110 (12): 1514-7.
125. Singh M., Shullo M., Kormos R.L. et al. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91 (5): 1348-54.
126. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (10): 1987-96.
127. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003; 9 (1): 13-25.
128. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W. et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008; 336 (7645): 645-51.
129. Tangri N., Stevens L.A., Griffith J. et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *Jama.* 2011; 305 (15): 1553-9.
130. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A. et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 381 (9860): 29-39.
131. Torre-Amione G., Young J.B., Colucci W.S. et al. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (1): 140-7.
132. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P. et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (6): 485-95.
133. Verbrugge F.H., Grieten L., Mullens W., Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Cardiorenal Med.* 2014; 4 (3-4): 176-88.
134. Voors A.A., Gori M., Liu L.C. et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17 (5): 510-7.
135. Wang D.J., Dowling T.C., Meadows D. et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation.* 2004; 110 (12): 1620-5.
136. Warmoth L., Regalado M.M., Simoni J. et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci.* 2005; 330 (3): 111-9.
137. Weatherley B.D., Cotter G., Dittrich H.C. et al. Design and rationale of the PROTECT study: a placebo-controlled randomized study of the selective A1 adenosine receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute decompensated heart failure and volume overload to assess treatment effect on congestion and renal function. *J Card Fail.* 2010; 16 (1): 25-35.
138. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow, W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71 (6): e13-e115.
139. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
140. Wright S.P., Verouhis D., Gamble, G. et al., Factors influencing the length of hospital stay of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5 (2): 201-9.
141. Yancy C.W., Krum H., Massie B.M. et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail.* 2008; 1 (1): 9-16.

A

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

Н.Т. Вату́тин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{*1,2}, И.Н. Кравченко²¹ — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина² — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelok^{*1,2}, I.N. Kravchenko²¹ — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine² — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

THE ROLE OF ALDOSTERONE IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION: MODERN UNDERSTANDING OF PROBLEM

Резюме

В обзоре литературы изложены современные представления о роли альдостерона в развитии и поддержании фибрилляции предсердий. Показано, что гормон принимает участие во всех этапах электрофизиологического и структурного ремоделирования предсердий, способствуя формированию субстрата аритмии. Отмечено, что неблагоприятные эффекты гормона в миокарде реализуются не только за счет его системной гиперпродукции, но и ввиду непосредственного синтеза гормона в тканях предсердий. Немаловажную роль в развитии фибрилляции предсердий играет повышенная экспрессия минералокортикоидных рецепторов кардиомиоцитов. Продemonстрировано, что гиперальдостеронемия может являться не только причиной, но и следствием фибрилляции предсердий. Эпизод аритмии характеризуется выраженной нейрогормональной активацией, сопровождающейся повышением интрамиокардиального синтеза альдостерона и экспрессии рецепторов к нему. Это способствует дальнейшему прогрессированию ремоделирования предсердий, создавая условия для рецидивирования аритмии и замыкая тем самым порочный круг.

Ключевые слова: альдостерон, фибрилляция предсердий, ремоделирование, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, генетический полиморфизм

Для цитирования: Вату́тин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 107-116. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116

Abstract

The review of literature presents modern ideas about the role of aldosterone in the development and maintenance of atrial fibrillation. It is shown that hormone takes part in all stages of the electrophysiological and structural atrial remodeling, contributing to the formation of the arrhythmia substrate. It was noted that adverse effects of the aldosterone in the myocardium are realized not only due to its high systemic production but also because of its direct synthesis in the atrial tissues. Increased expression of mineralocorticoid receptors in cardiomyocytes also play important role in the development of atrial fibrillation. It is demonstrated that hyperaldosteronemia can be a cause as well as effect of atrial fibrillation. The episode of arrhythmia is characterized by neurohormonal activation, increased intramyocardial aldosterone synthesis and high mineralocorticoid receptors expression. This contributes to the further progression of atrial remodeling and makes conditions for the arrhythmia recurrences.

Key words: aldosterone, atrial fibrillation, remodeling, renin-angiotensin-aldosterone system, genetic polymorphism

For citation: Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. THE ROLE OF ALDOSTERONE IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION: MODERN UNDERSTANDING OF PROBLEM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 107-116. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ-2 — ангиотензин 2, ЛЖ — левый желудочек, МКР — минералокортикоидные рецепторы, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФП — фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одним из самых частых нарушений ритма сердца. Её распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет [1]. Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с повторными эпизодами ФП, приводят к значительному росту экономических затрат на лечение, ухудшению качества жизни пациентов и увеличению летальности [2].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, патогенез этой аритмии по-прежнему остается малоизученным. Неоспоримым является тот факт, что развитие и сохранение этой аритмии тесно связано со структурными изменениями предсердий, которые в значительной мере обусловлены избыточной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3-5]. Повышенная активность РААС способствует развитию воспаления, фиброза, оксидативного стресса в кардиомиоцитах [3].

Длительное время патогенное влияние гиперактивации РААС связывали преимущественно с действием ангиотензина-2 (АТ-2). Данные многочисленных экспериментальных исследований [6, 7] подтверждали наличие у этого гормона целого ряда проаритмогенных эффектов, таких как активация кальциевых токов кальция через каналы L-типа, подавление калиевых потоков, угнетение проводимости в атриовентрикулярном узле, увеличение высвобождения норадреналина в предсердиях, стимуляция фиброобразования и системного воспаления и др. Однако работы последних лет [8-12] дают основания полагать, что большинство негативных эффектов РААС, ранее объясняемых исключительно действием АТ-2, в реальности может быть обусловлено избыточной активностью конечного эффектора системы — альдостерона.

Обмен и роль альдостерона в организме

Взгляды на обмен и роль альдостерона в организме значительно изменились за последние годы. Согласно классической концепции [13], альдостерон — гормон коркового вещества надпочечников, рецепторы к которому расположены в почках, а его основной эффект заключается в поддержании постоянства объема жидкости в организме. Однако в последнее время накопились сведения о вненадпочечниковой продукции альдостерона (в миокарде, стенке сосудов, жировой ткани, клетках поджелудочной железы и даже головном мозге), а рецепторы к нему были обнаружены далеко за пределами почек [14, 15]. При этом было показано, что спектр действия этого гормона не ограничивается влиянием на водно-солевой обмен,

а представлен множеством разнообразных патогенных эффектов.

Главным механизмом регуляции секреции альдостерона служит РААС. Ренин синтезируется в клетках юкстагломерулярного аппарата почек. Под его воздействием из белка ангиотензиногена, вырабатываемого печенью, образуется ангиотензин-1, обладающий слабым вазоконстрикторным действием. Далее, под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который секретируется в проксимальных почечных канальцах и легких, ангиотензин-1 превращается в мощный вазоконстриктор АТ-2. Последний, в свою очередь, оказывает стимулирующее влияние на кору надпочечников, активируя секрецию альдостерона [16].

Наряду с АТ-2 важнейшими стимуляторами синтеза альдостерона являются ионы натрия и калия. Повышение уровня калия всего на 2 промилле приводит к увеличению уровня альдостерона на 25%. В меньшей степени в стимуляции синтеза гормона участвуют адренокортикотропный гормон, допамин, эндотелин, серотонин, вазопрессин, ацетилхолин. Ингибиторами выработки альдостерона являются предсердный натрийуретический пептид, гепарин, андрогены [14, 16].

Почти весь альдостерон находится в крови в свободной форме. В обычных условиях его концентрация в плазме зависит, в основном, от количества поступающего с пищей натрия, времени суток и положения тела. Уровень гормона минимален утром и в положении лёжа, максимален — во второй половине дня и в вертикальном положении (сидя, стоя). Сниженное потребление соли ведёт к повышению его концентрации в крови, избыточное — напротив, к снижению. С возрастом уровень альдостерона в плазме уменьшается [16].

Действие альдостерона проявляется только после связывания со специализированными протеиновыми структурами — минералокортикоидными рецепторами (МКР). Многочисленные исследования продемонстрировали, что эти рецепторы «разсеяны» по всему организму: помимо классических эпителиальных МКР, расположенных в клетках почечного эпителия, они обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, слюнных и потовых железах, фибробластах, моноцитах, макрофагах, клетках жировой ткани и нервной системы [15, 17]. Оба минералокортикоидных гормона надпочечников — альдостерон и дезоксикортикостерон — обладают высоким и примерно равным сродством к МКР. Тем не менее, основная часть последнего находится в крови в неактивной форме, поэтому активация МКР происходит главным образом за счет альдостерона. Стимуляция МКР может происходить и с помощью глюкокортикоидов, в частности, кортизола. Несмотря на то, что его сродство с МКР несколько меньше, чем у альдостерона, уровень кортизола в плазме значительно превышает кон-

центрацию последнего, в связи с чем в некоторых тканях (гипофиз, миокард) МКР связывают именно кортизон [18].

Как и всем кортикостероидным гормонам, альдостерону свойственны два типа механизма действия [19]. Геномный, или медленный, механизм обусловлен проникновением молекулы гормона внутрь клетки и её связыванием с ядерными рецепторами с последующей стимуляцией синтеза эффекторных протеинов. Эффекты, спровоцированные данным взаимодействием, развиваются через часы или дни. К ним относится фиброзирование миокарда, воспалительные реакции в стенке сосудов, возникновение отеочного синдрома, ремоделирование тканей, апоптоз кардиомиоцитов [20]. Быстрый, или негеномный, путь проведения клеточного сигнала опосредован взаимодействием с мембранными рецепторами, и включает активацию различных киназных каскадов. Поскольку этот процесс не требует синтеза белков, эффект развивается в течение нескольких минут после взаимодействия. Примерами негеномного механизма могут служить электрическое ремоделирование миокарда, вазоконстрикция, развитие оксидативного стресса [24].

Основные физиологические эффекты альдостерона заключаются в поддержании водно-солевого баланса в организме человека [49]. Попадая в кровоток, альдостерон взаимодействует с МКР эпителиальных клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек нефрона, что приводит, с одной стороны, к увеличению реабсорбции натрия и задержки жидкости, а с другой — к усилению экскреции калия и магния. Натрий-задерживающий эффект альдостерона играет ключевую роль в поддержании гомеостаза в условиях гиповолемии.

В последние годы получены неоспоримые доказательства, что спектр действия альдостерона лежит далеко за пределами узкого перечня «почечных» эффектов. Системная или локальная гиперпродукция гормона вызывает целый ряд патологических реакций [49-24]:

- задержка натрия, потеря калия и магния;
- эндотелиальная дисфункция;
- воспалительные изменения в миокарде и стенке сосудов;
- снижение податливости сосудистой стенки;
- потенцирование сосудоуживающего действия АТ-2;
- потенцирование действия катехоламинов;
- усиление агрегации тромбоцитов;
- повышение уровня липидов;
- ослабление чувствительности барорецепторов;
- индукция оксидативного стресса;
- нарушение функции ионных каналов клеток и процессов реполяризации;
- усиление формирования коллагена в органах и тканях;
- гипертрофия левого желудочка (ЛЖ);

- диастолическая дисфункция ЛЖ;
- снижение вариабельности сердечного ритма;
- активация фактора роста опухолей- $\beta 1$;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- инсулинорезистентность.

Многие из этих эффектов играют ключевую роль в развитии и прогрессировании различных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ФП.

Значение альдостерона в возникновении и поддержании ФП

Несмотря на то, что роль избыточной активности РААС в развитии ФП уже не вызывает сомнения, значение альдостерона в возникновении и поддержании этой аритмии только начинает изучаться. Косвенные доказательства подобного участия были получены еще в 2005 г. Milliez P. et al. [25], показавшими, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции. В последующих клинических исследованиях [26, 27] выявили, что уровень альдостерона крови повышается во время эпизода ФП и снижается после восстановления синусового ритма. В дальнейшем были получены данные экспериментальных работ, показавших, что блокада рецепторов к альдостерону способствует подавлению процессов фиброзирования предсердий и предотвращает развитие ФП [28].

Предполагают, что неблагоприятные эффекты альдостерона в миокарде реализуются не только за счет его системной гиперпродукции, но и ввиду непосредственного синтеза гормона в ткани предсердий. Сообщается [29], что локальные уровни АТ-2 и альдостерона выше у пациентов с ФП по сравнению с лицами, имеющими синусовый ритм. Кроме того, степень локальной продукции продуктов РААС различна у разных категорий пациентов с ФП и зависит от типа основного заболевания. Так, у пациентов с митральным стенозом наличие ФП ассоциировано с высоким уровнем как локальных, так и циркулирующих уровней АТ-2 и альдостерона, в то время как при митральной недостаточности ключевая роль в развитии ФП принадлежит гиперактивации локальной РААС [30].

Tsai C-T et al. [31], объединив данные экспериментальных и клинических исследований, значительно расширили существующие представления о механизмах реализации неблагоприятных эффектов альдостерона. Исследователи показали, что важнейшие негативные свойства гормона связаны даже не столько с его локальной гиперпродукцией в ткани предсердий, а обусловлены избыточной экспрессией МКР. Они продемонстрировали, что даже при равном интрапредсердном уровне альдостерона у пациентов с синусовым ритмом и ФП,

экспрессия МКР у последних существенно возрастает. В своих последующих экспериментах с использованием линии кардиомиоцитов предсердий авторы выявили, что повышенную экспрессию МКР индуцирует быстрая деполяризации, имеющая место при ФП. Экспозиция клеток со спиронолактоном приводит к ослаблению этих процессов.

Причины повышения продукции альдостерона при ФП практически не изучены. Не вполне понятно, является ли ФП сама по себе индуктором синтеза альдостерона либо, напротив, избыток этого гормона «запускает» механизмы развития и поддержания аритмии. Анализируя данные литературы и результаты собственных исследований [26, 27], создается впечатление, что возникновение ФП опосредованно может способствовать развитию гиперальдостеронемии.

В частности, известно [32], что эпизод ФП сопровождается выраженной нейрогормональной активацией: повышением уровней АТ-2 и катехоламинов, которые являются мощными стимуляторами синтеза альдостерона. Возрастание концентрации АТ-2 во время эпизода ФП (за счет повышения экспрессии АПФ) и количества рецепторов к нему, влечет за собой увеличение не только выработки альдостерона в надпочечниках и повышение его уровня в плазме, но и способствует избыточной интрамиокардиальной продукции гормона.

Интересно, что влияние АТ-2 на уровень и активность альдостерона не является односторонним процессом: последний, в свою очередь, потенцирует негативные эффекты АТ-2. Синергизм АТ-2 и альдостерона подтверждается многими экспериментальными исследованиями [33]. Так, при работе с гладкомышечными клетками негативные эффекты, вызванные АТ-2 (оксидативный стресс, апоптоз), были частично ослаблены после обработки клеток антагонистом МКР спиронолактоном.

Альдостерон способен активировать рецепторы АТ-2 1а типа путем увеличения фосфорилирования ряда сигнальных белков (ERK1/2, JNK, NF- κ B и др.). АТ-2, в свою очередь, может стимулировать ядерные МКР рецепторы. Оба эффектора РААС синергично активируют ряд факторов, что приводит к индукции процессов гипертрофии и фиброзирования сердца, системного воспаления и гиперкоагуляции [34].

Таким образом, развитие ФП само по себе, очевидно, приводит к повышению системной и локальной продукции альдостерона. В свою очередь, персистенция подобной гиперальдостеронемии создает условия для реализации всех негативных эффектов, присущих этому гормону: фиброзирования, воспаления, апоптоза кардиомиоцитов. Это ведет к дальнейшему ремоделированию предсердий, формируя субстрат для рецидивирования ФП и замыкая тем самым порочный круг.

Механизмы альдостерон-опосредованного ремоделирования предсердий

Для возникновения ФП необходим механизм запуска (триггер), а для ее поддержания — определённый предсердный субстрат. Субстрат аритмии формируется в результате так называемого ремоделирования предсердий [35, 36]. Детальные механизмы этого процесса до настоящего времени полностью не выяснены. На сегодняшний день выделяют электрическое (электрофизиологическое), сократительное (контрактивное) и структурное ремоделирование предсердий [37].

Электрическое ремоделирование представляет собой комплекс внутри- и внеклеточных изменений в миокарде, приводящих к нарушению его электрофизиологических свойств [37]. Изменения функции ионных каналов, транспортеров и рецепторов ведет к нарушениям процессов деполяризации и постдеполяризации, развитию гетерогенности предсердной проводимости и, как следствие — возникновению волн re-entry и триггерной активности, предрасполагая тем самым к развитию ФП. В дальнейшем сохранение ФП способствует прогрессированию электрофизиологического ремоделирования. Высокая частота сокращений предсердий при аритмии ведет к перегрузке миокарда предсердий кальцием, что создает угрозу для жизнеспособности клеток и запускает ряд компенсаторных механизмов, направленных на уменьшение его внутриклеточного потока (инактивация кальциевых каналов L-типа). Вследствие этого происходит укорочение длительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий, что способствует сохранению ФП. Электрофизиологическое ремоделирование, вызванное ФП, возникает быстро (обычно в течение нескольких дней), но в то же время является быстро обратимым процессом после восстановления синусового ритма [38].

Контрактивное ремоделирование предсердий происходит в те же временные сроки, что и электрофизиологическое. Снижение концентрации внутриклеточного кальция при высокой частоте сокращений предсердий приводит к уменьшению их сократимости [38].

При персистенции аритмии более 7 дней контрактивное ремоделирование трансформируется в структурное, при этом развиваются различные нарушения строения клеток и ткани миокарда [38]. На клеточном и тканевом уровне структурное ремоделирование выражается в возникновении апоптоза, клеточной дегенерации, воспалительных изменениях, пролиферации фибробластов, на макроуровне — проявляется гипертрофией и дилатацией предсердий. Многие структурные изменения являются необратимыми и, в конечном итоге, приводят к развитию постоянной ФП.

Роль альдостерона в электрическом ремоделировании предсердий

В многочисленных исследованиях показано, что альдостерон является важнейшим медиатором электрического ремоделирования предсердий. Механизмы реализации подобного влияния активно дискутируются. Предполагают, что один из них опосредуется через негеномный эффект гормона — индукцию окислительного стресса. Альдостерон напрямую стимулирует образование активных форм кислорода в миокарде, что ведет к деструкции компонентов мембран с образованием продуктов перекисного окисления липидов [40].

Другой, более сложный путь опосредуется гиперпродукцией под влиянием альдостерона ядерного фактора карра В (NF- κ B) [39, 40]. Этот белок является одним из главных транскрипционных агентов, отвечающих за адаптивные реакции клеток. Он представляет семейство цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками более чем 100 генов. NF- κ B играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительных и аутоиммунных реакциях, поскольку регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Одним из важных эффектов NF- κ B является его участие в регуляции функции ионных каналов. Стимуляция образования этого белка под влиянием альдостерона приводит к нарушению трансмембранных ионных потоков, тем самым способствуя электрическому ремоделированию предсердий [40, 41].

Альдостерон-зависимое электрическое ремоделирование предсердий может быть вызвано и перегрузкой кардиомиоцитов ионами кальция. В исследовании Lalev e N. et al. [42] альдостерон увеличивал поток кальция через ионные каналы Т-типа, не воздействуя при этом на L-тип каналов. Это приводило к перегрузке кардиомиоцитов кальцием, индуцируя электрическое ремоделирование предсердий. Подтверждением влияния альдостерона на кальциевый обмен в кардиомиоцитах стала и работа Sakamuri S.S. et al. [43]. Авторы продемонстрировали, что применение антагонистов МКР способно предупреждать перегрузку клеток сердца кальцием. Эти сведения позволяют объяснить неэффективность блокаторов кальциевых каналов в предотвращении электрического ремоделирования и понять, почему эти препараты потерпели неудачу в клинических исследованиях по профилактике ФП: они блокируют кальциевые каналы L-типа, в то время как действие альдостерона реализуется через каналы Т-типа — развивается так называемый феномен ускользания.

Нарушения кальциевого обмена, вызванные альдостероном, в свою очередь, могут запускать цепь

других патологических процессов. В срезе клеток предсердий человека было продемонстрировано, что тахииндуцированная перегрузка клеток предсердий кальцием вызывает в них окислительный стресс, клеточную дегенерацию и митохондриальную дисфункцию. Это в дальнейшем ведет к апоптозу клеток и их сократительной дисфункции [44]. Таким образом, роль альдостерона в индукции электрофизиологических нарушений в клетках предсердий в настоящее время очевидна. Однако следует заметить, что электрическое ремоделирование является сложным и многофакторным процессом, и несмотря на все проведенные исследования в этой сфере, вопросов все еще остается больше, чем ответов. Сложно сказать, могут ли результаты приведенных исследований быть в полной мере экстраполированы на общую популяцию больных с ФП. В некоторых работах влияние альдостерона на процессы электрического ремоделирования изучено лишь в клеточных моделях, а в проведенных клинических исследованиях большинство включенных пациентов имели ФП клапанного генеза (развившуюся на фоне тяжелой патологии митрального либо аортального клапана) и подлежали хирургическому вмешательству. В то же время по-прежнему остаются неясными механизмы воздействия этого гормона на электрофизиологические процессы в миокарде при ФП неклапанной этиологии.

Участие альдостерона в структурном ремоделировании предсердий

На тканевом уровне структурное ремоделирование предсердий проявляется несколькими процессами: фиброзированием миокарда, развитием воспалительных изменений, гипертрофией и апоптозом кардиомиоцитов [45]. Современные исследования подтверждают участие альдостерона во всех названных процессах [19].

Так, появляется все больше сведений о том, что альдостерон является ключевым медиатором фиброзирования предсердий [46, 47]. Фиброз миокарда представляет собой патологический процесс, характеризующийся разрушением нормальной структуры кардиомиоцитов и дальнейшим избыточным отложением и накоплением в разрушенных кардиомиоцитах белков внеклеточного матрикса — коллагенов и фибронектинов, составляющих основу соединительной ткани.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе этого феномена, не вполне ясны. Предполагают, что триггерный эффект альдостерона в процессах фиброзирования миокарда реализуется несколькими путями. Во-первых, гормон обладает прямым рост-стимулирующим влиянием на фибробласты, при этом избыточная экспрессия интрамиокардиальных МКР играет важнейшую роль в реализации

профибротических эффектов. Взаимодействие альдостерона с МКР приводит к стимуляции выработки коллагена типов 1А и 3А, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, гладкомышечного миозина типа альфа и других фибротических агентов. При длительной и устойчивой гиперальдостеронемии наблюдается ускорение пролиферации фибробластов, которые продуцируют коллаген и фибронектин. В конечном итоге это приводит к выраженной стимуляции процессов периваскулярного фиброобразования в интрамиокардиальных сосудах предсердий [48].

Другой механизм заключается в воздействии альдостерона на систему фибринолиза. Доказано влияние гормона на ряд ингибиторов и активаторов пламиногена, в частности ингибитор активатора пламиногена 1-го типа (РАI-1) и тканевый активатор пламиногена (t-РА) [49, 50]. Нарушение соотношения РАI-1/t-РА ведет к развитию дисбаланса системы фибринолиза и свертывающей системы. Известно [50], что РАI-1 и t-РА синтезируются преимущественно эндотелием сосудов. Вызванная гиперальдостеронемией эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению участия эндотелия в регуляции процессов фибринолиза и активации фиброобразования миокарда. Ингибирующее воздействие альдостерона на систему фибринолиза также способствует процессам фиброобразования. Подавляя продукцию пламина из пламиногена, альдостерон способствует накоплению внеклеточного матрикса. Фиброзирующий эффект гормона может быть опосредован индукцией воспаления, некроза мелких артерий и артериол и апоптоза кардиомиоцитов [50]. В последующем на месте погибших клеток развиваются процессы заместительного фиброобразования.

Выделяют ряд и других возможных, но менее изученных механизмов. Так, Rombouts K. et al. [51] сообщают, что альдостерон способен подавлять активность коллагеназы — фермента, участвующего в процессах катаболизма коллагена. S. Johar et al. [52] демонстрируют, что альдостерон является медиатором АТ-2-индуцированного фиброобразования предсердий, в то время как применение спиронолактона ингибирует эти эффекты АТ-2.

Наряду с фиброобразованием, воспалительные изменения в миокарде предсердий также играют определенную роль в генезе их структурного ремоделирования. Отмечается, что ФП нередко возникает у пациентов после аортокоронарного шунтирования, причем наибольшая частота её развития наблюдается на вторые и третьи сутки после вмешательства и совпадает по времени с пиком концентрации в крови маркеров воспаления (С-реактивного протеина, лейкоцитов, интерлейкинов). Уровень С-реактивного белка и частота эпизодов аритмии существенно снижаются при профилактическом применении глюкокортикостероидов и других препаратов с противовоспалительной активностью

у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства, и у не оперированных пациентов с ФП [53]. Имеется и гистологическое подтверждение этой гипотезы [54]: при микроскопии ткани предсердий у больных с ФП нередко обнаруживается воспалительная инфильтрация даже при отсутствии других органических заболеваний сердца.

Показано, что альдостерон потенцирует процессы локального воспаления в эндотелии коронарных сосудов среднего и мелкого калибра, а также в периваскулярных зонах миокарда. Даже физиологические концентрации альдостерона в кардиомиоцитах, экспрессирующих МКР, вызывают быстрое увеличение активности генов, вовлеченных в процессы воспаления [55].

Механизмы провоспалительного эффекта гормона разнообразны [56]. Прежде всего, индукция воспаления запускается с помощью активных форм кислорода. Известно, что образование супероксида и пероксида водорода приводит к активации различных провоспалительных факторов транскрипции — активатора протеина-1, NF- κ B и др. Активация последних в дальнейшем приводит к образованию различных молекул адгезии, хемокинов и воспалительных цитокинов. В эксперименте системное введение альдостерона увеличивало концентрацию [НАДФ (Н)]-оксидазы в макрофагах, сердце, сосудах и почках [57]. *In vitro* альдостерон активировал хемоаттрактантный фактор лимфоцитов, интерлейкин-16, антиген-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4) и другие медиаторы воспаления [58]. *In vivo* введение крысам альдостерона увеличивало экспрессию межклеточных молекул адгезии, циклооксигеназы-2, остеопонтина в сердце и приводило к воспалительным изменениям артерий с участием периваскулярных макрофагов. В то же время введение животным блокаторов МКР предотвращало такую воспалительную реакцию. В почках введение альдостерона вызывало периваскулярную лейкоцитарную инфильтрацию и повышение экспрессии остеопонтина и интерлейкинов 1 и 6 [59].

Таким образом, роль альдостерона в генезе воспалительных изменений миокарда не вызывает сомнения.

Если воздействие альдостерона на ткани предсердий только начинает изучаться, то факт, что этот гормон является ключевым фактором структурного ремоделирования желудочков, уже не вызывает сомнений [39]. Возникающие при этом гипертрофия и фиброз миокарда желудочков приводят к нарастанию жесткости левого желудочка, развитию его диастолической дисфункции, последующей гемодинамической перегрузке предсердий и возникновением условий для развития ФП.

Несомненно, участие альдостерона в развитии гипертрофии миокарда ЛЖ. Показано, что у пациентов с артериальной гипертензией концентрация альдостерона достоверно коррелирует с индексом

массы его миокарда [39]. У больных с альдостерон-секретирующими аденомами наблюдают гипертрофию ЛЖ, подвергающуюся обратному развитию после резекции опухоли [59].

Один из наиболее понятных патогенетических механизмов развития гипертрофии ЛЖ на фоне гиперальдостеронемии связан с гипертензивным эффектом гормона. Задержка натрия и повышение объема циркулирующей крови в результате избыточной продукции альдостерона закономерно приводит к возрастанию артериального давления, перегрузке ЛЖ и компенсаторному увеличению массы его миокарда [49].

Однако появляются свидетельства того, что гормон способен стимулировать процессы гипертрофии независимо от степени его гипертензивного воздействия. Так, по данным Tomaschitz A. et al. [60] уровень альдостерона у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, имеющих гипертрофию ЛЖ был достоверно более высоким, чем у больных с сопоставимой степенью гипертонии, но без гипертрофии ЛЖ. В экспериментальных работах альдостерон в присутствии хлорида натрия стимулировал фиброз и гипертрофию миокарда независимо от уровня артериального давления [61]. Сообщают, что, взаимодействуя с рецепторами эпителия барорефлекторных зон, альдостерон способствует уменьшению их чувствительности и нарушению механизмов контроля артериального давления [61]. Таким путем гормон способен модулировать локальную симпатическую активность сердца и косвенно влиять на возникновение гипертрофии ЛЖ.

На скорость и степень развития гипертрофии миокарда влияют и генетические факторы. Имеются сведения, что ген, ответственный за синтез альдостерона, принадлежит группе генов, экспрессия которых определяет полигенный характер наследования гипертрофии ЛЖ [60].

Говоря о стимулирующем влиянии гормона на процессы гипертрофии, закономерно возникает вопрос: ограничивается ли такое воздействие миокардом желудочков либо затрагивает и предсердия? Ответ на этот вопрос был получен в экспериментальной работе Reil J.-C. et al. [11], где 11 крысам основной группы подкожно были имплантированы осмотические мини-насосы, доставляющие альдостерон со скоростью 1,5 мг/ч. Контрольную группу составили 9 нативных крыс. После 8 недель наблюдения у животных *in vivo* анализировали стандартную электрокардиограмму, индуцируемость ФП и давление в предсердиях. Затем в изолированных сердцах оценивали функцию ЛЖ, предсердную проводимость и выполняли эпикардальное картирование. Проводили также гистологическое исследование тканей. Результаты показали, что ни систолическая, ни диастолическая функция ЛЖ, равно как и давление в предсердиях, не изменились в группе животных, получавших

альдостерон. В то же время у них наблюдали увеличение продолжительности Р-волны, удлинение общего времени предсердной активации и нарушения локальной проводимости. Гистологические отличия заключались в развитии гипертрофии кардиомиоцитов предсердий и их фиброзирования в основной группе. Эта модель убедительно доказывает наличие у альдостерона прямого воздействия на миокард предсердий, в том числе на процессы гипертрофии в нём.

Генетический полиморфизм альдостерон-синтазы как фактор риска ФП

Как известно, наиболее частыми причинами возникновения ФП являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, реже она обусловлена клапанной патологией [4]. Однако порой клиницистам приходится сталкиваться с семейными случаями аритмии или наблюдать ранний дебют заболевания при отсутствии чётких кардиальных и экстракардиальных причин, что позволяет заподозрить генетическую природу болезни [62].

Появились данные, что основной генетической детерминантой возникновения несемейных форм ФП является полиморфизм генов РААС [63]. Роль конечного эффектора системы — альдостерона — в развитии и прогрессировании ремоделирования миокарда также в значительной степени определяется генетическими факторами. В частности, ключевым ферментом, участвующим в синтезе гормона, является альдостерон-синтаза, за первичную структуру которого отвечает ген *CYP11B2*. Наиболее подробно изучен полиморфизм пятого участка данного гена. Участок ДНК в регуляторной области гена *CYP11B2*, в которой происходит замена цитозина (С) в позиции -344 на тимин (Т), обозначается как генетический маркер С(-344)Т. Существует 3 возможных генотипа этого фрагмента: С/С, С/Т, Т/Т [64].

Предполагают, что активность альдостерона, а следовательно, и выраженность его патогенных эффектов, может зависеть от полиморфизма С(-344)Т. Согласно последним исследованиям [65, 66], наличие аллели Т (полиморфизм rs1799998) ассоциируется с повышением продукции альдостерона, развитием артериальной гипертонии, хронической болезни почек, фиброзом и гипертрофией миокарда.

Данные о взаимосвязи полиморфизма С(-344)Т с развитием ФП пока остаются противоречивыми. Amir R.E. et al. [67] изучили связь между различными генотипами этого фермента и риском развития ФП у 178 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Аритмию диагностировали у 57 (32%) больных. При генетическом исследовании было обнаружено, что генотип -344 СС является

мощным предиктором развития ФП: почти половина (45%) пациентов с этим генотипом имели аритмию, в то время как у лиц с типами -344 ТТ и ТС она встречалась в совокупности лишь в 27% случаев ($p = 0,02$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что после возраста и размера левого предсердия, генотип -344 СС был самым мощным независимым предиктором ФП (отношение шансов 2,59, 95% доверительный интервал 1,68-3,98, $p = 0,02$).

Другие исследователи, напротив, обнаружили взаимосвязь между наличием Т-аллели гена С(-344) Т альдостерон-синтазы и развитием ФП. В работе Sun X. et al. [68] вовсе не было обнаружено существенного влияния полиморфизма данного гена на риск развития либо рецидивирования ФП. Определяющим генетическим фактором развития аритмии стал генотип АПФ (I/D). По мнению этих и некоторых других исследователей [69], полиморфизм С(-344)Т в гене альдостерон-синтазы непосредственно не связан с риском ФП, но ассоциирован с развитием структурного ремоделирования предсердий.

Убедительными представляются результаты мета-анализа, включившего 2758 пациентов с ФП из шести различных исследований [69]. Авторы обнаружили, что наличие С-аллели в гене С(-344)Т *CYP11B2* существенно увеличивает риск развития ФП (отношение шансов 1,26, 95% доверительный интервал 1,11-1,42, $p = 0,0002$).

И наконец, недавний крупный мета-анализ 12 исследований с участием 5466 пациентов подтвердил, что полиморфизм С(-344)Т с наличием Т аллели (rs1799998) тесно связан с возрастанием риска ФП в общей популяции (отношение шансов 1,29, 95% доверительный интервал 1,08-1,54, $p = 0,005$), при этом наиболее сильной прогностической значимостью он обладает у жителей восточной Азии и лиц с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью [66].

Всё же неоднозначность имеющихся сведений относительно вклада полиморфизма гена С(-344)Т альдостерон-синтазы в возникновении ФП диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой сфере.

Заключение

Таким образом, избыточная активность альдостерона играет несомненную роль в развитии и поддержании ФП. Гормон принимает участие во всех этапах электрофизиологического и структурного ремоделирования предсердий, способствуя формированию субстрата аритмии. Возникающие при этом нарушения являются не только результатом гемодинамических изменений в камерах сердца, но и следствием прямого действия альдостерона на миокард предсердий.

Неблагоприятные эффекты гормона в миокарде реализуются не только за счет его системной гиперпродукции, но и ввиду непосредственного синтеза гормона в ткани предсердий. Немаловажную роль в развитии ФП играет повышенная экспрессия МКР.

Гиперальдостеронемия является не только причиной, но и следствием ФП. Эпизод аритмии характеризуется выраженной нейрогормональной активацией, сопровождающейся повышением интрамиокардиального синтеза альдостерона и экспрессии рецепторов к нему. Это способствует дальнейшему прогрессированию ремоделирования предсердий, создавая условия для рецидивирования аритмии и замыкая тем самым порочный круг.

Полученные данные помогают пролить свет на механизмы развития ФП и роль альдостерона в них. Дальнейшее изучение патогенных эффектов гормона и путей их реализации, возможно, будет способствовать открытию новых терапевтических подходов к лечению этой аритмии.

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. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur. Heart J. 2016; 37 (38): 2893-2962.
2. Канорский С.Г. Лечение больных с фибрилляцией предсердий: поиск оптимальных решений. Кардиология. 2016; 56 (8): 46-53. Kanorskiy S.G. Treatment of patients with atrial fibrillation: the search for optimal solutions. Cardiology. 2016; 56 (8): 46-53. [In Russian].
3. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А. и др. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2014; (1): 71-77. Aparina O.P., Chihireva L.N., Mironova N.A. et al. The role of changes in the structure and function of atria in the development and progression of atrial fibrillation. Therapeutic archive. 2014; (1): 71-77. [In Russian].
4. Khatib R., Joseph P., Briel M. et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system for primary prevention of nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Int. J. Cardiol. 2013; 165 (1): 17-24.
5. Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. Кардиология. 2014; 54. (2): 70-74. Kanorskiy S.G. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation: determination of achievable goal and evaluation of available funds. Cardiology. 2014; 54. (2): 70-74. [In Russian].
6. Goette A., Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. Europace. 2008; 10: 238-241.

7. Lewinski D., Kockskämper J., Rübertus S.U. et al. Direct pro-arrhythmogenic effects of angiotensin II can be suppressed by AT1 receptor blockade in human atrial myocardium *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10 (12): 1172-1176.
8. Bollag W.B. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Compr. Physiol.* 2014; 4, (3): 1017-1055.
9. Fuller P.J., Young M.J. *Endocrine Affairs of the Heart*. *Endocrinology*. 2016; 157 (7): 2578-2582.
10. Mayyas F., Karem Alzoubi H., Van Wagoner D.R., Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: Aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (6): 5135-5142.
11. Reil J.C., Hohl M., Selejan S. et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Europ. Heart J.* 2012; 33: 2098-2108.
12. Lavall D., Selzer C., Schuster P. et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Biol. Chem.* 2014; 289 (10): 6656-6668.
13. Воронков Л.Г. Альдостерон и его роль при сердечно-сосудистой патологии. *Сердечная недостаточность*. 2013; 1: 53-56. Voronkov L.G. Aldosterone and its role in cardiovascular disease. *Heart failure*. 2013; (1): 53-56. [In Russian].
14. Harvey A.M. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. *Surg. Clin. North Am.* 2014; 94 (3): 643-656.
15. Cannavo A., Elia A., Liccardo D. et al. Aldosterone and Myocardial Pathology. *Vitam Horm.* 2019; 109: 387-406.
16. Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 168 (6): 85-93.
17. Gomez-Sanchez E., Celso E. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Compr. Physiol.* 2014; 4 (3): 965-994.
18. Takahashi H., Sato T., Ikeuchi T. et al. High levels of plasma cortisol and impaired hypoosmoregulation in a mutant medaka deficient in P450c17l *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 15 (430): 25-32.
19. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э., Касем С.С. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал национальной академии медицинских наук*. 2014; 20 (1): 43-52. Vatutin N.T., Shevelyok A.N., Degtyareva A.Je., Kasem S.S. The role of hyperaldosteronism and prospects for the use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Journal of the national Academy of medical Sciences*. 2014; 20 (1): 43-52. [In Russian].
20. Verhovez A., Williams T., Monticone S. et al. Genomic and Non-genomic Effects of Aldosterone. *Current Signal Transduction Therapy*. 2012; 7 (2): 132-141.
21. Dooley R., Harvey B.J., W. Thomas. Non-genomic actions of aldosterone: from receptors and signals to membrane targets. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 350 (2): 223-224.
22. Gawrys J., Gawrys K., Szahidewicz-Krupska E. Interactions between the cyclooxygenase metabolic pathway and the renin-angiotensin-aldosterone systems: their effect on cardiovascular risk, from theory to the clinical practice. *Biomed. Res. Int.* 2018: 7902081. doi: 10.1155/2018/7902081.
23. Cannavo A., Bencivenga L., Liccardo D. et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptor system in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018:1204598. doi: 10.1155/2018/1204598.
24. Gorini S., Marzolla V., Mammi C. et al. Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone-Related Biomarkers of End-Organ Damage in Cardiometabolic Disease. *Biomolecules*. 2018; 8(3): E96.
25. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1243-1248.
26. Soeby-Land C., Diken U., Therkelsen S.K., Kjaer A. Increased plasma aldosterone during atrial fibrillation declines following cardioversion. *Cardiology*. 2011; 118 (4): 239-244.
27. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Роль гиперальдостеронемии в возникновении рецидивов фибрилляции предсердий. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 3 (24): 161-165. Vatutin N.T., Shevelyok A.N., Kravchenko I.N. The role of hyperaldosteronemia in atrial fibrillation. *Heart: journal for practitioners*. 2016; 3 (24): 161-165. [In Russian].
28. Yang S.S., Han W., Zhou H.Y. et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2008; 121: 38-42.
29. Yongjun Q., Huanzhang S., Wenxia Z. et al. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium: A beautiful cycle in atrial fibrillation. *Herz*. 2015; 40, (3): 514-520.
30. Yongjun Q., Ying L., Hong T. et al. Circulating and local renin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease. *J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2013; 14: 204-211.
31. Tsai C.T., Chiang F.T., Tseng C.D. et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010; 55: 758-770.
32. Parthenakis F.I., Patrianakos A.P., Skolidis E.I. et al. Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced exercise tolerance in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2007; 118 (2): 206-214.
33. Min L.J., Mogi M., Iwanami J. et al. Cross-talk between aldosterone and angiotensin II in vascular smooth muscle cell senescence. *Cardiovasc Res.* 2007; 76: 506-516.
34. Batenburg W.W., Jansen P.M., van den Bogaardt A.J., Danser A.H. Angiotensin II-aldosterone interaction in human coronary microarteries involves GPR30, EGFR, and endothelial NO synthase. *Cardiovasc. Res.* 2012; 94 (1): 136-143.
35. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Федоров А.В. Динамика ремоделирования левых отделов сердца у больных, получавших эффективное противорецидивное лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 1998; 38. (2): 37-42. Kanorskiy S.G., Skibickiy V.V., Fedorov A.V. Dynamics of left heart remodeling in patients receiving effective anti-relapse treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology*. 1998; 38. (2): 37-42. [In Russian].
36. Ревিশвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и др. Аритмология: клинич. рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 304. Revishvili A.Sh., Antonchenko I.V., Ardashev A.V. et al. *Arrhythmology: clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices*. М.: GEOTAR-Media. 2010: 304. [In Russian].
37. Allesie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54 (2): 230-246.

38. Ревишвили А.Ш. Фибрилляция предсердий: электрофизиологические механизмы, показания и результаты интервенционного лечения. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2005; (9): 44-49.
Revishvili A.Sh. Atrial fibrillation: electrophysiological mechanisms, indications and results of interventional treatment. *International journal of interventional Cardioangiology*. 2005; (9): 44-49. [In Russian].
39. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (22): 2335-2345.
40. Queisser N., Schupp N. Aldosterone, oxidative stress, and NF- κ B activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases. *Radic. Biol. Med.* 2012; 53 (2): 314-27.
41. Gao G., Dudley S.C. Redox regulation, NF- κ B, and atrial fibrillation. *Jr. Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11: 2265-2277.
42. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017; 2: 17023.
43. Lalevée N., Rebsamen M.C., Barrère-Lemaire S. et al. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes *Cardiovasc. Res.* 2005; 67 (2): 216-224.
44. Sakamuri S., Valente A.J., Siddesha J.M. et al. AF3IP2 mediates aldosterone/salt-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (6): 5135-5142.
45. Chilukoti R.K., Giese A., Malenke W. et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *Int. J. Cardiol.* 2015; 187: 604-613.
46. Татарский Б.А., Арутюнов Г.П. Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: особенности предсердного ремоделирования. *Журнал сердечная недостаточность*. 2011; 12 (5): С. 302-308.
Tatarskij B.A., Arutjunov G.P. Heart failure and atrial fibrillation: features of atrial remodeling. *Journal of heart failure*. 2011; 12 (5): С. 302-308. [In Russian].
47. Essick E.E., Sam F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the Metabolic Syndrome: A Role for Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor. *International Journal of Hypertension*. 2011; 2011: 12.
48. Liao C.W., Lin Y.T., Wu X.M. et al. The relation among aldosterone, galectin-3, and myocardial fibrosis: a prospective clinical pilot follow-up study. *J. Investig. Med.* 2016; 64 (6): 1109-1113.
49. Matsuki K., Hathaway C.K., Chang A.S. et al. Transforming growth factor beta1 and aldosterone. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24 (2): 139-144.
50. Sakhteh M., Poopak B., Amirizadeh N. et al. Polymorphism and synergism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) genes in coronary artery disease. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (4): 1168-1174.
51. Kramkowski K., Leszczynska A., Buczek W. Pharmacological modulation of fibrinolytic response — In vivo and in vitro studies. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67 (4): 695-703.
52. Rombouts K., Wielant A., Hellemans K. et al. Influence of aldosterone on collagen synthesis and proliferation of rat cardiac fibroblasts. *British Journal of Pharmacology*. 2001; 134: 224-232.
53. Johar S., Cave A.C., Narayanapanicker A. et al. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J.* 2006; 20 (9): 1546-1548.
54. Halonen J., Halonen P. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2007; 297: 1562-1567.
55. Hu Y.-F., Chen Y.-J., Lin Y.-J., Chen S.-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12: 230-243.
56. Yuan J., Jia R., Bao Y. Aldosterone up-regulates production of plasminogen activator inhibitor-1 by renal mesangial cells *J. Biochem. Mol. Biol.* 2007; 40: 180-188.
57. Muñoz-Durango N., Vecchiola A., Gonzalez-Gomez L.M. et al. Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *BioMed Research International*. 2015; 2015: 14.
58. Keidar S., Kaplan M., Pavlotzky E. et al. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin II and aldosterone. *Circulation*. 2004; 109: 2213-2220.
59. Jaffe I.Z., Mendelsohn M.E. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Res.* 2005; 96: 643-650.
60. Ori Y., Chagnac A., Korzets A. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;(7): 1787-1793.
61. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Obermayer-Pietsch B. et al. Aldosterone and arterial hypertension. *Pieber Nature Reviews Endocrinology*. 2010; 6: 83-93.
62. Rocha R., Stier C.T. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocr. Metab.* 2001; 12: 308-314.
63. Zennaro M.C., Rickard A.J., Boulkroun S. Genetics of mineralo-corticoid excess: an update for clinicians. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169 (1): 15-25.
64. Bress A., Han J., Patel S.R. et al. Association of Aldosterone Synthase Polymorphism (CYP11B2 -344T>C) and Genetic Ancestry with Atrial Fibrillation and Serum Aldosterone in African Americans with Heart Failure. *PLoS One*. 2013; 8 (7): 71268.
65. Li Y.-y., Zhou C.-w., Xu J. et al. CYP11B2 T-344C Gene Polymorphism and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 2,758 Subjects. *PLoS One*. 2012; 7 (11): 50910.
66. Chen J.-F., Jing J., Tan H. et al. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (6): 9162-9167.
67. Wang X., Li Y., Li Q. A comprehensive meta-analysis on relationship between CYP11B2 rs1799998 polymorphism and atrial fibrillation. *J. Electrocardiol.* 2019; 52:101-105.
68. Amir O. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 326-329.
69. Sun X., Yang J., Hou X., Jing Y. Relationship between-344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011; 12 (4): 557-563.
70. Zhang X.-L., Wu L.-Q., Xu L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene -344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. *Exp. Ther. Med.* 2012; 4 (4): 741-747.

A

Статья получена/Article received 28.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
05.02.2019 г.

Д.А. Вишняк*^{1,2}, М.А. Попова³

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

²— Бюджетное учреждение «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

³— Бюджетное учреждение высшего образования «Сургутский государственный педагогический университет», лаборатория «Здоровый образ жизни и охрана здоровья», Сургут, Россия

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РАЗВИТИЕ КОРОНАРНЫХ КАТАСТРОФ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

D.A. Vishnyak*^{1,2}, M.A. Popova³

¹ — Surgut State University, Surgut, Russia

² — Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ — Surgut State Pedagogical University, Surgut, Russia

DYNAMICS OF CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY FUNCTION FOR THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с кардиоваскулярной патологией, относится к ведущим хроническим неинфекционным заболеваниям современности, которые, протекая в коморбидности, приводят к развитию тяжелых взаимоотношающихся осложнений. **Цель исследования:** определить способы диагностики и предупреждения коронарных катастроф у пациентов с ХОБЛ, проживающих в северных широтах, на основе динамической оценки параметров функции внешнего дыхания. **Материалы и методы.** Исследование представляло собой проведение в течение пяти лет расширенного инструментального обследования (бодиплетизмография, эхокардиографическое исследование) 182 пациентам с ХОБЛ (средний возраст 65,0±1,2 лет). Коронарные события за время проспективного наблюдения были зафиксированы у 66 больных (средний возраст 65,0±1,2 лет). **Результаты:** в когорте 976 больных ХОБЛ количество пациентов со средней степенью тяжести (54%) в 6 раз превышало количество больных с крайне тяжелой степенью бронхиальной обструкции (8,6%) ($p < 0,001$). За пятилетний период у больных изолированной ХОБЛ ($n=116$) зарегистрировано прогрессирование нарушений объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания. Стоит отметить, что течение ХОБЛ в данной выборке больных было связано с преимущественным снижением рестриктивных показателей, проявляющихся в виде уменьшения резервного объема выдоха (РОВ) на 20,6% ($p=0,004$). У больных ХОБЛ, составляющих группу риска в отношении развития коронарных катастроф, не наблюдалось значимой динамики параметров функции внешнего дыхания за пять лет ($p > 0,05$). Больные с меньшими значениями объемных параметров функции внешнего дыхания, таких как РОВ, емкость вдоха (ЕВ), за пятилетний период наблюдения имели зафиксированное коронарное событие ($p < 0,05$). Наибольшее количество коронарных катастроф среди пациентов с ХОБЛ умеренного и высокого риска было зарегистрировано в первые 3 года наблюдения, среди пациентов очень высокого риска — равномерно на протяжении 5 лет. Коронарные катастрофы были сопряжены с периодами обострения основного заболевания ($p < 0,05$). Частота их (инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная смерть) в течение пяти лет у больных ХОБЛ при очень высоком, высоком и умеренном коронарном риске составила 33,9%, 10,5%, 1,52%, соответственно. С помощью пошагового дискриминантного анализа установлено, что ведущими прогностическими маркерами развития коронарных катастроф у пациентов с ХОБЛ, проживающих в северных широтах, являются данные эхокардиографического исследования (конечный диастолический размер левого желудочка

(КДР_{лж}), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)) и данные бодиплетизмографии (РОВ). **Заключение.** Рекомендовано проводить бодиплетизмографию и эхокардиографическое исследование всем пациентам с ХОБЛ в качестве обязательного исследования с целью выявления латентно протекающих рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания уже с первой стадии заболевания. Учитывая невысокий уровень диагностики ХОБЛ в России, длительное бессимптомное течение заболевания, развитие ХОБЛ спустя 10 лет проживания на севере, согласно литературным данным, рекомендовано ежегодное проведение бодиплетизмографии в качестве скринингового метода обследования всех курящих лиц, проживающих в условиях северных широт. Таким образом, использование бодиплетизмографии с прицельной оценкой объемных параметров, а также эхокардиографического исследования позволяет выделять группы риска развития коронарных катастроф и, тем самым, проводить своевременную профилактику последних среди пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания, ишемическая болезнь сердца, коморбидность

Для цитирования: Вишняк Д.А., Попова М.А. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РАЗВИТИЕ КОРОНАРНЫХ КАТАСТРОФ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 117-125. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-117-125

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), along with cardiovascular disease, belongs to the leading chronic non-infectious diseases of our time, which, occurring in comorbidity, lead to the development of severe mutually aggravating complications. **Objective:** to determine the methods of diagnosis and prevention of coronary accidents in patients with COPD living in the northern latitudes, based on the dynamic assessment of the parameters of respiratory function. **Materials and methods.** The study was a holding during the five years extended instrumental examination (bodyplethizomography methods, echocardiography) 182 patients with COPD (mean age of 65,0±1,2 years). Coronary events during prospective follow-up were recorded in 66 patients (mean age 65,0±1,2 years). Coronary events during prospective follow-up were recorded in 66 patients (mean age 65,0±1,2 years). **Results:** in a cohort of 976 patients with COPD, the number of patients with moderate severity (54%) was 6 times higher than the number of patients with extremely severe bronchial obstruction (8,6%) ($p < 0,001$). During the five-year period in patients with isolated COPD ($n=116$) progression of violations of volume and speed indicators of external respiration function was registered. It should be noted that the course of COPD in this sample of patients was associated with a predominant decrease in restrictive indicators, manifested in the form of a decrease in the reserve volume of exhalation (RVE) by 20,6% ($p=0,004$) in patients with COPD, constituting a risk group for the development of coronary catastrophes, there was no significant dynamics of parameters of respiratory function for five years ($p > 0,05$). Patients with lower values of volume parameters of external respiration function, such as RVE, inhalation capacity (IC), during the five-year follow-up period had a recorded coronary event ($p < 0,05$). The greatest number of coronary accidents among patients with COPD of moderate and high risk was recorded in the first 3 years of follow — up, among patients of very high risk—evenly over 5 years. Coronary catastrophes were associated with periods of exacerbation of the underlying disease ($p < 0,05$). Their frequency (myocardial infarction, angina, coronary death) for five years in patients with COPD with very high, high and moderate coronary risk was 33,9%, 10,5%, 1,52%, respectively. Using stepwise discriminant analysis, it was found that the leading prognostic markers of coronary accidents in patients with COPD living in the Northern latitudes, are the data of echocardiography (end-diastolic dimensions of the left ventricle, systolic pulmonary artery pressure) and bodyplethizomography methods (RVE). **Conclusion.** It is recommended that the bodyplethizomography methods and echocardiographic study all patients with COPD as binding studies to identify latent leaky restrictive disorders of function of external respiration with the first stage of the disease. Given the low level of diagnosis of COPD in Russia, a long asymptomatic course of the disease, the development of COPD after 10 years of living in the North, according to the literature, it is recommended to conduct an annual bodyplethizomography as a screening method of examination of all smokers living in the Northern latitudes. Thus, the use of bodyplethizomography with a targeted assessment of volume parameters, as well as echocardiographic studies, allows to identify groups at risk of coronary accidents and, thereby, to carry out timely prevention of the latter among patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, respiratory function, coronary heart disease, comorbidity

For citation: Vishnyak D.A., Popova M.A. DYNAMICS OF CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY FUNCTION FOR THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 117-125. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-117-125

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-117-125

АГ — артериальная гипертензия, ЕВ — емкость вдоха, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР_{лж} — конечный диастолический размер левого желудочка, МОС — максимальная объемная скорость выдоха, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, РОВ — резервный объем выдоха, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиограмма

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из ведущих хронических неинфекционных заболеваний. Установлено, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не только дыхательная недостаточность, но и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), также имеющие широкое распространение в современном мире [1, 2, 3]. У больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой

смертности повышен в 2-3 раза [4], а в северных регионах в 5-6 раз [5], и составляет около 50% от общего количества смертельных случаев [4]. По мнению Kerry Schnell и др. авторов наличие коморбидности на фоне ХОБЛ является скорее правилом, чем исключением, т.к. 96,4% больных ХОБЛ в возрасте 45 лет и старше имеют не менее одного сопутствующего заболевания [6]. Результаты исследований

отечественных и зарубежных терапевтов и пульмонологов демонстрируют данные, согласно которым у больных ХОБЛ в 85% случаев имеет место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней; у 64% пациентов выражен коронарный атеросклероз; в 19% случаев есть анамнез перенесенного ишемического инсульта; в 21% случаев подтверждается диагноз тромбоэмболии легочных артерий; у 39% больных избыточно развита жировая клетчатка и т. д. [7]. Основными вариантами ССЗ при ХОБЛ, по мнению Коррейя Л. И др., являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН). Согласно данным европейских исследователей заболеваемость ХОБЛ и ИБС у больных старших возрастных групп составляет 62%, уровень смертности при сочетании этих двух патологий — более 50%. У пациентов с впервые выявленным ХОБЛ частота инфарктов миокарда выше, чем в популяции, в 5,5 раз, частота ОНМК выше в 3 раза [3, 8].

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза [9]. Согласно современным представлениям, большое значение в возникновении и прогрессировании ХОБЛ и ССЗ придается нарушению функционирования клеточного звена иммунитета, фагоцитарной и цитокиновой систем. У больных ХОБЛ, благодаря наличию гемодинамического стресса, свободнорадикального окисления, системного воспаления и дисбаланса в системе «протеиназы — ингибиторы» наблюдается раннее формирование эндотелиальной дисфункции, изменение коллаген — эластинового обмена в стенках сосудов, повреждение клеточных и молекулярных структур, активируются прокоагулянтные и ростовые факторы в сосудистой стенке, ведущие к ее деструктуризации и фиброзированию [10, 11]. За счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелия в ответ на развивающуюся со временем гипоксию в стенке сосуда происходит утолщение интимы и медиа, что приводит к нарушению его функциональной активности, прогрессированию гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, увеличению содержания коллагена и эластина [12]. Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудов неуклонно прогрессируют даже при стабильном течении ХОБЛ, способствуя развитию и прогрессированию коронарной патологии. Прогрессирующая гипоксемия усугубляет течение ХОБЛ, а также коморбидных ССЗ.

В многочисленных исследованиях показана ассоциация между снижением показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и повышенным развитием ИБС [13–22], у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ при снижении ОФВ₁ на каждые 10% риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28% [2, 18]. Установлено, что

главными факторами, определяющими динамику ОФВ₁ у больных ХОБЛ при длительном наблюдении, являются статус курения, частота обострений, рациональная терапия и уровень терапевтического сотрудничества [23–25, 27]. При выборе тактики ведения больных с ХОБЛ и сопутствующей кардиальной патологией необходимо помнить о суммарном риске возможных осложнений, особенно у лиц пожилого возраста [2, 21, 22].

Поиск эффективных методов предупреждения и лечения состояний с поли-(ко-)морбидным фоном является одной из важнейших медико-социальных проблем в связи с увеличением продолжительности жизни населения и накоплением в популяции пациентов с сочетанными заболеваниями. Актуальной остается ранняя диагностика ИБС у больных ХОБЛ, которая затруднена из-за схожести симптомов, малой диагностической информативности рутинной электрокардиограммы (ЭКГ), особенностей клинических проявлений, когда одно заболевание оставляет в «тени» другое [22–24, 26].

Таким образом, актуальной остается ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ путем поиска наиболее информативных факторов риска их развития, выявление которых на ранних стадиях следует относить к вопросам предиктивной медицины, составляющей один из компонентов современной медицины «5П».

Цель исследования: определить способы диагностики и предупреждения коронарных катастроф у пациентов с ХОБЛ, проживающих в северных широтах, на основе динамической оценки параметров функции внешнего дыхания.

Материал и методы

За пятилетний период наблюдения в стационаре города Сургута прошли лечение 976 пациентов с ХОБЛ (средний возраст $60,7 \pm 0,35$ лет). Соотношение мужчин и женщин составило 5:1: $n=820$ (84%) и $n=156$ (16%), соответственно. Средний возраст пациентов был сопоставим (женщины — $61,1 \pm 0,94$ лет, мужчины — $60,7 \pm 0,37$ лет) ($p=0,671$).

Критерием включения в исследование было наличие документированной ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ((GOLD) 2011, 2014). Критерии исключения составили: верифицированная на момент начала исследования ИБС, сопутствующие иные заболевания органов дыхания, онкологические и гематологические заболевания, терминальная почечная и печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность 3–4 функционального класса, сахарный диабет 1 и 2 типа.

Методом свободной выборки из 976 пациентов, среди которых крайней фатальной точки (коронарная смерть) достигли 19 пациентов (2%) [25], было отобрано 182, которым на протяжении пяти лет про-

водилось расширенное инструментальное обследование. Длительность ХОБЛ составила $8,6 \pm 0,23$ лет. «Северный» стаж — $29,9 \pm 0,5$ лет. В ходе проспективного наблюдения данной группы была оценена динамика основных морфофункциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, по результатам которой удалось выделить предикторы коронарных катастроф. Нефатальные события, к которым были отнесены острые (инфаркт миокарда) и хронические формы ИБС (стенокардия, безболевая ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность), зарегистрированные впервые у пациентов во время наблюдения, были зафиксированы у 66 пациентов (группа сравнения) из 182 (средний возраст $65,0 \pm 1,2$ лет) (60 мужчин (средний возраст $63,0 \pm 1,1$ года) и 6 женщин (средний возраст $74,0 \pm 0,8$ лет) ($p < 0,01$)). Стоит отметить, что в группе сравнения за время наблюдения фатальных коронарных событий зарегистрировано не было. Основную группу составили 116 обследуемых (в соотношении 5:1: 96 мужчин (средний возраст $60,9 \pm 1,2$ год) и 20 женщин (средний возраст $54,9 \pm 2,7$ лет) ($p = 0,140$)). Стоит отметить, что в период проспективного наблюдения за 182 пациентами оценивали развитие именно коронарных катастроф (ИБС). Клинический диагноз ИБС в ходе динамического наблюдения верифицировали на основании общепринятых стандартов диагностики с использованием необходимого лабораторно-инструментального обследования, по Международной классификации болезней X пересмотра, а также на основании критериев Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения и рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2006, 2007, 2008, 2011).

В качестве основных методов исследования были использованы: метод опроса (сбор жалоб, анамнеза болезни, анамнеза жизни), объективное обследование (измерение артериального давления (АД), определение ведущих клинических синдромов ХОБЛ и ИБС), лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимическое исследование), инструментальные методы исследования (бодиплетизмография, эхокардиография, проводимые по стандартным методикам). Коронарный риск был определен в начале исследования у всех пациентов по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), учитывая пол, возраст, уровень систолического АД и общего холестерина, статус курения. Для лиц молодого возраста была использована шкала относительного риска. Термин коронарный риск использован, во-первых, с учетом точного перевода названия шкалы SCORE; во-вторых, в связи с тем, что оценивалась частота именно коронарных событий и особенности течения коронарной патологии на фоне ХОБЛ. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике все больные были разделены на группы с умеренным (до 5% по шкале SCORE), высоким (5-9% по

шкале SCORE), очень высоким (более 10% по шкале SCORE) риском.

Для статистической обработки использовали Microsoft Excel 2007, «IBM SPSS Statistics 22». Использовали t критерий Стьюдента для межгрупповых различий (для оценки нормальности распределения данных применяли критерий Колмогорова-Смирнова), при анализе обращались к критериям χ^2 Пирсона, z -критерию. Регистрацию коронарных катастроф за время наблюдения определяли методом Каплана-Майера. Для прогнозирования последних использовали пошаговый дискриминантный анализ. Резервный объем выдоха был группирующим фактором.

Результаты и обсуждение

В когорте 976 больных ХОБЛ количество пациентов со средней степенью тяжести (54%) в 6 раз превышало количество больных с крайне тяжелой степенью бронхиальной обструкции (8,6%) ($p < 0,001$). Наименьшая доля пациентов имела легкую степень тяжести заболевания (4,2%) ($p < 0,001$). Каждый третий обследуемый ХОБЛ имел тяжелую степень болезни (33,2%) ($p = 0,004$). Среди женщин преобладали пациенты со средней степенью бронхиальной обструкции (71,8%) в сравнении с мужчинами (50,7%) ($p = 0,014$). Тяжелая степень тяжести ХОБЛ преобладала среди лиц мужского пола (36,1%) в отличие от женщин с ХОБЛ, среди которых данная степень была зарегистрирована только в каждом пятом наблюдении (18,0%) ($p = 0,005$) (табл. 1).

Среднее количество обострений в год, требующих стационарного лечения, у больных ХОБЛ составило $1,6 \pm 0,1$. При этом, у женщин обострения были реже ($1,3 \pm 0,1$), чем у мужчин ($1,6 \pm 0,1$) ($p = 0,046$), что связано с менее выраженной бронхиальной обструкцией. Так, при тяжелой и крайне тяжелой степенях ХОБЛ среднее количество обострений в год составило $1,8 \pm 0,0$ и $1,8 \pm 0,0$, соответственно, что было гораздо больше, чем при легкой степени — $1,2 \pm 0,0$ ($p < 0,001$). Нарастание бронхиальной обструкции и обострения ХОБЛ приводят к появлению и прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 26, 27]. Средняя степень тяжести бронхиальной обструкции среди обследуемых нами пациентов была зарегистрирована в каждом втором наблюдении в основной группе (54%, $n = 62$) и в группе сравнения (50%, $n = 33$) ($p > 0,05$). Крайне тяжелая степень была зафиксирована реже (8,6%, $n = 10$ (основная группа); 7,3%, $n = 5$ (группа сравнения) ($p > 0,05$)) ($p < 0,001$). Легкая степень тяжести наблюдалась в наименьшем проценте наблюдений (4,2%, $n = 5$) (основная группа); 3,8%, $n = 3$) (группа сравнения) ($p > 0,05$). Тяжелая степень бронхиальной обструкции была зарегистрирована у каждого третьего пациента (33,2%, $n = 39$ (основная группа); 38,9%, $n = 25$ (группа сравнения)) ($p > 0,05$). Анализируя параметры функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ без зарегистрированного ко-

ронарного события за пятилетний период наблюдения (n=116) установлено, что ОФВ₁ был снижен у мужчин с ХОБЛ на 30,0%, у женщин — на 26%, что указывает на выраженность обструкции бронхов у данного контингента пациентов. У женщин большей была емкость вдоха (ЕВ) (%) (p=0,050). Индекс Тиффно у мужчин был снижен на 9,5%, у женщин на 4,6%. При анализе показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей различного калибра, отличий между мужчинами и женщинами не выявлено. Максимальная объемная скорость выдоха (МОС)₂₅ была снижена у мужчин на 46,7%, у жен-

щин на 65,6% (p=0,063); МОС₅₀ у мужчин снижена на 59,4%, у женщин на 51,5% (p=0,633). Среди 66 больных ХОБЛ с зарегистрированной за время наблюдения ИБС были обнаружены смешанные нарушения функции внешнего дыхания с преобладанием обструктивных изменений (табл. 2). В начале исследования только несколько объемных показателей легких были различны между пациентами только с ХОБЛ и пациентами с ХОБЛ и зарегистрированной ИБС. Так, РОВ, ЕВ и ПСВ меньшими оказались у мужчин с ХОБЛ, у которых были зарегистрированы коронарные события (p < 0,05).

Таблица 1. Степень бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ (n=976)
Table 1. Bronchial obstruction in patients with COPD (n = 976)

Показатель/Index	Все больные/ All sick n=976 абс. (%)	Мужчины/ Male n=820 абс. (%)	Женщины/ Female n=156 абс. (%)	ρ	χ ²
	1	2	3		
I (ОФВ ₁ свыше 70%)/ (FEV ₁ >70%)	40 (4,2%)	32 (4,0%)	8 (5,1%)	ρ ₁₋₂ =0,935 ρ ₁₋₃ =0,724 ρ ₂₋₃ =0,647	χ ² ₁₋₂ =0,007 χ ² ₁₋₃ =0,125 χ ² ₂₋₃ =0,209
II (ОФВ ₁ 70-50%)/ (FEV ₁ 70-50%)	528 (54,0%)	446 (50,7%)	412 (71,8%)	ρ ₁₋₂ =0,451 ρ ₁₋₃ = 0,042 ρ ₂₋₃ = 0,014	χ ² ₁₋₂ =0,569 χ ² ₁₋₃ = 4,120 χ ² ₂₋₃ = 6,044
III (ОФВ ₁ 50-30%)/ (FEV ₁ 50-30%)	324 (33,2%)	74 (36,1%)	28 (18%)	ρ ₁₋₂ < 0,001 ρ ₁₋₃ = 0,005 ρ ₂₋₃ = 0,005	χ ² ₁₋₂ = 97,722 χ ² ₁₋₃ = 7,864 χ ² ₂₋₃ = 7,788
IV (ОФВ ₁ <30%)/ (FEV ₁ <30%)	84* (8,6%)	49* (9,2%)	8* (5,1%)	ρ ₁₋₂ < 0,001 ρ ₁₋₃ =0,233 ρ ₂₋₃ =0,104	χ ² ₁₋₂ = 28,153 χ ² ₁₋₃ =1,483 χ ² ₂₋₃ =2,649

Примечание: достоверность различий между больными ХОБЛ по критерию χ²
Note: the significance of differences between patients with COPD by the criterion χ²

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ и ИБС в начале исследования (M±m)
(n=66)

Показатель (единица измерения)/ Index (unit)	ХОБЛ и ИБС Мужчины/ COPD and CHD Male n=60	ХОБЛ и ИБС Женщины/ COPD and CHD Female n=6	U	ρ
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) (% от должного)/ Vital Capacity (VC _{max}) (% from due)	76,44 ± 2,50	74,11 ± 7,56	168	ρ >0,05
Форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) (% от должного)/ Forced VC (% from due)	73,20 ± 2,51	71,30 ± 12,80	180	ρ >0,05
ОФВ ₁ (% от должного)/ FEV ₁ (% from due)	47,93 ± 2,52	57,44 ± 14,91	171	ρ >0,05
Индекс Тиффно (% от должного)/ Tiffno Index (% from due)	61,46 ± 2,45	51,47± 3,78	126	ρ >0,05
МОС ₂₅ (% от должного)/MEF ₂₅ (% from due)	20,79 ± 1,28	16,43 ± 0,01	54	ρ >0,05
МОС ₅₀ (% от должного)/MEF ₅₀ (% from due)	45,5 ± 5,6	43,2 ± 3,1	52	ρ >0,05
ЕВ (% от должного)/Inspiratory Capacity (% from due)	78,33 ± 3,95	115,69 ± 24,24	90	ρ <0,05
Резервный объем выдоха (РОВ) (% от должного)/ Expiratory reserve volume (% from due)	59,43 ± 4,32	70,24 ± 7,74	92	ρ <0,05
Пиковая скорость выдоха (ПСВ) (% от должного)/ Peak expiratory flow rate (% from due)	43,96 ± 2,48	46,95 ± 6,15	135	ρ <0,05

Примечание: ρ — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ИБС мужского и женского пола определена по U-критерию
Note: ρ — the reliability of differences in performance between patients with COPD and CHD of male and female is determined by the U-criterion

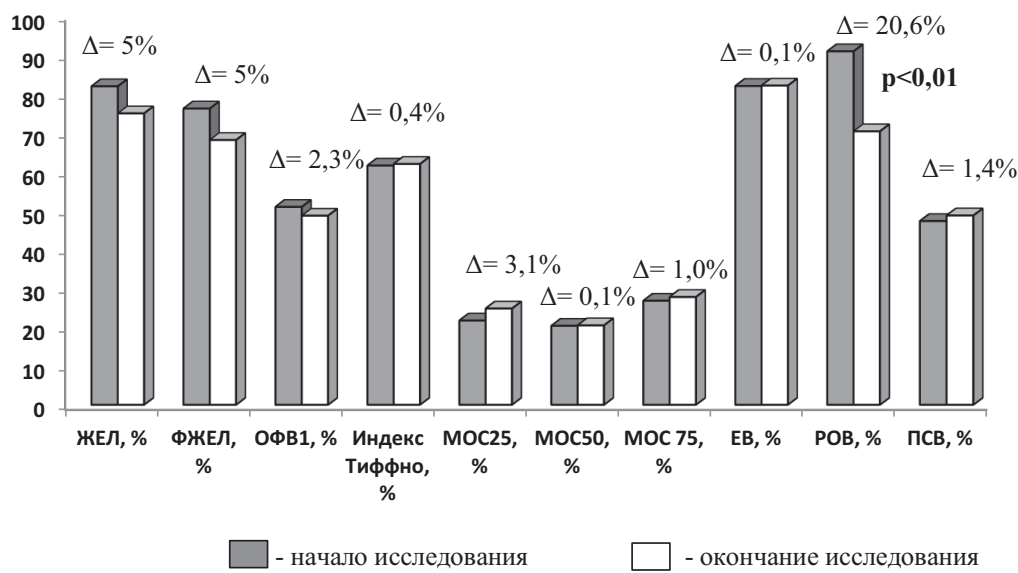


Рисунок 1. Динамика параметров функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ (n=116)
Figure 1. Dynamics of respiratory functions parameters in chronic obstructive lung disease (n = 116)

Таблица 3. Пятилетняя динамика основных параметров функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ и ИБС (M±m) (n=66)
Table 3. Five-year dynamics of main parameters of respiration function in patient's COPD and CHD (M ± m) (n = 66)

Показатель (единица измерения)	ХОБЛ и ИБС (начало исследования) n=66	ХОБЛ и ИБС (окончание исследования) n=66	W	р
ЖЕЛ (% от должного)/VC _{max} (% from due)	78,14 ± 2,86	76,44 ± 2,50	-0,502	0,616
ФЖЕЛ (% от должного)/FVC (% from due)	73,02 ± 2,93	73,20 ± 2,51	-0,275	0,783
ОФВ ₁ (% от должного)/ FEV ₁ (% from due)	47,72 ± 2,76	47,93 ± 2,52	-0,590	0,555
Индекс Тиффно (% от должного)/ Tiffno Index (% from due)	58,60 ± 2,24	57,88 ± 2,09	-0,543	0,587
ЕВ (% от должного)/ Inspiratory Capacity (% from due)	80,15 ± 3,92	78,33 ± 3,95	-0,465	0,642

Примечание: р — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ИБС в начале исследования и спустя 5 лет определена по W-критерию. Различия недостоверны
Note: р — the reliability of differences in performance between patients with COPD and CHD at the beginning of the study and after 5 years was determined by the W-criterion. The differences are not significant

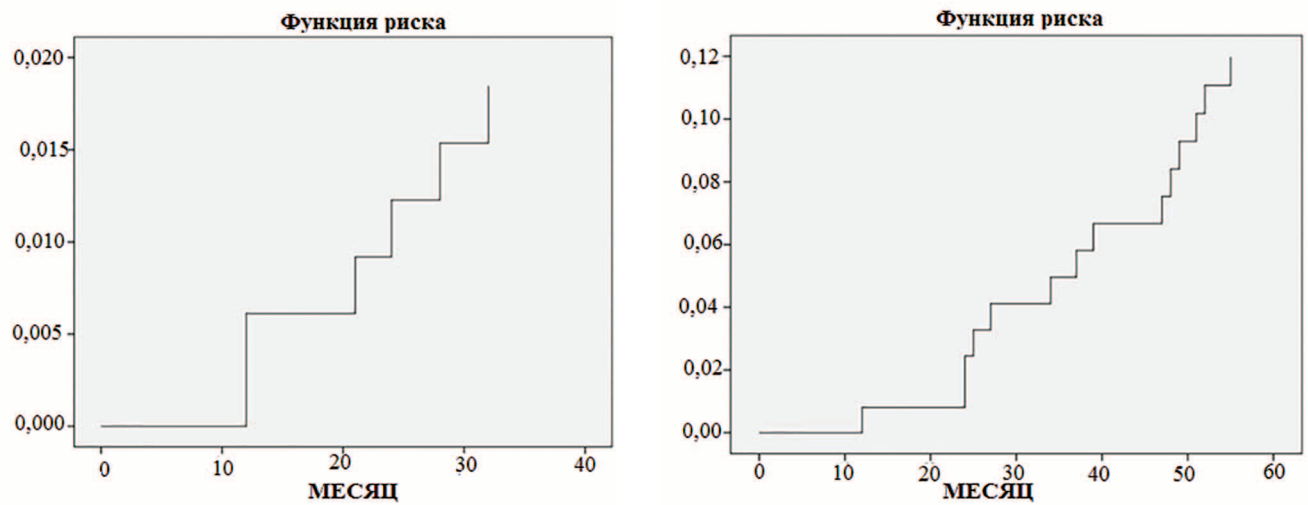


Рисунок 2. Коронарные события у больных ХОБЛ за период наблюдения (умеренный (слева) и высокий (справа) коронарный риск)
Figure 2. Coronary events in patients with COPD during the observation period (moderate (left) and high (right) coronary risk)

За пятилетний период у больных изолированной ХОБЛ ($n=116$) зарегистрировано прогрессирование нарушений объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания. Стоит отметить, что течение ХОБЛ в данной выборке больных было связано с преимущественным снижением рестриктивных показателей, проявляющихся в виде уменьшения РОВ на 20,6% ($p=0,004$) (рис. 1).

У больных ХОБЛ, составляющих группу риска в отношении развития коронарных катастроф, не наблюдалось значимой динамики параметров функции внешнего дыхания за пять лет (табл. 3).

Наибольшее количество коронарных событий среди пациентов с ХОБЛ умеренного и высокого риска было зарегистрировано в первые 3 года наблюдения, среди пациентов очень высокого риска — равномерно на протяжении 5 лет. Коронарные катастрофы были сопряжены с периодами обострения основного заболевания и чаще были зарегистрированы в осенне-зимний период. Частота их (инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная смерть) в течение пяти лет у больных ХОБЛ при очень высоком, высоком и умеренном коронарном риске составила 33,9%, 10,5%, 1,52%, соответственно [22] (рис. 2, 3).

Проведение расширенного (бодиплетизмография, эхокардиография) инструментального исследования позволяет прогнозировать риск коронарных катастроф при ХОБЛ путем выделения группы высокого риска. С помощью пошагового дискриминантного анализа установлено, что ведущими прогностическими маркерами развития коронарных катастроф у пациентов с ХОБЛ, проживающих в северных широтах, являются данные эхокардиографического исследования (конечный диастолический размер левого желудочка ($КДР_{ЛЖ}$), систолическое давление в легочной артерии ($СДЛА$), наиболее значимое для женщин (рис. 4)) и данные бодиплетизмографии (резервный объем выдоха (РОВ), наиболее важный для муж-

чин (рис. 5)). Частота обострений ХОБЛ в год, требующих стационарного лечения, была сопряжена с частотой регистрации коронарных событий ($p < 0,05$) как среди мужчин, так и среди женщин с ХОБЛ.

Таким образом, использование эхокардиографического исследования и бодиплетизмографии с прицельной оценкой объемных параметров позволяет выделять группы риска развития коронарных катастроф и, тем самым, проводить своевременную профилактику последних.

Заключение

Существует масса исследований, подтверждающих связь сердечно-сосудистой смертности с прогрессирующим нарастанием обструктивных нарушений, основным маркером которых является $ОФВ_1$ [13-15, 19-21, 24-27]. Однако, на наш взгляд, прогнозируя коронарные события у пациентов с ХОБЛ, недооценивается вклад прогрессирующего усугубления объемных параметров функции внешнего дыхания и, тем самым, прогрессирования рестриктивных нарушений. Проведение исследования функции внешнего дыхания пациентам с ХОБЛ установило, что больные с меньшими значениями объемных параметров функции внешнего дыхания, таких как РОВ (%), ЕВ (%) за пятилетний период наблюдения имели зафиксированную ИБС ($p < 0,05$). Интересно, что обструктивные нарушения с годами оставались относительно стабильными. Данный факт позволяет предположить необходимость проведения бодиплетизмографии всем пациентам с ХОБЛ в качестве обязательного исследования с целью выявления латентно протекающих рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания уже с первой стадии заболевания. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов, неуклонно прогрессирующие даже при стабильном течении ХОБЛ, способствуют развитию и прогрессированию скрытой левожелудочковой недостаточности, о чем свидетельствует ремоделирование миокарда левого желудочка [21-23], что, несомненно, способствует развитию коронарной патологии.

Нами доказано, что ХОБЛ начинает манифестировать у пациентов спустя 20 и более лет проживания на Севере. Однако, учитывая невысокий уровень диагностики ХОБЛ в России, длительное бессимптомное течение заболевания, не исключено, что при возможном проведении бодиплетизмографии в качестве скринингового метода обследования всех курящих лиц признаки ХОБЛ могли бы быть выявлены и спустя более короткий период. По мнению ряда авторов, изменения в легких возникают спустя 10 лет проживания в условиях северных широт [1]. Таким образом, на Севере ремоделирование кардиореспираторной системы у больных ХОБЛ включает стойкие обструктивные нарушения и снижение легочных объемов, что, наряду с иными факторами риска, способствует развитию коронарных событий.

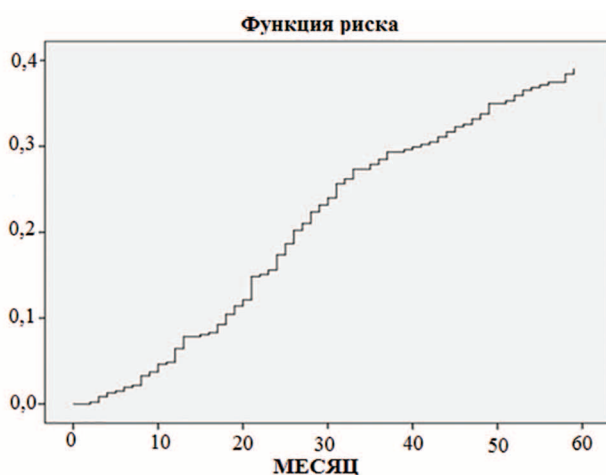


Рисунок 3. Коронарные события у больных ХОБЛ за период наблюдения (очень высокий коронарный риск)
Figure 3. Coronary events in patients with COPD during the observation period (very high coronary risk)

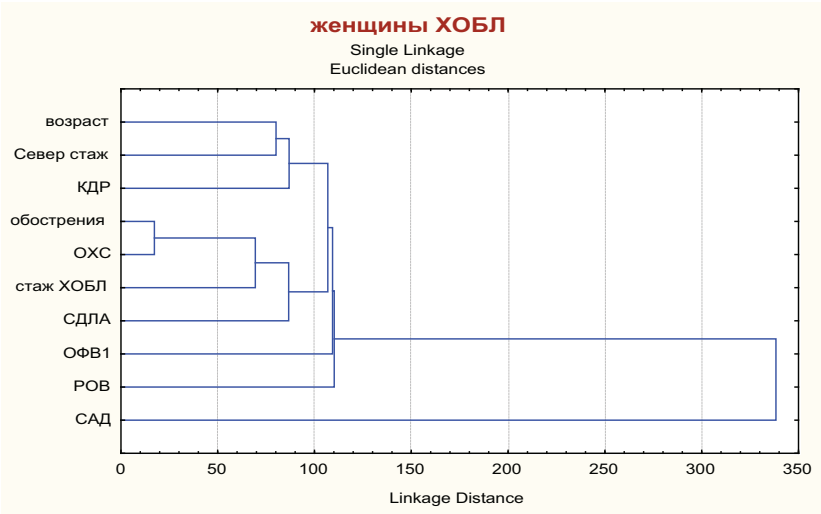


Рисунок 4. Кластеры факторов риска коронарных событий у женщин с ХОБЛ
Figure 4. Clusters of risk factors for coronary events in women with COPD

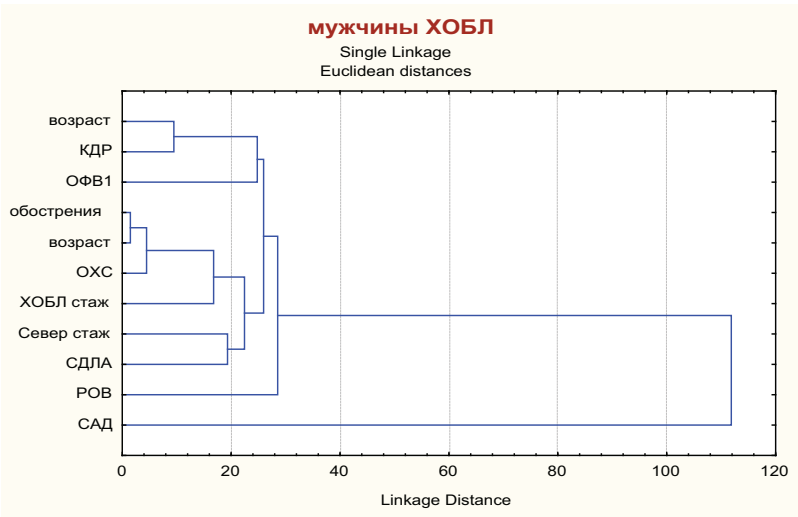


Рисунок 5. Кластеры факторов риска коронарных событий у мужчин с ХОБЛ
Figure 5. Clusters of risk factors for coronary events in women with COPD

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. Луценко М.Т. Хронические заболевания легких в условиях севера России. Фундаментальные исследования. 2012; 4 (часть 1): 74-79.
Lutsenko M.T. Chronic lung disease in the north of Russia. Basic research. 2012; 4 (Part 1): 74-79. [in Russian].

2. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. Пульмонология. 2016; 26(3): 364-371.
Vatutin N.T., Smirnova A.S. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: treatment features. Pulmonology 2016; 26 (3): 364-371 [in Russian].

3. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС Русский медицинский журнал. 2014; 5: 389-392.
Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Comorbidity Paradigm: syntropy of COPD and IBS. Russian medical journal. 2014; 5: 389-392. [in Russian].

4. Desalu O.O. Prevalence of self-reported allergic rhinitis and its relationship with asthma among adult. J. Investig Allergol. Clin. Immunol. 2009; 19(6): 474-480.

5. Попова М.А. Инфаркт миокарда на Севере: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Сургут: изд-во СурГПИИ. 2003; 180 с.
Popova M.A. Myocardial Infarction in the North: pathogen, clinic, diagnosis, treatment. Surgut. 2003; 180 p. [in Russian].

6. Kerry Schnell, Carlos O Weiss, Todd Lee. The Prevalence of Clinically-relevant Comorbid Conditions in Patients with Physician-diagnosed COPD — A Cross-sectional Study Using Data from NHANES 1999-2008. BMC Pnlm Med. 2012; 12: 26.

7. Вёрткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. Лечащий врач. 2013; 9: 20-24.

- Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhokova O.M. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and the clinical and pharmacological niches of roflumilast. *Attending doctor*. 2013; 9: 20–24.
8. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прощаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости*. 2013; 4(147), выпуск 21: 12–17.
Correia, L. L., Lebedev A., Efremova O.A., Prewiev K.I., Litovchenko, E.S. the Problem of polymorbidity in combination chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Scientific reports*. 2013; 4(147), issue 21: 12–17. [in Russian].
 9. Hole, D. J. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study / D. J. Hole, G. C. Watt, G. Davey-Smith [et al.]. *Br. Med. J.* 1996: 313; 711–715.
 10. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2005; 9: 10–16.
Karoli N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine*. 2005; 9: 10–16. [in Russian]
 11. Santos S. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–638.
 12. Гельцер Б.И. Взаимосвязь вазомоторных эффектов эндотелия магистральных и церебральных артерий при обструктивных заболеваниях легких. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2008; 94(2): 206–211.
The Relationship of vasomotor effects of the endothelium of the main and cerebral arteries in obstructive pulmonary diseases. *Russian journal of physiology*. I. M. Sechenov. 2008; 94(2): 206–211. [in Russian].
 13. Persson C. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. C. Persson, C. Bengtsson, L. Lapidus [et al.]. *Am J Epidemiol*. 1986; 124: 942–948.
 14. Smith E.B. Fibrinogen, fibrin and arterial wall. E. B. Smith. *Eur. Heart J.* 1995; 11–15.
 15. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. For the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166: 675–679.
 16. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2011; 4: 109–117.
Makarova M.A. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology* 2011; 4: 109–117. [in Russian].
 17. Куликов В.П. Клиническая патофизиология и функциональная диагностика: учебно-метод. пособие. Барнаул: Параграф. 2004; 415 с.
Kulikov V.P. Clinical pathophysiology and functional diagnostics: a teaching method. *Manual*. Barnaul: Paragraph. 2004; 415 p. [in Russian].
 18. Sin D.D. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? *Ther Adv Respir Dis*. 2008; 2: 65–74.
 19. Watson L. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscope study. *Respir. Med*. 2006; 100, 4: 746–753.
 20. Makris D. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir. Med*. 2007; 101(6): 1305–1312.
 21. Визель И.Ю. Результаты динамического наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение 2–5 лет. Обзор литературы. *Вестник современной клинической медицины*. 2009; 2(1): 27–31.
Wiesel I.Yu. Results of dynamic observation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 2–5 years. *Literature review*. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2009; 2(1): 27–31. [in Russian].
 22. Долгополова Д.А., Попова М.А., Терентьева Н.Н. Прогнозирование коронарных событий на основе анализа динамики морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на севере. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(1): 36–45.
Dolgoplova D.A., Popova M.A., Terentyeva N.N. Prediction of coronary events based on the analysis of the dynamics of the morphofunctional parameters of the cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the north. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(1): 36–45. [in Russian].
 23. Долгополова Д.А., Попова М.А., Веденькина И.В. Морфофункциональные изменения сердца при различном сердечно-сосудистом риске у больных хронической обструктивной болезнью легких. *В мире научных открытий*. 2012; 5.3(29): 55–69.
Dolgoplova D.A., Popova M.A., Vedenkina I.V. Morphofunctional changes in the heart at different cardiovascular risks in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *In the world of scientific discoveries*. 2012; 5.3(29): 55–69 [in Russian].
 24. Долгополова Д.А. Коронарный риск при хронической обструктивной болезнью легких: новые ответы на старые вопросы. *Врач-аспирант*. 2015; 6.2(73): 234–240.
Dolgoplova D.A. Coronary risk in chronic obstructive pulmonary disease: new answers to old questions. *Doctor-graduate student*. 2015; 6.2 (73): 234–240. [in Russian].
 25. Долгополова Д.А., Попова М.А., Веденькина И.В. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШКАЛЫ SCORE В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. Современные проблемы науки и образования. 2014; 2: Электронный ресурс: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12951> (дата обращения: 14.12.2018).
Dolgoplova D.A., Popova M.A., Vedenkina I.V. Assessment of the possibility of using the SCORE scale in predicting cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Modern problems of science and education*. 2014; 2: Electronic resource: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12951> (appeal date: 12/14/2018) [in Russian].
 26. He J.Q. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax*. 2009; 64: 698–704.
 27. Pinto-Plata V.M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61: 23–28.

A

Статья получена/Article received 14.12.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
05.02.2019 г.

А.С. Кузярова*¹, М.З. Гасанов², М.М. Батюшин¹, О.В. Голубева³

¹— ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

²— ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

³— ООО «Гемодиализный центр Ростов», Ростов-на-Дону, Россия

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ МЫШЕЧНОГО ИСТОЩЕНИЯ: РОЛЬ МИОСТАТИНА И ПРОТЕИНКИНАЗЫ β В ПРОГРЕССИРОВАНИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.S. Kuzyarova*¹, M.Z. Gasanov², M.M. Batyushin¹, O.V. Golubeva³

¹Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1, Rostov-on-Don, Russia

³LLC «Hemodialysis Center Rostov», Rostov-on-Don, Russia

MOLECULAR BASES OF MUSCULAR DEFINITION: THE ROLE OF MYOSTATIN AND PROTEINKINASE β IN PROGRESSION OF PROTEIN-ENERGY WASTE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Резюме

Совершенствование нефрологической службы и повышение доступности гемодиализа создают предпосылки для более детального анализа осложнений и сопутствующих заболеваний, с ним ассоциированных. Одним из основных клинических состояний, значительно ухудшающих прогноз пациента, является белково-энергетическая недостаточность (БЭН), проявляющаяся потерей мышечной массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры, которая, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни, а, нередко, к инвалидизации и смерти. **Цель исследования:** оценка взаимосвязи миостатина и протеинкиназы β , как маркеров катаболического каскада, с проявлениями БЭН у пациентов на гемодиализе. **Материалы и методы:** в исследовании принимали участие 80 человек (47 мужчин и 33 женщины), медиана возраста составляла $51,7 \pm 11,6$ лет. Все пациенты имели ХБП 5Д стадии и получали лечение хроническим гемодиализом, средней длительностью 33,5 (0,5; 236) месяцев. Проводился сбор анамнестических данных, антропометрическое измерение, оценка мышечной силы методом кистевой динамометрии. Уровни MSTN и АКТ определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit, США). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office (USA) и Statistica-10.0 (StatSoft Inc., USA). **Результаты:** была выявлена зависимость локального увеличения толщины кожных складок при повышении уровня MSTN, а также уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки на фоне снижения АКТ ($p = 0,03$). Для оценки степени мышечной деградации был предложен индекс катаболизма мышечной ткани, имеющий статистически подтвержденную связь со степенью БЭН и ее клиническими проявлениями. Анализ влияния маркеров системного воспаления на концентрацию MSTN не дал статистически значимых результатов. Однако в подгруппе с повышенным содержанием АКТ на фоне активации анаболических процессов отмечалось снижение $\beta 2$ -микроглобулина и прирост сывороточного железа ($p = 0,04$). В подгруппе с высоким уровнем MSTN определялись более высокие концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ). Обнаружена прямая корреляционная связь между повышением протеинкиназы β и годовой флюктуацией ПТГ ($r = 0,83$, $p = 0,01$). **Заключение.** В проведенном нами исследовании было установлено, что у пациентов с ХБП 5Д, получающих терапию хроническим гемодиализом,

*Контакты/Contacts. E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru

активность миостатина и протеинкиназы β меняется в сторону превалирования деградации белка над процессами синтеза, что создает предпосылки для развития саркопении. С учетом полученных данных, дальнейшее изучение межмолекулярных взаимодействий данных маркеров в катаболическом каскаде мышечных белков представляет исследовательский интерес.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, белково-энергетическая недостаточность, саркопения, миостатин, протеинкиназа β

Для цитирования: Кузярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М. и др. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ МЫШЕЧНОГО ИСТОЩЕНИЯ: РОЛЬ МИОСТАТИНА И ПРОТЕИНКИНАЗЫ β В ПРОГРЕССИРОВАНИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(2): 126-132. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132

Abstract

Improving the nephrology service and increasing the availability of hemodialysis create the prerequisites for a deeper analysis of the associated complications and associated diseases. One of the main clinical conditions that worsen the patient's prognosis is protein-energy deficiency (BPH), which is manifested by loss of muscle mass, strength and performance of skeletal muscles, which also leads to a decrease in quality of life, and often to disability and death. **The aim:** assess of the relationship between myostatin and protein kinase β , as markers of the catabolic cascade, with the manifestations of PEW in hemodialysis patients. **Materials and methods:** 80 people took part in the study (47 men and 33 women), the median age was 51.7 ± 11.6 years. All patients had CKD 5D stages with chronic hemodialysis treatment for an average duration of 33.5 (0.5; 236) months. All patients were carried out a detailed clinical and anamnestic examination, we estimated the anthropometric measurement, muscular strength were using the hand dynamometry method. The levels of MSTN and AKT were determined in serum by enzyme immunoassay (ELISA Kit, USA). Statistical analysis was carried out using STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., USA). **Results:** A dependence of the local increase in skin folds with an increase in the MSTN level, as well as a decrease in the thickness of the subcutaneous fatty tissue with a decrease in AKT ($p = 0.03$) was detected. We proposed a muscle catabolism index for assessing the degree of muscle degradation. IT had a statistically proven association with degree PEW and clinical manifestations of it. Analysis of the effects of markers of systemic inflammation with MSTN did not give statistically significant results. However, in the subgroup with elevated AKT with the activation of anabolic processes, we observed a decrease in β 2-microglobulin and an increase in serum iron ($p = 0.04$). In the subgroup with a high level of MSTN, higher concentrations of parathyroid hormone (PTH) were determined. We found a direct correlation between the increase in protein kinase β and the annual PTH fluctuation ($r = 0.83$, $p = 0.01$). **Conclusion.** In our study, we were found that in patients with CKD5D receiving therapy with chronic hemodialysis, the activity of myostatin and protein kinase β varies. This leads to an increase in protein degradation over the processes of synthesis, which creates prerequisites for the development of sarcopenia. Taking into account the data obtained, further study of the intermolecular interactions of these markers in the catabolic cascade of muscle proteins is of research interest.

Key words: chronic kidney disease, protein-energy deficiency, sarcopenia, myostatin, protein kinase β

For citation: Kuzyarova A.S., Gasanov M.Z., Batyushin M.M. et al. MOLECULAR BASES OF MUSCULAR DEFINITION: THE ROLE OF MYOSTATIN AND PROTEINKINASE β IN PROGRESSION OF PROTEIN-ENERGY WASTE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 126-132. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132

АКТ — протеинкиназа β , ISRNM — Международное общество по почечному питанию и метаболизму, MSTN — миостатин, БЭН — белково-энергетическая недостаточность, ИКМТ — индекс катаболизма мышечной ткани, ПТГ — паратиреоидный гормон, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность

Введение

Совершенствование нефрологической службы и повышение доступности гемодиализа как метода заместительной почечной терапии создают предпосылки для более детального анализа осложнений и сопутствующих заболеваний с ним ассоциированных. Одним из основных клинических состояний, значительно ухудшающих прогноз пациента, является белково-энергетическая недостаточность (БЭН) и развитие на фоне уремической интоксикации потери мышечной массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры, называемой саркопенией. Эти изменения приводят к снижению качества жизни и нередко к инвалидизации и смерти [3].

Международное общество по почечному питанию и метаболизму (ISRNM) выделяет саркопению в качестве клинического проявления БЭН [7]. По последним данным от 20-70% пациентов с ХБП на гемодиализе страдают от осложнений, связанных с БЭН [1]. Согласно рекомендациям ISRNM, в диагностике

БЭН выделяют основные критерии: низкий вес тела, включающий снижение жировой массы и ИМТ; уменьшение мышечной массы (на основании измерения окружности плеча, двойной рентгеновской абсорбциометрии, биоимпедансометрии) или изменения креатинина крови; снижение потребляемого белка/энергии; определение биохимических маркеров катаболизма белка [10].

Незначительный, но стойкий дисбаланс между синтезом белка и его деградацией у пациентов с заболеваниями почек вызывает значительную потерю белка. В настоящее время не существует совершенных методов предотвращения мышечного истощения, вызванного хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако были выявлены механизмы, которые регулируют метаболизм мышечного белка. Их изучение создаст условия для разработки терапевтических подходов, направленных на фармакологическую коррекцию межмолекулярных взаимоотношений в каскаде мышечного метаболизма и позволит контролировать этот процесс.

Одним из ведущих катаболических путей, вызывающих деградацию мышечных белков, считают активацию убиквитин-протеасомной системы, реализующей свое действие через миостатин и протеинкиназу β [13].

Миостатин (MSTN) — член семейства трансформирующего фактора роста-бета, катаболические эффекты которого обусловлены, с одной стороны, активацией Smad 2/ Smad3 сигнальных молекул и блокированием фосфорилирования протеинкиназы β (АКТ). В результате нарушается передача сигналов через IGF-1 / PI3K / Akt путь, увеличивается уровень активного фактора FoxO1 и активируются гены, связанные с атрофией [6]. С другой стороны, сигнал миостатина в АКТ-mTOR каскаде блокирует синтез эндогенного белка, также приводя к развитию мышечной атрофии. Еще одним эффектом гиперэкспрессии MSTN является развитие фиброза [9] и подавление активности клеток-сателлитов, участвующих в процессах репарации мышечного волокна [5]. Описанные механизмы деградации мышечной ткани могут быть инициированы осложнениями хронической почечной недостаточности: метаболическим ацидозом, дефектной сигнализацией инсулина, воспалением, уремической интоксикацией, гормональным дисбалансом, гиподинамией и аномальной регуляцией аппетита.

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи миостатина и протеинкиназы β , как маркеров катаболического каскада, с проявлениями БЭН у пациентов на гемодиализе.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 80 человек, из которых 47 мужчин и 33 женщины, медиана возраста составляла $51,7 \pm 11,6$ лет. Все пациенты имели ХБП 5Д стадии и получали лечение хроническим гемодиализом, средней длительностью $33,5$ ($0,5$; 236) месяцев. Проводился сбор анамнестических данных, антропометрическая оценка верхних и нижних конечностей (измерялся диаметр окружности плеча, запястья, шеи, бедра; толщина подкожно-жировой складки в области бицепса, трицепса, над и под лопаткой, в подвздошной области). Мышечную силу измеряли методом кистевой динамометрии (ДМЭР-120-0,5, Россия). Стадия БЭН оценивалась с использованием комплексной методики в модификации G.L. Bilbrey и T.L. Cohen [4]. Концентрация MSTN и АКТ определялись в сыворотке крови методом полуоткрытого иммуноферментного анализа с использованием набора Myostatin ELISA Kit (США), Protein Kinase B Beta ELISA Kit (США). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office (USA) и Statistica-10.0 (StatSoft Inc., USA).

Статистическая значимость различий двух средних определялась с помощью критерия Стьюдента при

нормальном распределении выборки, критерия Манна-Уитни — при отклонении от нормального. Корреляционный анализ при нормальном распределении признака осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном — коэффициента Спирмена. Проводился линейный регрессионный одно- и многофакторный анализ. Параметрический дисперсионный анализ осуществлялся с помощью анализа ANOVA и теста Levene, теста Браун-Форсайта. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Нами отмечена высокая распространенность БЭН в исследуемой группе: у 90% обследуемых определялись выраженные в разной степени проявления мышечной атрофии. При этом большая часть нарушений относилась к легкой и среднетяжелой степени БЭН ($61,25\%$ и $27,5\%$), у 1 пациента был выявлен выраженный белковый дисбаланс. Была обнаружена корреляционная зависимость между комбинированным признаком наличия БЭН и снижения мышечной силы. Полученные данные нами были распределены на три подгруппы, где 0 — отсутствие снижения мышечной силы, 1-снижение силы мышц руки или ноги, 2- снижение мышечной силы обоих конечностей (Таб.1).

Средний уровень MSTN в группе обследованных составил $8,47 \pm 1,27$ нг/мл, среднее значение АКТ составило $3,15 \pm 2,15$ нг/мл, колеблясь от $0,08$ до $11,6$ нг/мл, распределение в обоих случаях не отличалось от нормального. Проведение анализа ANOVA и теста Браун-Форсайта позволило распределить количественные признаки по двум подгруппам в зависимости от уровня миостатина. Отмечались более высокие концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в подгруппе с высоким уровнем MSTN, что свидетельствует о возможной активации катаболического контура мышечного метаболизма у пациентов с ХБП5Д на фоне вторичного гиперпаратиреоза. В отношении повышения протеинкиназы β была выявлена корреляционная зависимость с годовой флюктуацией ПТГ ($r=0,83$, $p=0,01$). В подгруппе с высокой флюктуацией ПТГ наблюдалось более выраженное снижение уровня ПТГ в процессе наблюдения (-123 ± 12 против 11 ± 18 нг/мл, $p=0,021$), а также более частое назначение гормонзаместительной терапии ($38,5\%$ против $11,1\%$, $p=0,04$).

При оценке влияния неспецифических маркеров системного воспаления на концентрацию миостатина крови статистически значимых результатов получено не было. (Таб. 2).

Однако в подгруппе с повышенным содержанием АКТ на фоне активации анаболических процессов отмечался прирост сывороточного железа и снижение $\beta 2$ - микроглобулина (Таб. 3).

Таблица 1. Корреляционные связи комбинированного признака «БЭН и Снижение мышечной силы конечностей» с клиническими параметрами
Table 1. Correlation of the combined symptom «PEW and Reduced muscle strength of the limbs» with clinical parameters

Клинический признак/ Clinical parameters	r Spearman
Пол (мужской — 0, женский — 1)/Gender (male — 0, female — 1)	0,30*
Динамометрия на бесфистульной руке, Н/Dynamometer on a fist-free hand, N	-0,50*
Динамометрия на левой руке, Н/Dynamometer on the left hand, N	-0,50*
Динамометрия на правой руке, Н/ Dynamometer on the right hand, N	-0,50*
Снижение кистевой мышечной силы/ Decreased carpal muscle strength	0,37*
Проба с поднятием ноги, сек/ Test with raising the legs, sec	0,37*
Снижение мышечной силы ноги/ Reduced muscle leg strength	-0,62*
Степени снижения мышечной силы конечностей/ The degree of reduction of muscle strength of the limbs	0,75*

Примечание/Note: *— $p < 0,05$

Таблица 2. Значения клинических признаков ($M \pm SD$) в подгруппах в зависимости от уровня MSTN
Table 2. The values of clinical signs ($M \pm SD$) in subgroups depending on the level of MSTN

Признак / The sign	Миостатин/ MSTN		SS	SS error	MS error	F	p
	$\leq 8,49$ нг/мл (ng/ml)	$> 8,49$ нг/мл (ng/ml)					
Лимфоциты, тыс/мкл / Lymphocytes / μ l	4,58 $\pm$ 0,5	4,54 $\pm$ 0,5	0,001	7,94	0,40	0,01	0,91
Трансферрин, г/л / Transferrin, g / l	4,9 $\pm$ 0,45	4,8 $\pm$ 0,36	0,05	5,9	0,08	0,71	0,40
Ферритин, мкг/л / Ferritin, mcg / l	386 $\pm$ 367	366 $\pm$ 263	79 042	4 241 027	55 803	1,42	0,24
Железо сыворотки / Serum iron, g / l	40,5 $\pm$ 2,9	40,5 $\pm$ 3,6	2,7	396	5,1	0,53	0,47
Альбумин крови, г/л / Albumin, g / l	41,8 $\pm$ 2,3	41,7 $\pm$ 2,3	0,01	173	2,22	0,005	0,94
HbA1c, %	5,9 $\pm$ 1,2	7,5 $\pm$ 1,1	0,03	4,44	0,64	0,04	0,84
β 2-МКГ, нг/мл / β 2-MCG, ng / ml	419 $\pm$ 32	425 $\pm$ 29	0,30	39 883	511	0,0006	0,98
СРБ, мг/л / CRP, mg / l	124 $\pm$ 26	118 $\pm$ 42	2 438	60 401	774	3,15	0,07

Таблица 3. Значения клинических признаков ($M \pm SD$) в подгруппах в зависимости от уровня АКТ
Table 3. The values of clinical signs ($M \pm SD$) in subgroups depending on the level of ACT

Признак/The sign	Протеинкиназа β /АКТ		SS	SS error	MS error	F	p
	$\leq 2,55$ нг/мл (ng/ml)	$> 2,55$ нг/мл (ng/ml)					
Лимфоциты, тыс/мкл/ Lymphocytes / μ l	4,6 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	0,48	7,8	0,09	1,88	0,17
Трансферрин, г/л / Transferrin, g / l	4,86 $\pm$ 0,4	4,81 $\pm$ 0,4	0,007	6,4	0,08	0,09	0,77
Ферритин, мкг/л / Ferritin, mcg / l	327 $\pm$ 255	427 $\pm$ 366	67 467	4 125 783	54 286	1,25	0,27
Железо сыворотки / Serum iron, g / l	40,3 $\pm$ 2,5	44,7 $\pm$ 3,8	20,3	380	4,9	4,2	0,04
Альбумин крови, г/л / Albumin, g / l	41,9 $\pm$ 2,2	41,6 $\pm$ 2,4	0,19	174	2,2	0,08	0,77
HbA1c, %	5,9 $\pm$ 1,2	7,5 $\pm$ 1,1	0,03	4,44	0,64	0,04	0,84
β 2-МКГ, нг/мл / β 2-MCG, ng / ml	419 $\pm$ 32	425 $\pm$ 29	0,30	39 883	511	0,0006	0,98
СРБ, мг/л / CRP, mg / l	124 $\pm$ 26	118 $\pm$ 42	2438	60 401	774	3,15	0,07

При оценке влияния антропометрических измерений на уровень MSTN, было установлено, что повышение его концентрации (выше медианы $\geq 8,49$ нг/мл) ассоциировано с увеличением толщины кожной складки над бицепсом и в подвздошной области (Рис. 1, Рис. 2). В то же время у пациентов с низким уровнем АКТ отмечалось увеличение толщины кожной складки над бицепсом выше среднего значения (Рис. 3). Эти данные указывают на активацию липидного обмена в обсуждаемых областях при нарастании катаболических процессов в мышечной ткани.

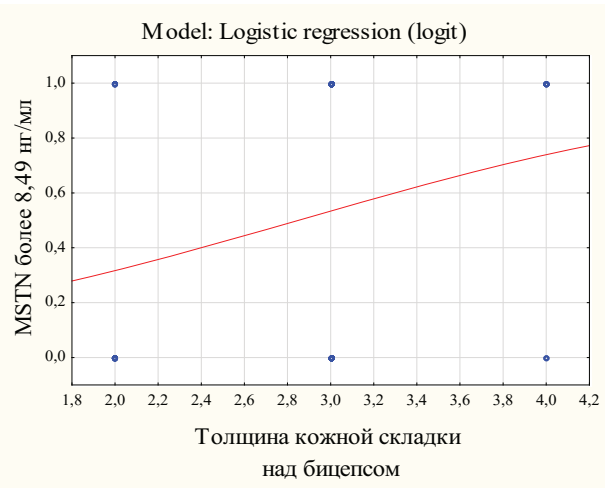


Рисунок 1. Вероятность повышения уровня миостатина в зависимости от толщины кожной складки над бицепсом
Figure 1. The probability of increasing the level of myostatin, depending on the thickness of the skin fold above the biceps

При изучении ассоциации MSTN и протеинкиназы β была установлена взаимосвязь между этими биомаркерами. Нами предложен индекс катаболизма мышечной ткани (ИКМТ), который рассчитывается путем отношения MSTN к АКТ. С его помощью можно косвенно судить о направленности метаболизма скелетной мускулатуры у пациентов с ХБП5Д. Мы распределили пациентов на три подгруппы: 0 — низкий ИКМТ, который определяется преобладанием процессов анаболизма (низкий миостатин, высокий АКТ), 1- умеренный ИКМТ, процессы синтеза и распада белка уравновешены (низкий миостатин, низкий АКТ или высокий миостатин, высокий АКТ),

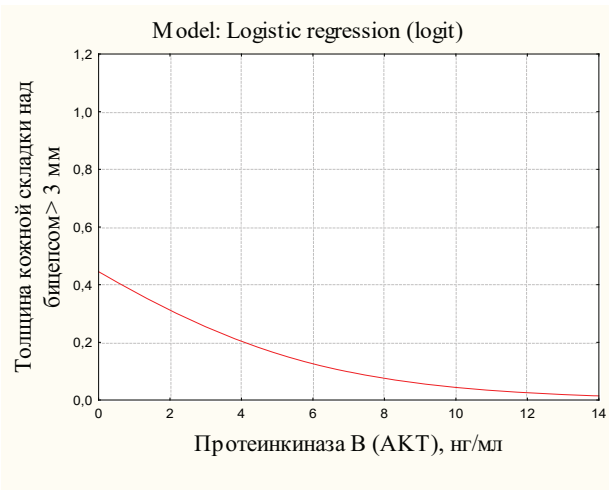


Рисунок 3. Толщина кожной складки над бицепсом в зависимости от уровня АКТ
Figure 3. The thickness of the skin fold above the biceps depending on the level of Akt

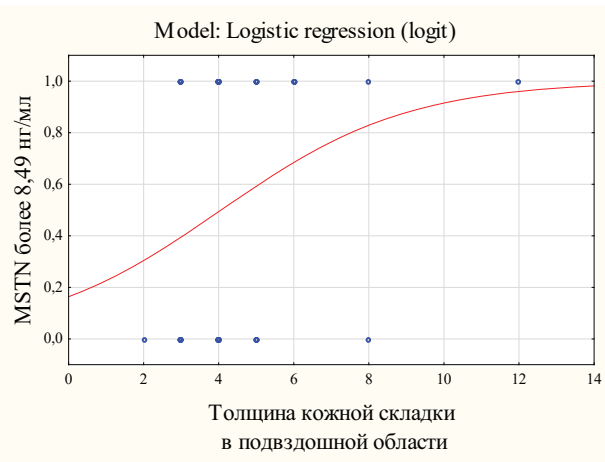


Рисунок 2. Вероятность повышения уровня миостатина в зависимости от толщины кожной складки в подвздошной области
Figure 2. The probability of increasing the level of myostatin, depending on the thickness of the skin fold in the iliac region

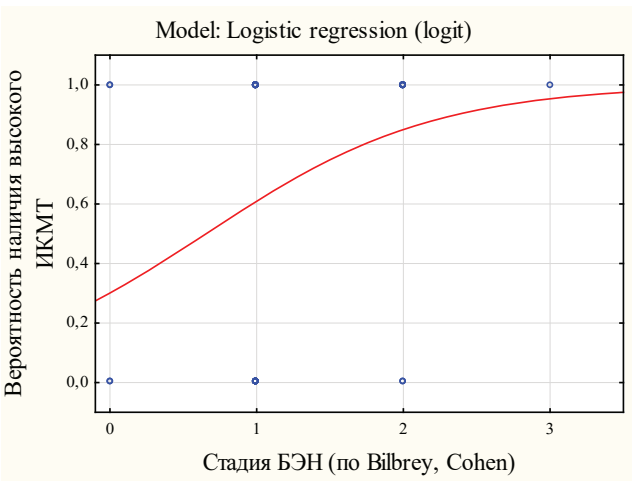


Рисунок 4. Уравнение регрессии и графическое изображение вероятности повышения ИКМТ в зависимости от стадии БЭН
Figure 4. The regression equation and the graphic image of the probability of increasing the ICMT depending on the stage of PEW

Таблица 4. Значения признаков ($M \pm SD$) в зависимости от наличия БЭН и уровня ИКМТ
Table 4. Values of signs ($M \pm SD$) depending on the presence of PEW and ICMT

Признак/The sign	БЭН нет/no PEW			БЭН есть/have PEW		
	ИКМТ/ICMT					
	0	1	2	0	1	2
Динамометрическое измерение кистевой силы на бесфистульной руке, Н/Dynamometric measurement of carpal force on a fist-free hand, N	44,8±30	39,0±19	23,2±7,4	37,7±13	36,2±13	32,7±11
SS=595, MS=119, F=2,81, ρ=0,022						

2- высокий ИКМТ, при котором деградация мышечных белков значительно превалирует над их синтезом (высокий MSTN, низкий АКТ). По данным регрессионного анализа, отмечалось увеличение предложенного коэффициента при нарастании стадии БЭН (Рис. 4). В проведенном нами исследовании связь показателей, характеризующих снижение мышечной силы с изучаемыми катаболическими маркерами, статистически значима только в отношении повышения миостатина ($\chi^2=4,15$, $p=0,041$). Однако применение ИКМТ позволяет более четко отследить патогенетические взаимодействия. Так снижение мышечной силы на фоне повышения ИКМТ отмечалось в 91% случаев, против 63% при его отсутствии ($\chi^2=3,67$, $p=0,048$). Проведение анализа ANOVA и оценка статистической значимости с помощью теста Levene позволяет провести количественный анализ признаков в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия БЭН и степени ИКМТ (Табл. 4).

Обсуждение

Диссоциация в процессах кинетики белка при терминальной стадии ХПН связана не только с алиментарным дефицитом, как считалось ранее, но и нарушением синтеза и распада протеинов [6]. В случае ХБП-индуцированной мышечной атрофии преобладание процессов белковой деградации, имеют большее значение, чем снижение синтеза [12]. Подобные изменения в мышечной ткани характеризуются развитием БЭН, сопровождающейся снижением массы и функции мышечного волокна [8]. Одна из ведущих ролей в поддержании гомеостаза скелетных мышц отводится миостатину и протеинкиназе β [2], активность которых определяется рядом экзо- и эндогенных факторов, в частности, дисбалансом витамина Д и развитием вторичного гиперпаратиреоза [4]. Вместе с тем, метаболический ацидоз и системная воспалительная реакция на фоне уремии также могут оказывать триггерное влияние на систему мышечного протеолиза [5]. В проведенном нами исследовании было установлено, что у пациентов с ХБП, получающих терапию хроническим гемодиализом, изменяются активности обсуждаемых биомаркеров, приводя к превалированию деградации белка над процессами синтеза, что создает предпосылки для развития саркопении.

Определение сывороточной концентрации MSTN и АКТ, а также коэффициента их межмолекулярного взаимодействия может выступать в качестве дополнительной малоинвазивной методики для постановки диагноза БЭН и косвенной оценки выраженности саркопении у пациентов с ХБП5Д.

Заключение

Установлено влияние повышенного уровня миостатина и низкого уровня протеинкиназы β на параметры мышечной силы пациентов с ХБП5Д. Определена зависимость изменения данных факторов при антропометрической оценке толщины кожной складки различных сегментов тела, что может быть связано с процессами фибро-адипогенеза в мышечном волокне. Разработанный оригинальный индекс катаболизма мышечной ткани может быть использован в комплексной оценке нутритивного статуса пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом. Дальнейшее изучение межмолекулярных взаимодействий MSTN и АКТ в катаболическом каскаде мышечных белков представляет исследовательский интерес. В частности, требует глубокого изучения вопрос внутриклеточного определения обсуждаемых биомаркеров, а также интегративная роль серин-треониновой протеинкиназы mTOR в обмене мышечной ткани у пациентов с ХБП и саркопенией.

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. Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии, МОНИКИ 1775, Москва. 2015; 3-5
Vetchinnikova O.N., Pichugin I.S. Protein-energy deficiency in patients with chronic kidney disease on dialysis therapy, MONIKI 1775, Moscow. 2015; 3-5. [In Russian].

2. Гасанов М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении у пациентов с хронической болезнью почек: интегративная роль mTOR. Нефрология. 2018; 22(5): 9-16.

- Gasarov M.Z. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis pathogenesis in patients with chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology Journal*. 2018; 22(5): 9-16. [In Russian].
3. Смирнов А.В., Голубев Р.В., Коростелева Н.Ю. и др. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология*. 2017; 21(4): 9-29
Smirnov A.V., Golubev R.V., Korosteleva N.Y. et al. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology Journal* 2017; 21(4): 9-29. [In Russian].
 4. Bhat M., Kalam R., Qadri S.S., Madabushi S, Ismail A. Vitamin D deficiency-induced muscle wasting occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats. *Endocrinology*. 2013; 154(11): 4018–4029. DOI: 10.1210/en.2013-1369
 5. Bing D., Feng Z., Jianghui W. et al. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metab*. 2017; 14(29): 42. DOI: 10.1186/s12986-017-0179-1.
 6. Carrero J.J., Johansen K.L., Lindholm B. et. al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016; 90(1): 53–66. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.025.
 7. Domański M., Ciechanowski K. Sarcopenia: A Major Challenge in Elderly Patients with End-Stage Renal Disease. *Journal of Aging Research*. 2012; article ID: 754739, pages 12. DOI: 10.1155/2012/754739
 8. Ebner N., von Haehling S. Silver linings on the horizon: highlights from the 10th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(1):176-182. DOI: 10.1002/jcsm.12290.
 9. Jiangling D., Yanjun D., Zihong C. et al. The pathway to muscle fibrosis depends on myostatin stimulating the differentiation of fibro/adipogenic progenitor cells in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 91(1): 119–128. DOI: 10.1016/j.kint.2016.07.029.
 10. Mak R.H., Ikizler A.T., Kovesdy C.P. et al. Wasting in chronic kidney disease. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011; 2(1): 9–25. DOI: 10.1007/s13539-011-0019-5
 11. Sharma M., McFarlane C., Kambadur R. et al. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life*. 2015; 67(8): 589–600. DOI:10.1002/iub.1392
 12. Wang X.H., Mitch W.E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(9): 504–516. DOI: 10.1038/nrneph.2014.112
 13. Xiaonan H.W., William E.M. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10 (9): 504–516. DOI:10.1038 / nrneph.2014.112

A

Статья получена/Article received 29.04.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
13.02.2019 г.

XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

8-11 апреля 2019 года пройдет Старейший конгресс, ставший уже культовым в нашей стране.

Место проведения: Центр Международной Торговли г. Москва (Конгресс-центр ЦМТ)

Адрес: 123610, г. Москва, Краснопресненская набережная, д.12

Долгом профессионалов здравоохранения является постоянное текущее обновление знаний. XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» окажет в этом поддержку врачам. Школы для практикующих врачей будут проведены и аккредитованы в рамках системы Непрерывного Профессионального Образования.

В целях предоставления врачам возможности выстраивания персональной траектории участия, предложен особый порядок избранных мероприятий Конгресса, получивший название «Саммит». Саммит — это особый регламент для целого медицинского направления в рамках конгресса «Человек и лекарство». На заседаниях будут обсуждаться самые актуальные проблемы здравоохранения, с участием ведущих российских и иностранных специалистов. Регламент предусмотрен для следующих направлений: «Саммит по первичной медико-санитарной помощи», «Гастро-Саммит», «Кардио-Саммит», «Саммит Пульмонологов» и др.

В рамках конгресса пройдет III Съезд молодых терапевтов, делегатами которого станут молодые ученые и интернисты — лидеры исследовательских и научных проектов, делегаты Советов молодых ученых и студенческих научных обществ, посвятивших себя терапии.

***Приглашаем Вас принять участие в работе XXVI Российского
национального конгресса «Человек и лекарство»!***

О.А. Трактирская¹, Т.В. Адашева¹,
А.Н. Бойко², Е.В. Попова²

¹ — ФГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

O.A. Traktirskaya¹, T.V. Adasheva¹, A.N. Boyko², E.V. Popova²

¹ — Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

THE CONDITION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Резюме

Целью исследования явилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза с оценкой маркеров сосудистого повреждения и состояния системы оксидант/антиоксидант. **Материал и методы.** В исследование включено 45 пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза (17 мужчин и 28 женщин), возраст — 28 [24;32] лет, длительность заболевания — 5,5 [2;7] лет. Контрольную группу составили практически здоровые пациенты, возраст — 30 [25;33] лет. Больные рассеянным склерозом были обследованы неврологически с оценкой инвалидизации по шкале Expanded Disability Disease Score. Инструментальные методы включали комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы (суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и суточное мониторирование артериального давления с определением суточной жесткости сосудистой стенки, эхокардиографическое исследование). Лабораторные методы включали: клинический, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, гликемии, высокочувствительного С-реактивного белка. Изучались показатели оксидативного стресса (ацилгидроперекиси) и антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза); маркер эндотелиальной дисфункции (молекула межклеточной адгезии первого типа). **Результаты.** В группе больных рассеянным склерозом отмечалось повышение уровня С-реактивного белка, молекулы межклеточной адгезии первого типа по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты были статистически значимо повышены ($p < 0,001$). По результатам суточного мониторирования артериального давления вариабельность систолического артериального давления и диастолического артериального давления в дневные часы была снижена по сравнению с группой контроля ($p < 0,026$) и ($p < 0,002$) соответственно. Показатели суточной жесткости сосудистой стенки в группе больных рассеянным склерозом были статистически значимо повышены ($p < 0,001$). По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ в обеих группах нарушения ритма сердца выявлено не было. В группе больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза выявлено повышение количества наджелудочковых экстрасистол по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). Основные показатели эхокардиографии находились в пределах нормальных значений, достоверных различий между группами выявлено не было. **Заключение.** Больные рассеянным склерозом имеют маркеры повышенного сердечно-сосудистого риска в виде дисбаланса в системе оксидант/антиоксидант, повышения показателей сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции и жесткости сосудистой стенки.

Ключевые слова: рассеянный склероз, сердечно-сосудистые заболевания, оксидативный стресс, антиоксидантная защита, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки

Для цитирования: Трактирская О.А., Адашева Т.В., Попова Е.В., Бойко А.Н., Шахрай Н.Б. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 133-139. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-133-139

Abstract

The aim of the research was to study the state of the cardiovascular system, systemic inflammation and balance oxidant/antioxidant in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Material and methods.** The study included 45 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (17 men and 28 women), age 28 [24; 32] years, disease duration 5.5 [2; 7] years. The control group included practically healthy patients, age 30 [25; 33] years. Patients with multiple sclerosis were examined neurologically with Expanded Disability Disease Score rating of disability. Instrumental methods included a comprehensive assessment of the cardiovascular system (24-hour Holter ECG monitoring and 24-hour blood pressure monitoring with determination of the daily arterial vascular stiffness, echocardiography). Laboratory methods included clinical and biochemical analysis of blood, lipid profile, glycemia, C-reactive protein. The indices of oxidative stress (acylhydroperoxide) and antioxidant protection (glutathione peroxidase, superoxide dismutase) were studied; a marker of endothelial dysfunction (vascular cellular adhesion molecule-1) were researched. **Results.** In the group of patients with multiple sclerosis, there was an increase in C-reactive protein, the marker of endothelial dysfunction compared with the control group ($p<0.001$). The indicators of oxidative stress and antioxidant protection were statistically significantly increased ($p<0.001$). According to the results of Daily Blood Pressure Monitoring the variability of systolic blood pressure and diastolic blood pressure during daytime hours was reduced comparison to the control group ($p<0.026$) and ($p<0.002$) respectively. The indicators of daily arterial stiffness in the group of patients with multiple sclerosis was statistically significantly increased ($p<0.001$). According to the results of Holter ECG monitoring, no heart rhythm disorder was detected in both groups. In the group of patients with remitting course of multiple sclerosis, an increase in the number of supraventricular extrasystoles was detected compared with the control group ($p<0.005$). The main indicators of echocardiography were within normal values, no significant differences between the groups were found. **Conclusion.** The study showed that multiple sclerosis patients are at risk of developing cardiovascular diseases and require increased attention to prevent the development.

Key words: multiple sclerosis, cardiovascular diseases, oxidative stress, antioxidant protection, endothelial dysfunction, arterial stiffness

For citation: Traktirskaya O.A., Adasheva T.V., Boyko A.N., Popova E.V. THE CONDITION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 133-139. [In Russian]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-2-133-139

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-133-139

АД — артериальное давление, АДГ — артериальная гипертензия, АГП — ацилгидроперекиси, ГПО — глутатионпероксидаза, ДАД — диастолическое артериальное давление, РС — рассеянный склероз, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СОД — супероксиддисмутаза, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — чистота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХО-КГ — эхокардиография, EDSS — Expanded Disability Disease Score, VCAM-1 — молекула межклеточной адгезии первого типа

Рассеянный склероз (РС) относится к одной из наиболее значимых проблем современной неврологии, занимает особое место среди демиелинизирующих заболеваний, как самое распространенное [4]. Этим заболеванием страдают в большинстве своем молодые люди, ведущие активную трудовую деятельность и социальную жизнь [2, 3]. РС является мультифакториальным заболеванием, в иницировании и развитии которого важную роль играют вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, а также внешние факторы, в том числе экологические [3]. Распространенность РС во всем мире около 2,3 млн человек, однако этот показатель продолжает расти [4]. Распространенность РС в России колеблется от 30 до 100 случаев на 100.000 населения [5].

Течение РС, как и его клиническая симптоматика, отличается чрезвычайным многообразием и лабильностью. На современном этапе классификация РС строится в зависимости от активности патологического процесса, отражением которого является тип течения заболевания [3, 5]. У 85-90% пациентов в начале РС регистрируется ремиттирующее течение патологического процесса. Для такого течения характерны четко очерченные обострения, сменяющиеся ремиссией. Основным патогенетическим механизмом ремиттирующего

течения РС являются иммунопатологические реакции [3, 6].

В связи с увеличением общей продолжительности жизни у больных РС необходимо учитывать данные о риске возможных предотвратимых заболеваний [7, 8]. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РС имеет важное значение для оптимизации ведения пациентов и оценки клинического течения заболевания. Коморбидная патология при РС может влиять на качество жизни, течение и подходы к терапии заболевания. Данные о риске развития сердечно-сосудистой патологии при РС противоречивы. С одной стороны, в целом ряде исследований показано, что РС является фактором риска сердечно-сосудистой патологии [8-12]. В исследованиях других авторов показано отсутствие статистически значимой связи между различными вариантами течения РС и риском развития ССЗ [6,13-16]. В ряде литературных источников описываются способы терапии РС, обладающие кардиотоксическим эффектом [8, 11].

Цель исследования: изучение состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза с оценкой маркеров сосудистого повреждения и состояния системы оксидант/антиоксидант.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 45 пациентов (17 мужчин и 28 женщин) в возрасте 28[24;32] лет с ремиттирующим течением РС, диагностированным в соответствии с международными критериями МакДональда (2010), длительностью заболевания 5,5[2;7] лет, частота обострений в год составила 0,8 [0,38;4] (группа 1). Контрольная группа (группа 2) состояла из 15 человек (10 женщин и 5 мужчин) сопоставимого возраста 30 [25;33] лет без клинических проявлений заболеваний нервной системы, т.е. практически здоровых пациентов.

Ни у одного из исследуемых пациентов и группы контроля не было в анамнезе ССЗ, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ).

Пациенты с рассеянным склерозом были обследованы неврологически с оценкой инвалидизации по шкале Expanded Disability Disease Score (EDSS), 10 бальной шкале тяжести заболевания, полученной с помощью оценки отдельных неврологических областей. Данный показатель составил 2,54 [1;3,5] баллов.

Пациентам обеих групп выполнено общеклиническое обследование: клинический и биохимический анализ крови с исследованием липидного профиля (уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности), гликемии, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Также определялись следующие показатели: маркер эндотелиальной дисфункции (молекула межклеточной адгезии первого типа (VCAM-1)), показатели оксидативного стресса (ацилгидроперекиси (АГП)), и антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГПО)).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с использованием портативных мониторов системы VpLab с определением показателей суточной жесткости сосудистой стенки (CrPWVao).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) проводилось с помощью холтеровской системы регистрации ЭКГ Microvit MT-101/200 (SCHILLER, Швейцария). Оценивались такие параметры, как основной ритм, средняя, максимальная и минимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток, наличие пауз, количество экстрасистол, динамика сегмента ST.

Исследование центральной гемодинамики проводилось методом эхокардиографии (ЭХО-КГ) используя эхокардиограф Vivid 7 Expert фирмы «GE Medical Systems» по общепринятой методике. При этом толщину стенок, размер полости левого желудочка (ЛЖ), продольный размер левого предсердия (ЛП) оценивали из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Измерялась толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см) в диастолу, определялись конечный диа-

столический (КДР, см) и конечный систолический размеры (КСР, см) ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ЛЖ. Оценивалась также фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ по Симпсону. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux et al. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался исходя из индексации ММЛЖ к площади поверхности тела обследуемого (S , m^2). Для оценки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) рассчитывали ИММЛЖ, верхнее значение нормы которого составило для женщин 95 г/ m^2 , для мужчин — 115 г/ m^2 .

Статистический анализ и обработку полученных данных проводили с использованием статистической компьютерной программы SPSS 22.0. Вид распределения данных определяли, используя критерий Колмогорова-Смирнова. Для описания выборки использовали медиану, первый и третий квартиль, так как данные, преимущественно, не имели нормального распределения. С помощью критерия Манна-Уитни проводили сравнение в группах. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным антропометрическим и общеклиническим показателям. Клинико-лабораторная характеристика больных РС и пациентов контрольной группы представлена в **таблице 1**.

Все пациенты имели нормальный уровень офисного артериального давления (АД), анамнестических указаний на артериальную гипертензию не было.

По результатам СМАД статистически значимой разницы показателей АД в дневные и ночные часы в обеих группах не было выявлено. Сравнительная характеристика показателей СМАД в 1 и 2 группах представлена в **таблице 2**.

При оценке вариабельности АД обращает на себя внимание достоверное снижение вариабельности систолического артериального давления (VarСАД) в дневные часы в группе больных РС по сравнению с группой контроля ($p < 0,026$). Однако данные показатели находились в пределах нормальных значений. Аналогичная тенденция была обнаружена при оценке вариабельности диастолического артериального давления (VarДАД) в дневные часы в группе больных РС по сравнению с группой контроля ($p < 0,002$).

В ряде исследований имеются данные о связи вариабельности артериального давления с сердечно-сосудистыми осложнениями. С одной стороны, отмечено, что повышение вариабельности АД способствуют развитию эндотелиальной дисфункции из-за подавления продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов, что может в свою очередь приводить к атерогенезу [17]. С другой стороны, у пациентов с высокой вариабельностью отмечается повышение

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных с ремиттирующим течением РС (1 группа) и пациентов контрольной группы (2 группа)
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with a relapsing-remitting MS (1 group 1) and in patients of the control group (group 2)

Показатели/Index	1 группа/ group 1, n=45	2 группа/ group 2, n=45	P
Возраст, лет/Age, years	28 [24;32]	30 [25;33]	0,282
ИМТ/BMI	22,75 [20,5;23,7]	24,66 [20,76;26,32]	0,021
Общий холестерин, ммоль/л/Total cholesterol, mmol/l	4,1 [3,8; 4,33]	4,33 [3,87; 4,68]	0,2
Триглицериды, ммоль/л/Triglyceride, mmol/l	1,3 [0,89; 1,63]	0,88 [0,67; 1,3]	0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л/HDL, mmol/l	1,4 [1,088; 1,6]	1,48 [1,17; 1,67]	0,497
ХС ЛПНП, ммоль/ /LDL, mmol/l	2,31 [1,73; 2,69]	2,39 [2,2; 2,79]	0,272
Общий белок, г/л/Total protein, g/l	72 [68; 74,25]	74 [70; 78]	0,185
Креатинин, мкмоль/л/Creatinine, µmol/l	72,5 [60,75; 83]	72 [64; 78]	0,821
Мочевина, ммоль/л/Urea/mmol/l	4,35 [3,725; 4,925]	4,1 [3,7; 4,7]	0,712
Билирубин общий, мкмоль/л/ Total bilirubin, µmol/l	17 [14; 19]	12 [8,7; 15,2]	0,012
АЛТ, Ед/л/ALT, U/l	24 [24; 28,25]	11 [9; 17]	0,001
АСТ, Ед/л/AST, U/l	22 [19; 26,25]	15 [11; 17]	0,001
Глюкоза, ммоль/л/Glucose, mmol/l	4,55 [4,2; 5,4]	4,7 [4,5; 4,9]	0,382

Примечание/Note: АЛТ — аланинаминотрансфераза/ALT — alanine aminotransferase, АСТ — аспаратаминотрансфераза/AST — aspartate aminotransferase, ИМТ — индекс массы тела/BMI — body mass index, ХС ЛПВП — липопротеиды высокой плотности/HDL — high density lipoprotein, ХС ЛПНП — липопротеиды низкой плотности/LDL — low density lipoprotein, p — достоверность различий (критерий Манна — Уитни)/p — significance of differences (Mann-Whitney test)

Таблица 2. Показатели СМАД у больных с ремиттирующим течением РС (1 группа) и группе контроля (2 группа)
Table 2. Indicators of daily blood pressure monitor in patients with a relapsing-remitting MS (group 1) and in patient of the control group (group 2)

Показатели/Index	1 группа/ group 1, n=45	2 группа/ group 2, n=45	P
Среднее САД день, мм рт.ст./ Mean day SBP, mm Hg	117 [110; 127,25]	115 [106; 123]	0,96
Вариабельность САД день, мм рт.ст./ Variability of SBP day, mm Hg	10 [8; 13]	13 [10; 17]	0,026
Среднее ДАД день, мм рт.ст./ Mean day DBP, mm Hg	73 [67; 78]	75 [70; 82]	0,314
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст./ Variability of DBP day, mm Hg	9 [7; 10]	10 [9; 16]	0,002
Среднее САД ночь, мм рт.ст./ Mean SBP Night, mm Hg	107 [97,5; 117]	101 [92; 118]	0,519
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст./ Variability of SBP night, mm Hg	10 [8; 12]	9 [7; 12]	0,19
Среднее ДАД ночь, мм рт.ст./ Mean DBP Night, mm Hg	66 [58,25; 71]	64 [56; 71]	0,933
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст./ Variability of DBP night, mm Hg	8 [7; 9]	8 [7; 12]	0,665
CHССАД, % / Degree of night decrease in SPB	7,75 [4,2; 11,11]	13 [6; 14]	0,15
CHСДАД, % / Degree of night of night decrease in DBP	9,655 [4,79; 16,42]	18 [11; 22]	0,017
Среднее САД сутки, мм рт.ст./ Mean twenty-four hours SBP, mm Hg	115 [107; 124,25]	111 [102; 121]	0,718
Среднее ДАД сутки, мм рт.ст./ Mean twenty-four hours DBP, mm Hg	71,5 [64,9; 76]	73 [65; 78]	0,788

Примечание/Note: ДАД — диастолическое артериальное давление/DBP — diastolic blood pressure, САД — систолическое артериальное давление/SBP — systolic blood pressure, CHССАД — степень ночного снижения ДАД, CHСДАД — степень ночного снижения САД, p — достоверность различий (критерий Манна — Уитни)

активности симпатической нервной системы, в результате повышается сосудистый тонус, особенно в утренние часы, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [10, 18-19].

Учитывая полученные в исследовании данные (снижение вариабельности артериального давления в группе больных РС по сравнению с контрольной группой) можно предположить, что снижение вариабельности АД при РС свидетельствует об отсутствии влияния вышеуказанных механизмов на развитие риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

По степени ночного снижения диастолического артериального давления (СНСДАД) среди больных РС преобладали пациенты с недостаточной степенью снижения диастолического артериального давления (ДАД) (non-dippers), в контрольной группе — нормальный тип ночной реакции ДАД (dippers) ($p < 0,017$).

В литературных источниках имеются данные о повышенной активности симпатoadренальной системы в ночное время у пациентов с нарушенным суточным профилем АД. Установлено, что у non-dipper циркадная ритмичность активности вегетативной нервной системы нарушена, определялась повышенная активность симпатической нервной системы в ночное время, а также недостаточная активность парасимпатической нервной системы [20].

Изменения циркадного ритма АД у пациентов с ремиттирующим течением РС, имеющими нормальные цифры АД, требуют отдельного изучения, так как по данным Охасамского исследования (1997, 2002), пациенты с недостаточным ночным снижением АД без гипертонической болезни характеризуются повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, который сравним с относительным риском для больных гипертонической болезнью dipper и даже может превышать его.

Оценка суточной артериальной жесткости может быть использована в качестве скрининга для выявления доклинического атеросклероза и определения

групп высокого сердечного риска. Так в ряде исследований показано, что стойкое повышение скорости пульсовой волны при АГ и других ССЗ ассоциировано с высоким сердечно-сосудистым риском и неблагоприятным исходом [9, 16, 17, 21].

В нашем исследовании показатели суточной жесткости сосудистой стенки были статистически значимо повышены в группе РС по сравнению с контролем: СрPWVao: 9,2 [8,5; 9,8] м/с, и 7 [6,4; 7,8] м/с соответственно ($p < 0,001$). Однако данные показатели находились в пределах нормальных значений.

При оценке холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) показатели среднесуточной, минимальной, максимальной ЧСС находились в пределах нормальных значений. Достоверной разницы в обеих группах выявлено не было. Обращает на себя внимание повышение уровня НЖЭС в группе больных РС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$). Количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) не превышало норму, группы статистически значимо не различались между собой. По уровню сегмента ST значимой динамики в обеих группах выявлено не было. Повышение уровня НЖЭС в группе больных РС отражает дисбаланс в системе симпатической/парасимпатической регуляции.

По результатам эхокардиографии продольный размер ЛП, линейные размеры ЛЖ (КСР, КДР, МЖП, ТЗСЛЖ, КДО, КСО) и показатели систолической функции ЛЖ (ФВ) находились в пределах нормальных значений в обеих группах. ММЛЖ и ИММЛЖ также не превышали пороговые значения как в группе больных РС, так и в контрольной группе. Статистически значимых различий вышеуказанных показателей в обеих группах выявлено не было.

В патогенезе РС ведущая роль принадлежит процессам иммунного воспаления, активации оксидативного стресса и нарушения функционирования антиоксидантных защитных механизмов. При РС происходит активация гуморального иммунитета, увеличивается активность макрофагов. В результате активируются неспецифические механизмы фагоцитоза

Таблица 3. Показатели системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у больных с ремиттирующим течением РС (1 группа) и контрольной группе (2 группа).

Table 3. Indicators of systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress and antioxidant protection in patients with a relapsing-remitting MS (group 1) and in patient of the control group (group 2).

Показатели/Index	1 группа/ group 1, n=45	2 группа/ group 2, n=45	P
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	1,1 [0,49; 2,28]	0,6 [0,3; 0,8]	0,001
VCAM-1, нг/мл, VCAM-1, ng/ml	590 [412,48; 894,75]	446,7 [385,3; 542,7]	0,017
АГП, нмоль/мг липида / АНР, nmol/mg	6,05 [4,55; 7,6]	3,45 [2,84; 4,61]	0,001
СОД, ед.акт./г Нб / SOD	1633 [951,5; 1916]	1487,8 [1285,3; 1634,4]	0,001
ГПО, ед.акт./г Нб / GPO	82,4 [74,2; 88,38]	46,3 [36,4; 62,4]	0,001

Примечание/Note: АГП — ацилгидроперекиси/АНР — acyhydroperoxide, СРБ — С-реактивный белок/CRP — C-reactive proteine, ГПО — глутатионпероксидаза/GPO — glutation peroxidase, СОД — супероксиддисмутаза/SOD — superoxide dismutase, VCAM-1 — Vascular cell adhesion molecule — 1, p — достоверность различий (критерий Манна — Уитни)

и развитие оксидативного стресса в нервных и глиальных клетках, что приводит к разрушению миелиновой оболочки аксонов и сокращение их числа [3, 22-24].

В группе больных с ремиттирующим течением РС было выявлено клинически незначимое достоверное повышение уровня СРБ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,004$). Сравнительная характеристика изучаемых групп по маркерам системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и системе оксидант/антиоксидант представлена в **таблице 3**. При сравнении двух групп отмечается статистически значимое повышение маркера эндотелиальной дисфункции у больных РС — VCAM-1 ($p < 0,017$). Повышение уровня маркера эндотелиальной дисфункции VCAM-1 связано с более выраженными процессами эндотелиального повреждения у больных РС, развивающегося под действием оксидативного стресса, что приводит к активации эндотелиоцитов и экспрессии молекул адгезии [25, 26].

Уровень оксидативного стресса оценивался по уровню АГП, оказался выше в группе больных РС по сравнению с группой контроля ($p < 0,004$). Показатели антиоксидантной защиты в группе больных РС также были достоверно повышены по сравнению с контрольной группой: ГПО ($p < 0,004$), СОД ($p < 0,004$).

Таким образом, у больных РС происходит активация антиоксидантной системы в ответ на усиление оксидативного стресса с формированием баланса системы оксидант/антиоксидант на новом уровне. Эти процессы характерны для начальных этапов различных заболеваний, в том числе при сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что у больных с прогрессирующими типами течения РС в ответ на продолжающуюся выработку активных форм кислорода происходит дисбаланс в системе оксидант/антиоксидант за счет угнетения активности антиоксидантных ферментов [27, 28].

Выводы

По результатам проведенного обследования при сравнении больных с ремиттирующим течением РС и группы контроля среднесуточные показатели АД находятся в пределах нормальных значений, без значимых отличий между группами. Отсутствует статистически и клинически значимая разница в морфофункциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы (показатели ЭХО-КГ и ХМ-ЭКГ).

У больных РС отмечается повышение уровня показателей оксидативного стресса (АГП), антиоксидантной защиты (СОД, ГПО), СРБ, маркера эндотелиальной дисфункции (VCAM-1), что демонстрирует системное повреждающее действие активных форм кислорода и включение процессов антиоксидантной защиты с развитием системного воспаления и дисфункции эндотелия.

Отмечено повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с РС несмотря на отсутствие отклонения от нормальных значений показателей САД и ДАД в дневные и ночные часы, что демонстрирует повышение риска сердечно-сосудистых осложнений у таких больных.

Учитывая результаты проведенного исследования у больных РС выявлены маркеры повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что свидетельствует о необходимости уделять особое внимание этой группе пациентов для разработки стратегий профилактики и раннего выявления патологии сердца и сосудов. В то же время системная патология мелких сосудов может являться одним из патогенетических механизмов РС и нарастать по мере прогрессирования заболевания [21, 24].

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. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J. et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391 (10130): 1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
2. Boiko A., Kesselring J., Paty D.W. et al. Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications. World Health Organization, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders. 1999; 2: 1-11.
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. М.: Реал Тайм. 2011; 43-45, 140-141, 161-162.
Gusev E.I., Boiko A.N., Zavalishin I.A. Multiple sclerosis. Clinical Guideline. M.: Real Time. 2011; 43-45, 140-141, 161-162. [in Russian].
4. Atlas of MS 2013. URL: <http://www.msif.org/wpcontent/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (date of the application: 04.02.2019)
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. и др. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. Методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82, Москва, 2003; 20-45.
Gusev E.I., Boiko A.N., Zavalishin I.A. et al. Epidemiological studies of multiple sclerosis. Methodical recommendation MZ RF № 2003/82. Moscow. 2003; 20-45. [in Russian].
6. Завалишин И.А. и др. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза. Журнал неврологии и психиатрии. Специальный выпуск «Рассеянный склероз». 2003; 2: 10-17.
Zavalishin I.A. et al. Multiple sclerosis: modern aspects of etiology and pathogenesis. Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issue Multiple Sclerosis. 2003; 2: 10-17. [in Russian].
7. Stuifbergen A.K. Physical activity and perceived health status in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2007; 29: 238-243. doi: 10.1097/01376517-199708000-00004

8. Warren S.A., Turpin K.V.L., Pohar S.L. et al. Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2009; 11: 6–16. doi: 10.7224/1537-2073-11.1.6
9. Jadidi E., Mohammadi M., Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Sep; 19(10):1336–1340. doi: 10.1177/1352458513475833
10. Marrie R.A., Rudick R., Horwitz R. et al. Vascular comorbidity in associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1074–1047. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125
11. Murray T.J. The cardiac effects of mitoxantrone: Do the benefits in multiple sclerosis outweigh the risks? *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5: 265–274. doi: 10.1517/14740338.5.2.265
12. Wei L., MacDonald T.M. and Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 764–770. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007
13. Kang J.H., Chen Y.H. and Lin H.C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1215–1219. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x
14. Sternberg Z., Leung C., Sternberg D., Li F., Karmon Y., Chadha K., Levy E. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; 12: 104–111. doi: 10.2174/1871527311312010016
15. Луцкий М.А., Есауленко И.Э. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза. *Рассеянный склероз*. 2006; 3: 26–30. Lutskiy M.A., Esauleenko I.E. Oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2006; 3: 26–30. [in Russian].
16. Marrie R.A., Reider N., Cohen J., Stuve O., Trojano M., Cutter G. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*. 2015 Mar; 21(3): 263–81. doi: 10.1177/1352458514564491
17. Трифонова С.С. Гайсенко О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-сосудистого индекса. *Кардиология*. 2015; (4): 55–61. doi: 10.18565/cardio.2015.4.61–66 Trifonova S.S., Gaysenok O.V., Sidorenko B.A. Application of methods for assessing the stiffness of the vascular wall in clinical practice: the possibility of cardiovascular index. *Cardiology*. 2015; (4): 55–61. doi: 10.18565/cardio.2015.4.61–66 [in Russian].
18. Motl R.W., Arnett P.A., Smith M.M. et al. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14: 140–142. doi: 10.1177/1352458507079126
19. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am. J. Hypertens*. 2007; (2): 1201–1207. doi: 10.1016/S0895-7061(97)00274-4
20. Witte K., Engelhard S., Janssen B.J. et al. Circadian and short-term regulation of blood pressure and heart rate in transgenic mice with cardiac over expression of the beta1-adrenoreceptor. *Chronobiol. Int*. 2004; 21(2): 205–216. doi: 10.1081/CBI-120037801
21. Wens I., Dalgas U., Stenager E., Eijnde B.O. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis — a systematic review. *Mult Scler*. 2013 Oct; 19(12):1556–64. doi: 10.1177/1352458513504252
22. Geraldles R., Esiri M.M., DeLuca G.C., Palace J. Age-related small vessel disease: a potential contributor to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2017; 27(6): 707–722. doi: 10.1111/bpa.12460
23. Jakimovski D., Gandhi S., Paunkoski I., Bergsland N., Hagemeier J., Ramasamy D.P., Hojnacki D., Kolb C., Benedict R.H.B., Weinstock-Guttman B., Zivadinov R. Hypertension and heart disease are associated with development of brain atrophy in multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 87–e8. doi: 10.1111/ene.13769
24. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н. и др. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. М.: РООИ «Здоровье человека». 2014; 592 с. Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N. et al. Autoimmune diseases in neurology. Clinical guideline. M: ROOI «Human Health». 2014; 592 p.
25. Луцкий М.А. и др. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. 2009; 109:5. 73–80. doi: 10.1007/s11055-007-0003-x Lutskiy M.A. et al. Oxidant stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov (Application «Stroke»)*. 2009; 109:5. 73–80. doi: 10.1007/s11055-007-0003-x [in Russian].
26. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Влияние альфа-липоевой кислоты на выраженность эндотелиальной дисфункции при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 8(2): 162. Spirina N.N., Spirin N.N., Boiko A.N. Effect of alpha-lipoic acid on the severity of endothelial dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018; 8(2): 162. [in Russian].
27. Кротенко Н.В., Алиферова В.М., Иванова С.А. Окислительный стресс — характерная особенность патогенеза рассеянного склероза. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2008; 7(5): 208–214. Krotenko N.V., Aliferova V.M., Ivanova S.A. Oxidative stress — a characteristic feature of the pathogenesis of multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2008; 7(5): 208–214. [in Russian].
28. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Фадеева О.А. и др. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция. 2013; 10 (2): 32–42 Spirina N.N., Spirin N.N., Fadeeva O.A. et al. Multiple sclerosis and endothelial dysfunction. 2013; 10 (2): 32–42 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 15.03.2019 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication
 27.03.2019 г.

Е.Н. Скрябина, Н.А. Магдеева*, И.С. Бадургов

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России, Саратов, Россия

РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ (БОЛЕЗНЬ ОРМОНДА). КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

E.N. Skryabina, N.A. Magdeeva*, I.S. Badurgov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, the Ministry of Healthcare of Russia, Saratov, Russia

RETROPERITONEAL FIBROSIS (ORMOND'S DISEASE). CLINICAL CASE

Резюме

Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) — неспецифический воспалительный процесс в забрюшинной клетчатке с образованием фиброзной ткани, вызывающей компрессию мочеточника и других рядом расположенных структур. Это редкое заболевание, его частота составляет примерно 1 случай на 200 тысяч человек. Это объясняет малую его изученность, отсутствие реального стандарта ведения пациентов с определением характера медикаментозной терапии и наиболее эффективного метода хирургического лечения. Прогноз определяется активностью заболевания с развитием обструкции мочевыводящих путей и возникновением почечной недостаточности и других осложнений. В статье представлено клиническое наблюдение больной 40 лет, страдающей болезнью Ормонда. В данном случае первоначальное лечение по удалению ретроперитонеального фиброза было предпринято хирургами через 5 месяцев после появления первых симптомов заболевания. Медикаментозная терапия была начата еще через 10 месяцев, когда был установлен с помощью иммуногистохимического исследования окончательный диагноз и стало очевидным прогрессирование заболевания (по увеличению объема ретроперитонеального фиброза). На фоне иммуносупрессивной терапии отмечено уменьшение выраженности ретроперитонеального фиброза, однако достичь полного эффекта не удалось, скорее всего из-за позднего начала лечения и сформировавшегося в этой связи необратимого фиброза. Лечение также затруднялось из-за постоянно рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. Оптимальным способом терапии в этой ситуации (при сохраняющейся обструкции мочеточника и угрозе утяжеления поражения почек) может быть только хирургическое лечение, направленное на восстановление адекватной уродинамики. На основании представленного клинического наблюдения можно сделать следующие выводы: болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз) нуждается в дальнейшем изучении и разработке стандартов ведения пациентов с данной патологией; иммуносупрессивная терапия должна быть назначена в максимально ранние сроки, что позволит предотвратить развитие необратимого фиброза; при далеко зашедших стадиях болезни лечение должно быть комплексным, включать в себя как медикаментозное вмешательство, так и хирургическое воздействие.

Ключевые слова: ретроперитонеальный фиброз, болезнь Ормонда, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Скрябина Е.Н., Магдеева Н.А., Бадургов И.С. РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ (БОЛЕЗНЬ ОРМОНДА). КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(2): 140-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-140-144

Abstract

Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) is a nonspecific inflammatory process in the retroperitoneal tissue with the formation of fibrous tissue that causes compression of the ureter and other adjacent structures. This is a rare disease, its frequency is about 1 case per 200 thousand people. This explains his little scrutiny, the absence of a real standard of patient management with the determination of the nature of drug therapy and the most effective method of surgical treatment. The prognosis is determined by the activity of the disease with the development of urinary tract obstruction and the occurrence of renal failure and other complications. The article presents a clinical observation of a 40-year-old patient suffering from Ormond's disease. In this case, the initial treatment to remove retroperitoneal fibrosis was undertaken by surgeons 5 months after the onset of the first symptoms of the disease. Drug therapy was started 10 months later, when the final diagnosis was made using immunohistochemistry and the progression of the disease became apparent (by increasing the amount of retroperitoneal fibrosis). On the background of immunosuppressive therapy, a decrease of the severity of retroperitoneal fibrosis was noted, however, it was not possible to achieve the full effect, most likely due to the late start of treatment and the irreversible fibrosis formed in this connection. Treatment was also hampered by the persistently recurring urinary tract infection. The best method of treatment in this situation (with persistent obstruction of the ureter and the threat of renal damage) can only be surgical treatment aimed at restoring adequate urodynamics. Based on the presented clinical observation, we can make the following conclusions:

*Контакты/Contacts. E-mail: magnad4@yandex.ru

Ormond's disease (retroperitoneal fibrosis) needs further study and development of standards for the management of patients with this pathology; immunosuppressive therapy should be prescribed as soon as possible, which can prevent the development of irreversible fibrosis; With advanced stages of the disease, treatment should be comprehensive, including both remedies and surgical intervention.

Key words: *retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease, immunosuppressive therapy*

For citation: Skryabina E.N., Magdeeva N.A., Badurgov I.S. RETROPERITONEAL FIBROSIS (ORMOND'S DISEASE). CLINICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 140-144. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-140-144

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-140-144

КТ — компьютерная томография, МКБ — мочекаменная болезнь, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РПФ — ретроперитонеальный фиброз, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХПН — хроническая почечная недостаточность

Ретроперитонеальный фиброз (позадибрюшинный фиброз, примочеточниковый фиброз, позадибрюшинная гранулема, болезнь Ормонда) — неспецифический воспалительный процесс в забрюшинной клетчатке с образованием фиброзной ткани, вызывающей постепенную компрессию рядом расположенных структур. Наиболее распространённым названием этого заболевания является ретроперитонеальный фиброз (РПФ). Впервые заболевание, характеризующееся разрастанием плотной волокнистой соединительной ткани в ретроперитонеальной клетчатке и вызывающее обструкцию мочеточника, было описано урологом из Балтимора Ормондом в 1948г. РПФ встречается редко, его частота составляет примерно 1 случай на 200 тыс. человек. Обычно он диагностируется у пациентов в возрасте от 30 до 60 лет [2]. Мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины. Смертность зависит от активности обструктивного процесса и осложнений, связанных с ним.

Различают первичный (идиопатический) и вторичный РПФ. В развитии идиопатического РПФ ведущую роль отводят аутоиммунным механизмам. Вторичный РПФ — следствие разнообразных патологических состояний и болезней (злокачественных новообразований, инфекций, хронических воспалений печени, кишечника, поджелудочной железы и женских половых органов, туберкулеза позвоночника, токсического воздействия некоторых лекарственных препаратов и др.) [1, 7]. Первичная идиопатическая форма составляет около 60-70%, вторичная форма колеблется от 30 до 40% всех случаев РПФ [7]. Обычно РПФ начинается в забрюшинной клетчатке, окружающей подвздошные сосуды, у места их перекреста с мочеточником (уровень L4-L5). Постепенно фиброз распространяется к мысу крестца и области ворот почки. В 30% случаев процесс двусторонний. Сосуды и мочеточник вовлекаются в процесс настолько интимно, что не удается определить грань между адвентицией и фиброзной тканью. Диффузно разрастающаяся рубцовая ткань сдавливает быстрее всего мочеточники, затем в процесс вовлекаются нижняя полая вена, аорта и её главные артерии. Нарушение пассажа мочи по мочеточнику приводит к повышению внутрилоханочного давления и развитию гидронефроза, пиелонефрита, мочекаменной болезни (МКБ), нефрогенной артериальной гипертензии, а в конечном итоге — хронической почеч-

ной недостаточности (ХПН) и сморщиванию почек. Редко при РПФ возникает кишечная обструкция, обструкция венозных и артериальных сосудов.

Клиническая картина зависит от стадии, активности и распространённости процесса. Заболевание развивается медленно, постепенно прогрессируя. В течении заболевания выделяются три периода: 1 — период начала и развития болезни, 2 — период активности, при котором распространяющиеся целюлярный и фиброзный процессы захватывают ретроперитонеальные структуры. 3- период сокращения фиброзной массы с компрессией вовлечённых структур.

Первой жалобой является постоянная тупая боль с локализацией в пояснице, животе, подреберьях с иррадиацией в пах, гениталии, нижние конечности. На ранней стадии заболевания часто отмечают умеренную лихорадку и лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Симптомы, обусловленные компрессией тубулярных ретроперитонеальных структур: гидронефротронефроз, пиелонефрит, артериальная гипертензия, ХПН могут появиться после исходных жалоб через различные сроки — от 1 месяца до 2-х лет. Частичную или полную обструкцию мочеточников наблюдают у 75%-85% больных, олигурию или анурию отмечают у 40% больных.

Для подтверждения диагноза РПФ традиционно применяют внутривенную урографию, которая позволяет выделять триаду симптомов, указывающую на присутствие данного заболевания: гидронефроз с расширенным извилистым верхним сегментом мочеточника; медиальная девиация мочеточника и наружная компрессия мочеточника. В последнее время для уточнения диагноза при РПФ применяют ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, позволяющие выявить объёмное образование, оценить его распространённость и наблюдать динамику в ходе лечения. Наиболее информативной для диагностики РПФ является мультиспиральная КТ (МСКТ) с введением контрастного вещества и МРТ, которые взаимно дополняют друг друга. МСКТ с введением контрастного препарата позволяет отдифференцировать РПФ от аневризмы аорты, выявить вовлечение артерий (нижней брыжеечной, яичковых и позвоночных), почек и моче-

точников, исключить увеличение лимфоузлов. МРТ превосходит КТ в дифференциации между воспалительной тканью и зрелым фиброзом и может помочь в определении злокачественности [3]. Однако окончательный диагноз может быть поставлен только на основе биопсии [4]. Дифференциальную диагностику между злокачественным и доброкачественным процессом проводят с помощью множественных глубоких биопсий, а в некоторых случаях — только после лапаротомии и операционной биопсии этого образования с последующим иммуногистохимическим исследованием.

В настоящее время отсутствует реальный стандарт лечения РПФ, нет четкого определения роли медикаментозной терапии и наиболее эффективного метода хирургического лечения [2]. Консервативная терапия во многом зависит от причины развития заболевания. Отмена препарата часто приводит к выздоровлению, если причиной РПФ явилось применение лекарственных средств. Лечение злокачественных заболеваний проводят в соответствии с их клеточным типом. Идиопатический РПФ часто поддается лечению глюкокортикоидами и дополнительно иммуносупрессивными и антифиброзными препаратами [5, 6]. При необходимости применяется противовоспалительная, антибактериальная, дезинтоксикационная, симптоматическая терапия. При отсутствии эффекта от консервативной терапии часто требуется хирургическое вмешательство, направленное на высвобождение мочеточников и других структур из плотной соединительной ткани с целью уменьшения их обструкции.

Редкость патологии и трудности диагностики РПФ являются частой причиной позднего начала и длительного неэффективного лечения больных по поводу проявлений различных заболеваний и осложнений: артериальной гипертензии, онкологической патологии, хронического колита, холецистита, панкреатита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, мочекаменной болезни, острого пиелонефрита, гидронефротической трансформации почек, анурии, ХПН и др. С аналогичными проблемами врачи столкнулись и в данном клиническом случае, что и определило недостаточную эффективность консервативной терапии.

Клинический случай

Больная К., 43 лет, впервые пожаловалась на тянущие боли в левой поясничной области преимущественно в покое и ночные часы в январе 2015 г. (в 40 лет). Поскольку боли возникли после удаления внутриматочной спирали, больная наблюдалась у гинеколога, получала антибактериальную терапию без эффекта. Температура тела была 37,0°C. Нарушение стула, мочеиспускания и менструального цикла не отмечалось. В марте 2015 года при УЗИ, а потом и МРТ, проведенной во 2 городской клинической

больнице г. Саратова, было выявлено мягкотканное образование размерами 55×33×82 мм, располагавшееся в забрюшинном пространстве, охватывавшее аорту и прилежавшее к нижней полой вене. Оно имело неоднородную структуру за счет участков с жидкостными сигнальными характеристиками, неровные контуры с умеренно выраженным перифокальным отеком забрюшинной клетчатки. Матка была нормальных размеров, без особенностей.

В апреле 2015г. при лапаротомии было определено плотное ограниченное смещаемое образование 100×60 мм. Оно располагалось в проекции нижней полой вены и аорты, от нижнего края поджелудочной железы до бифуркации сосудов и было сращено с 12-перстной кишкой в нижнем горизонтальном отделе и передней стенкой нижней полой вены. Слева образование обхватывало аорту и левые подвздошные сосуды. Гистологическое исследование образования позволило высказать предположение в пользу наличия фиброгистиоцитомы.

В мае 2015г. была проведена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где было подтверждено наличие забрюшинного образования размерами 55×40×70 мм указанной локализации, окутывавшее аорту со всех сторон (просвет аорты сужен до 1,2 см) и нижнюю полую вену по передней поверхности. Выполнено удаление образования, гистологическая структура которого соответствовала забрюшинной нейрофиброме с выраженными вторичными изменениями: (гиалиноз стромы, лимфоидная инфильтрация, скопление ксантомных клеток).

В послеоперационном периоде сохранялся дискомфорт в нижних отделах живота. Отмечена потеря массы тела на 15 кг, периодическое повышение АД до 145-160 и 100 мм рт.ст. Принимала каптоприл по потребности. При КТ от сентября 2015г. была выявлена на месте ранее описанного образования, полоска инфильтрации толщиной 3-4 и длиной 60 мм, муфтообразно обхватывавшая аорту до ее бифуркации с распространением на проксимальный отдел подвздошных артерий до 20 мм, гепатомегалия. Других изменений при КТ и УЗИ не выявлено.

На фоне отсутствия лечения при повторном КТ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в феврале 2016 г. была отмечена отрицательная динамика: увеличение толщины (до 13 мм) и протяженности (до 70 мм) образования, которое распространялось на общую подвздошную вену, верхнюю треть левого мочеточника, вызывая расширение его проксимальных отделов до 8 мм и пиелоктазию до 23 мм. Была проведена нефростомия слева, выполнено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого диагноз изменен на идиопатический РПФ (болезнь Ормонда). С учетом выявленного с помощью ангиографического исследования нарушения оттока по левому мочеточнику, пациентке был установлен в него стент, нефростома перекрыта. Рекомендовано наблюдение и лечение у ревматолога.

В течение последующих 2 лет больная систематически (1 раз в 3-5 месяцев) наблюдалась в ревматологическом и урологическом отделениях Областной клинической больницы г. Саратова, где проводились УЗИ, КТ органов и дуплексное исследование сосудов брюшной полости и забрюшинного пространства, общеклинические лабораторные исследования. Было назначено лечение метипредом (24 мг с постепенным снижением до 8 мг), D-пенициламином 250 мг/сут, короналом 2,5 мг/сут. Периодически больная отмечала появление мутной мочи цвета мясных помоев. Выявлялась протеинурия максимумом до 1,45 г/сутки, бактериурия, массивная лейкоцитурия, гематурия. Неоднократно проводилась повторная катетеризация левого мочеточника с заменой стента (каждые 3-5 месяцев), назначалась антибактериальная терапия с непродолжительным эффектом. В мае 2016 года отметила выпадение нефростомы без нежелательных последствий. С начала указанной консервативной терапии было отмечено постепенное уменьшение толщины РПФ с 13 мм (февраль 2016г.) до 4 мм (июль 2017г.) — рисунок 1. Дальнейшей положительной динамики, несмотря на продолжение лечения в течение последующего года, не наблюдалось, протяжённость образования существенно не изменялась.

В марте 2018 года у больной развился частичный птоз верхнего века справа, после чего был отменен D-пенициламин, проведено КТ исследование головы с учетом возможного развития при данном заболевании опухоли глазницы, однако указанной патологии выявлено не было. В связи с полным восстановлением функции века после отмены D-пенициламина

развившийся птоз нами был расценен как осложнение данного препарата с развитием псевдопаралитической миастении. Вместо D-пенициламина был назначен метотрексат в небольших дозах (10 мг нед.). Отсутствие дальнейшей положительной динамики со стороны РПФ, сохранявшаяся обструкция мочеточника с развитием гидронефроза левой почки, рецидивирующая инфекция мочевых путей явились основанием для рекомендации больной хирургического лечения, направленного на восстановление проходимости левого мочеточника.

Обсуждение

Небольшая встречаемость РПФ в популяции и связанные с этим сложности в получении статистически значимых результатов, отсутствие достаточного опыта отдельных центров по диагностике и ведению больных обусловили отсутствие единого подхода к лечению пациентов с данной патологией. Некоторые авторы начинают с применения глюкокортикоидов и других препаратов и в случае отсутствия эффекта прибегают к хирургическому лечению. Другие сразу оперируют пациентов и затем назначают или не назначают медикаментозную терапию.

В данном случае первоначально лечение (удаление РПФ) было предпринято хирургами. Медикаментозная терапия была начата только через 10 месяцев после операции (через год после появления первых симптомов заболевания), когда был поставлен окончательный диагноз и стало очевидным прогрессирование заболевания (выявлено увеличение толщины образования с 3-4 мм до 13 мм и его протяженности от 60 мм до 70 мм с расширением проксимальных отделов левого мочеточника и развитием пиелозектазии). На фоне иммуносупрессивной терапии была отмечена некоторая положительная динамика (уменьшение толщины РПФ до 4 мм), однако поздняя диагностика заболевания и, соответственно, отсроченное начало лечения не позволили добиться полного эффекта, по-видимому, в связи с развитием необратимого фиброза. Отягчающим лечением фактором явилась рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, ограничивавшая возможности применения длительной иммуносупрессивной терапии в адекватных дозах.

Таким образом, редкость и малая изученность болезни Ормонда явились причиной поздней диагностики и несвоевременной консервативной терапии; хирургическое лечение без последующей иммуносупрессивной терапии не предотвращает прогрессирования заболевания; поздно начатая и проведенная в недостаточном объеме (из-за инфекции мочевыводящих путей) медикаментозная терапия хотя и вызвала уменьшение РПФ, но не привела к полной его ликвидации, создав риск дальнейшего прогрессирования заболевания и необходимость повторного хирургического вмешательства.

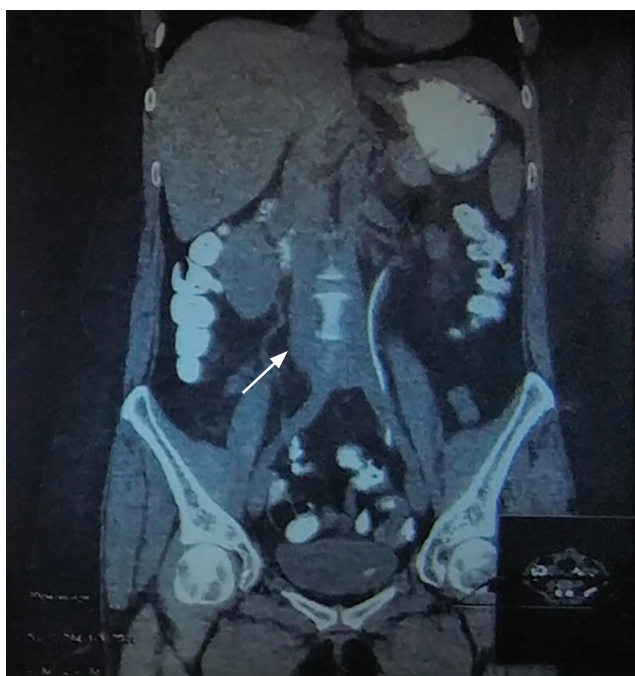


Рисунок 1. Ретроперитонеальный фиброз.
(октябрь 2016г.)

Figure 1. Retroperitoneal Fibrosis (October 2016)

Выводы

1. Болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз) нуждается в дальнейшем изучении и разработке стандартов ведения пациентов с данной патологией;
2. Иммуносупрессивная терапия должна быть назначена в максимально ранние сроки, что позволит предотвратить развитие необратимого фиброза;
3. При далеко зашедших стадиях болезни лечение должно быть комплексным, включать в себя как медикаментозное вмешательство, так и хирургическое воздействие.

Конфликт интересов/Conflict of interests

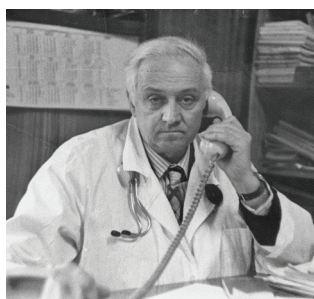
Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Зипунников В.П., Комаров А.В., Сапожников А.Д. Ретроперитонеальный фиброз. Вестник ВолгГМУ. 2010; 4(36): 7-10.
Zipunnikov V.P., Komarov A.V., Sapozhnikov A.D. Retroperitoneal fibrosis. Vestnik VolgGМУ. 2010; 4(36): 7-10. [In Russian]
2. Корниенко В.И., Аль-Шукри С.Х., Люблинская А.А. Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). Нефрология. 2009; 13(3): 159-162.
Kornienko V.I., Al-Shukri S.H., Lublinskaya A.A. Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease). Nephrology. 2009; 13(3): 159-162. [In Russian]
3. Парамонова Т.И., Горностаева О.С., Вдовкин А.В. и др. Идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). Диагностическая и интервенционная радиология. 2012; 6(4): 103-111.
Paramonova T.I., Gornostaeva O.S., Vdovkin A.V. et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. (Ormond's disease). Diagnostic and interventional radiology. 2012; 6(4): 103-111. [In Russian]
4. Руднев А.О., Максим М.Н., Вижгородский В.Б. и др. Роль компьютерной томографии в диагностике ретроперитонеального фиброза. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 141-147.
Rudnev A.O., Maksim M.N., Vizhgorodskiy V.B. et al. The role of computed tomography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis. Research and practice in medicine. 2018; 5(2): 141-147. [In Russian]
5. Тюрин В.П., Мезенова Т.В., Китаев В.М. и др. Болезнь Ормонда, осложнившаяся инфекционным эндокардитом. Клиническая медицина. 2017; 7: 74-76.
6. Turin V.P., Mesenova T.V., Kitaev V.M. et al. Ormond's disease, complicated by infective endocarditis. Clinical medicine. 2017; 7: 74-76. [In Russian]
7. Accorsi Buttini E., Mariatati F., Vaglio A. [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Response to Therapy in Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. Eur Urol. 2018 Jan. 73(1):145-146
8. Wang Y., Guang Z., Gao D., Luo G., Li K., Zhao Y., et al. The value of 18F-FDG PET/CT in the distinction between retroperitoneal fibrosis and its malignant mimics. Semin Arthritis Rheum. 2018 Feb. 47(4):593-600

A

Статья получена/Article received 30.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
01.03.2019 г.



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в
I научно-практической конференции

**«ДОСТИЖЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ СЕГОДНЯ —
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЗАВТРА»,
посвященную памяти профессора Владислава Владимировича Мурашко**

23 мая 2019 г.

начало конференции в 9.30

Место проведения: ФГБУ «Поликлиника №1», Сивцев Вражек 26/28, вход с Калошина переулкa

В рамках конференции планируются саммиты по следующим направлениям:

ЛИПИДОЛОГИЯ • КАРДИОЛОГИЯ • ГЕРОНТОЛОГИЯ • ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ • ГЕРОНТОЛОГИЯ

Ждем Вашу заявку на включение доклада в научную программу конференции

Прием заявок на доклады до 11 апреля 2019 г

Прием тезисов до 11 апреля 2019 г

Прием докладов и тезисов: nolamz@mail.ru

Оргкомитет конференции: nolamz@mail.ru

Секретарь: Иосава Ирина Карловна; +7 903 784 89 00; mdira@mail.ru

**А.А. Якушев*¹, И.Г. Федоров^{1,2}, Л.Ю. Ильченко², С.С. Шмыкова²,
С.А. Раутбард, С.Ю. Орлов¹, И.Г. Никитин^{2,3}, А.В. Саликов¹**

¹— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²— Кафедра госпитальной терапии № 2 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

СЕПСИС — ГРОЗНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

**A.A. Yakushev*¹, I.G. Fedorov^{1,2}, L.Yu. Ilchenko^{1,2}, S.S. Shmycova²,
S.A. Rautbard¹, S.U. Orlov¹, I.G. Nikitin^{2,3}, A.V. Salicov¹**

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

SEPSIS LIKE A SEVERE COMPLICATION OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASE IN GASTROENTEROLOGICAL PATIENTS

Резюме

В статье приведены особенности клиники и лечения язвенного колита, ассоциированного с первичным склерозирующим холангитом с признаками аутоиммунного гепатита. Течение заболевания было отягощено развитием бактериального холангита, сепсиса, полиорганной недостаточности. Описаны патогенетические особенности аутоиммунного процесса при воспалительных заболеваниях кишечника и заболеваний печени, их связь и общность механизмов, важная роль бактериальной транслокации флоры в формировании как первичного нарушения в иммунитете, так и поддержании воспалительной реакции. Освещены дифференциальные диагностические трудности первичного и вторичного холангита. Рассмотрены особенности ведения пациента в крайне тяжелом состоянии, необходимость назначения глюкокортикостероидов при сепсисе. Освещены современные рекомендации по ведению пациентов с синдромом аутоиммунного перехлеста на амбулаторном уровне. Пациент Д. был экстренно госпитализирован с клинической картиной шока, синдрома системной воспалительной реакции в реанимационное отделение. При обследовании была установлена атака язвенного колита, наличие инфекционных осложнений на фоне первичного склерозирующего холангита с признаками аутоиммунного гепатита. Указанные состояния привели к развитию сепсиса и далее — к полиорганной недостаточности. Несмотря на интенсивную терапию, наблюдалось прогрессивное ухудшение состояния вплоть до клинической смерти. Проведенные реанимационные мероприятия в течение 6 минут оказались успешными. Но, как следствие фатальных осложнений и интенсивной вазопрессорной терапии, развились множественные участки некроза в дистальных фалангах пальцев нижних и верхних конечностей. Несмотря на септическое состояние в связи с атакой язвенного колита и выраженным цитолитическим синдромом назначены глюкокортикостероиды в комбинации с антибактериальными препаратами. На тридцатые сутки пребывания пациент Д. переведен из реанимационного в гастроэнтерологическое отделение, где было продолжено лечения. На фоне приема урсodeзоксихолевой кислоты, 5-аминосалицилатов, глюкокортикостероидов, спазмолитиков и антибиотиков регрессировали проявления полиорганной недостаточности, инфекционных осложнений, обострения аутоиммунных заболеваний. После выписки из стационара наблюдение за пациентом было продолжено.

Ключевые слова: язвенный колит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, сепсис, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Якушев А.А., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., и др. СЕПСИС — ГРОЗНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 145-151. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-145-151

Abstract

In article we present particular qualities of disease pattern and methods of treatment in patients with ulcer colitis associated with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. Course of disease was complicated by bacterial cholangitis, sepsis, multiple organ failure. There are described pathogenetic features of autoimmune livers and bowel illness. It was shown the role of bacterial translocation of microbes. There are described about differential diagnostic of primary and secondary cholangitis. Features of curing the patients are reminded in critical conditions are reviewed in article. There sketched role of glucocorticosteroids in critical care. Modern guidelines for the management the patients with overlap syndrome are highlighted. Patient D. was admitted to hospital in intensive care unit. There disease patterns of collapse, systemic inflammation response syndrome. The examination was established exacerbation of ulcer colitis complicated inflectional morbidity with sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. This condition led to sepsis and multiple organ failure. Instead of intensive care there was a progressive deterioration until near death experience. Resuscitation procedure within 6 minutes were successful. Multiple areas of necrosis have developed on the limbs because of multiple organ failure and intensive vasopressors therapy. Glucocorticosteroids were prescribed in combination with antibacterial drugs were assigned because of ulcerative colitis's exacerbation and cytolysis, regardless sepsis. On the thirtieth day of stay in hospital, the patient D. was transferred from the intensive care unit to the gastroenterology department, where the treatment was continued. Because of the cure signs of multiple organ failure, infectious complications, exacerbation of ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis were regressed. We supervise of patient.

Key words: *ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, sepsis, glucocorticoids*

For citation: Yakushev A.A., Fedorov I.G., Ilchenko L.Yu., Shmycova S.S., Rautbard S.A., Orlov S.U., Nikitin I.G., Salicov A.V. SEPSIS LIKE A SEVERE COMPLICATION OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASE IN GASTROENTEROLOGICAL PATIENTS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 145-151. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-145-151

DOI 10.20514/2226-6704-2019-9-2-145-151

АД — артериальное давление, АИГ — аутоиммунный гепатит, 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота, БТ — бактериальная транслокация, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГКС — глюкокортикостероиды, ИМТ — индекс массы тела, КОС — кислотно-основное состояние, КТ — компьютерная томография, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ПОН — полиорганная недостаточность, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, РГА — Российская гастроэнтерологическая ассоциация, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, СРБ — С-реактивный белок, ССВР — системная воспалительная реакция, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЯК — язвенный колит, CLIF-C ACLF — Chronic liver failure consortium Acute on chronic liver failure

Введение

В настоящее время отмечается неуклонный рост количества больных язвенным колитом (ЯК) и, как следствие, ассоциированных с ним состояний. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, распространенность заболевания составляет 505 на 100 000 человек [4]. Социальную и экономическую значимость этой патологии определяет также наличие пика заболеваемости, приходящегося на лиц трудоспособного возраста от 20 до 30 лет.

ЯК является хроническим заболеванием толстой кишки, характеризующимся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [2]. Кроме этого, известно множество внекишечных проявлений болезни, усугубляющих течение и прогноз. Особое место среди них занимают заболевания печени.

Доказанная ассоциация ЯК и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) продемонстрирована в фенотипической классификации последнего. Изучение ЯК подтвердило, что вариант с поражением печени отличается от изолированной формы болезни [3]. У 5% пациентов с аутоиммунным заболеванием кишечника отмечаются признаки гепатопатии. ЯК, ассоциированный с ПСХ, характеризуется более мягким течением, выраженным поражением проксимальных отделов толстой кишки и остающейся почти интактной прямой кишкой [3]. В свою очередь, поражение печени иногда манифестирует до проявления клинической картины ЯК в виде уме-

ренного повышения ферментов холестаза в сыворотке крови.

Другой вариант ассоциации ЯК с поражением печени — аутоиммунный гепатит (АИГ), выявляющийся у 1-5% больных. Повышение ферментов цитолиза, выявление аутоантител, гипергаммаглобулинемии у пациентов может служить доказательством данного заболевания.

В ряде случаев клинические и лабораторные признаки вышеописанных заболеваний печени сочетаются, тогда такое состояние именуется аутоиммунным перехлестом: ПСХ с признаками АИГ.

Клинический случай

Пациент Д., 34 лет был экстренно доставлен по СМП 04.08.18 в ГБУЗ ГКБ им В.М. Буянова ДЗМ г. Москвы с направительным диагнозом «Гипотония неясного генеза», в реанимационное отделение с жалобами на лихорадку до 39 °С, желтушность кожных покровов и склер, выраженную слабость.

Считает себя больным с декабря 2014 г., когда впервые стал отмечать появление слабости, снижение толерантности к привычным физическим нагрузкам (занимался футболом и боями без правил), боли тянущего характера в правом подреберье, жидкий стул с прожилками крови до 4 раз за сутки. Амбулаторно выявлено повышение активности ферментов цитолиза и холестаза, что явилось поводом госпитализа-

ции в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы. По результатам обследования пациенту был выставлен диагноз: ПСХ с признаками аутоиммунного гепатита (АИГ), умеренной биохимической активности. ЯК с тотальным поражением, минимальной активности. Начата терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 1500 мг/сут, 5-аминосалицилатами (5-АСК) 3 г/сут, глюкокортикостероидами (ГКС) 40 мг/сут, на фоне которой отмечена положительная динамика. Пациент Д. после выписки продолжил заниматься тяжелыми физическими нагрузками, диету не соблюдал, рекомендованной терапии не придерживался.

В последующем пациент неоднократно госпитализировался в МКНЦ им. А.С. Логинова в связи с атаками ЯК, обусловленными несоблюдением диеты, рекомендованной терапии и режима нагрузок. Наблюдалось прогрессирование заболевания и ухудшение клинической картины при каждой последующей госпитализации. Настоящее ухудшение пациент отмечал с августа 2018 г., что явилось поводом для госпитализации.

В реанимационном отделении состояние пациента расценивалось как тяжелое. Лихорадка до 39 °С. Положение тела из-за выраженной слабости вынужденное — лежал на каталке. Больной в сознании, эйфоричен, вял, заторможен, ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Кожные покровы интенсивно желтушные, сухие, дистальные отделы конечностей холодные, цианотичные. Лимфоузлы не пальпировались. Отмечались явления дыхательной недостаточности — тахипноэ в покое с частотой дыхательных движений 30 в минуту. Аускультативно дыхание жесткое, проводилось симметрично во все отделы легких, ослаблено в нижних отделах, хрипы не выслушивались. Гипотония (АД — 60 и 40 мм рт.ст.), тахикардия (ЧСС — до 100 уд/мин),

тоны сердца ритмичные, приглушенные, шумы при аускультации не выслушивались. Язык сухой, обложенный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень 10×10×9 см по Курлову, уплотнена, безболезненная при пальпации; нижний край ее острый. Нижний полюс селезенки — в глубине подреберья слева. Симптомы раздражения брюшины не отмечались. Перистальтика выслушивалась. Темп диуреза снижен, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

Динамика анализов за период госпитализации представлена в таблице 1. В связи с аускультативной картиной заподозрена правосторонняя внебольничная нижнедолевая пневмония. Высокий уровень печеночных ферментов, креатинина свидетельствовали в пользу тяжелой печеночно-почечной недостаточности. Учитывая тахипноэ, тахикардию, гипотонию, лихорадку, а также повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина, не исключалось развитие сепсиса. Согласно интегральной шкале Chronic liver failure consortium — acute on chronic liver failure (CLIF-C ACLF) — 39 баллов. Была начата инфузионная, антибактериальная, антикоагулянтная терапия; гемодинамика поддерживалась введением вазопрессоров, проводилась инсuffляция увлажненным кислородом через носовые канюли.

Проведена ректосигмоскопия с биопсией, по результатам которой выявлена атака ЯК (индекс Мейо — 10 баллов) [4].

За сутки, проведенные в отделении интенсивной терапии, состояние пациента с резко отрицательной динамикой. Отмечалось прогрессирование явлений полиорганной недостаточности (ПОН): сердечно-сосудистой, требующей вазопрессорной поддержки с тенденцией к эскалации дозировок; дыхательной — с развитием декомпенсированных сдвигов кислотно-основного состояния (КОС), низкой са-

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей у пациента Д.
Table 1. Dynamics of the main laboratory parameters in patient D.

Показатели	04.08.18	05.08.18	08.08.18	10.08.18	16.08.18	26.08.18	17.09.18
Гемоглобин/Hemoglobin (130-170 г/л)	116	118	88	107	118	101	114
Эритроциты/Erythrocytes (4.28-5.78*10 ¹² /л)	3.47	3.36	2.50	2.89	3.43	3.06	3.13
Лейкоциты/Leukocytes (3.9 – 10.9*10 ⁹ /л)	10.70	47.20	30.20	49.50	21.60	28.60	21.60
Тромбоциты/Platelets (150-340*10 ⁹ /л)	444	203	24	59	35	305	562
АСТ/AST (5-34Е/л)	354	562	814	559	379	270	119
АЛТ/ALT (0-32Е/л)	324	376	429	412	258	214	248
ГГТП/ GGTP (9-39Е/л)	2259	1975	820	1239	420	716	745
ЩФ/Alkaline phosphatase (64-306Е/л)	2502	1346	1205	753	1688	1509	1402
Билирубин общий/билирубин конъюгированный/ Total bilirubin/Conjugated bilirubin (0.86-5.0мкмоль/л) 1.7-20.5 мкмоль/л	82/47	112/79	205/100	233/197	274/161	292/178	146
Креатинин/Creatinine (71-115мкмоль/л)	196	176	121	133	72	73	70
СРБ/CRP 0.1-7.0	-	-	325.9	124.8	-	-	-
Прокальцитонин/Procalcitonin (0.05-0.50 нг/мл)	13.38	33.04	-	7.59	-	-	-

турацией кислорода; печеночной — с нарастанием уровня билирубина, ферментов холестаза и цитолиза; почечной, клинически проявляющейся снижением темпа диуреза до олигурии и повышением показателей азотемии (таблица 1). В связи с нарастанием явлений ПОН, метаболическими нарушениями пациент был подключен к аппарату искусственной вентиляции легких.

Состояние пациента 06.08.18 расценивалось как крайне тяжелое. В связи с неэффективностью антибиотикотерапии неоднократно осуществлялась смена препаратов, включающая макролиды, защищенные сульбактамом полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, оксазолидоны, гликопептиды, противогрибковые средства. Также проводилась вазопрессорная, инфузионная, седативная, гастропротекторная терапия, коррекция метаболических нарушений и профилактика тромбоэмболических осложнений.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию 08.08.18 состояние пациента расценено как агональное с переходом в клиническую смерть. Проведен расширенный комплекс реанимационных мероприятий, через 6 минут которого восстановился синусовый ритм, АД — 80 и 40 мм рт.ст., ЧСС — 160 уд/мин. При дальнейшем наблюдении состояние пациента расценивалось как стабильное тяжелое. При КТ грудной клетки от 10.08.18 — картина двусторонней полисегментарной пневмонии. Была проведена бронхоскопия с санацией бронхиального дерева с дальнейшим микробиологическим исследованием смывной жидкости (в смыве с бронхов — *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*).

На 12-е сутки пребывания в реанимационном отделении состояние больного тяжелое, без отрицательной динамики; пациент в сознании, доступен к ограниченному контакту. На дистальных фалангах пальцев нижних и верхних конечностей определялись множественные участки некроза (фото 1). Вы-

сокий уровень ферментов холестаза, СРБ, конъюгированного билирубина и недостаточная эффективность антибиотикотерапии не позволяли исключить бактериальный холангит, в связи с чем проведено селективное канюлирование большого дуоденального сосочка для забора желчи, произведен посев. При бактериологическом исследовании в желчи определены *Acinetobacter species* и *Klebsiella pneumoniae*, с учетом чувствительности назначена терапия тигециклином, меропенемом. На фоне лечения отмечена положительная динамика: нормализация температуры тела, регресс явлений дыхательной недостаточности (пневмония в стадии разрешения), снижение показателей холестаза в крови (таблица 1).

На 22-е сутки в связи с сохраняющейся активностью ЯК (диарея до 5 раз в сутки, примесь крови в кале, лейкоцитоз) врачебным консилиумом принято решение о назначении пациенту Д. ГКС — преднизолон в дозе 140 мг/сут внутривенно струйно. Еще через двое суток пациент был переведен на самостоятельное дыхание с минимальной поддержкой увлажненным кислородом.

С 30-х суток пациенту Д. продолжено лечение в отделении гастроэнтерологии, проведена замена внутривенного ГКС на пероральный (метипред) в дозе 24 мг/сутки; отмечена положительная динамика лабораторных показателей (таблица 1). Кроме того, регрессировали признаки ПОН, инфекционных осложнений, обострения ЯК и ПСХ. Индекс Мейо составил 2 балла.

При выписке пациент ограниченно активен, поскольку сохранялись трофические изменения кожных покровов конечностей (фото 2). Рекомендовано продолжить прием УДХК, 5-АСК, ГКС (с постепенным уменьшением дозировок и последующей отменой), дополнительное энтеральное питание, щадящая диета. За пациентом продолжено динамическое наблюдение; через 2 месяца состояние с видимым улучшением.



Рисунок 1. Состояние нижних и верхних конечностей пациента Д. на 12-е сутки пребывания в реанимационном отделении

Figure 1. Condition of the lower and upper extremities of patient D. on the 12th day of stay in the intensive care unit



Рисунок 2. Состояние нижних и верхних конечностей пациента Д. при выписке
Figure 2. The condition of the lower and upper extremities of patient D. at discharge

Обсуждение

Отчетливая связь ЯК с ПСХ доказывается высокой частотой (70-90%) ассоциации [5]. На генетическом уровне были идентифицированы локусы восприимчивости ЯК, которые могут быть ассоциированы с ПСХ [5]. Последний характеризуется рядом специфичных осложнений (бактериальный холангит, желчекаменная болезнь, стриктуры желчных протоков, холангиокарцинома).

Заслуживает внимания феномен бактериальной транслокации (БТ), дающий ключ к пониманию взаимосвязи данных состояний. Существует два пути миграции бактерий через кишечную стенку: трансцеллюлярный путь и непосредственно через межклеточное пространство энтероцитов [6].

Первичным звеном в механизме бактериальной транслокации служит синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Однако необходим второй, не менее важный, элемент патологического процесса — нарушенный иммунный ответ макроорганизма. У больных с ЯК отмечены изменения фагоцитарного звена иммунитета [7], повышение содержания провоспалительных цитокинов [8].

Результаты исследований не позволяют отрицать факт этиологической роли микробиоты как одного из факторов индукции и поддержания воспалительного процесса в кишке и печени.

Известны микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно, ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Это, прежде всего, грамотрицательные бактерии — *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, а также энтерококки. В нашем наблюдении в желчи пациента была выявлена ассоциация *Acinetobacter species* и *Klebsiella pneumoniae*, что не противоречит общеизвестным представлениям об этиологической роли

микроорганизмов в формировании бактериального холангита.

Следует отметить встречающиеся трудности диагностики бактериального холангита у пациентов с ВЗК/ПСХ. Классическим признаком острого холангита является триада Шарко — боль в правом верхнем квадранте живота и эпигастрии, сопровождающаяся ознобом и быстро развивающейся механической желтухой. Однако клиническая картина ПСХ может маскировать признаки бактериального холангита. Так абдоминальная боль встречается в 35% случаев, желтуха — в 30%; лихорадка — лишь в 17% случаев [9, 10]. Проявления синдрома общей интоксикации могут быть обусловлены обострением ЯК, а также развитием холангиокарциномы [11]. Нарастание холестаза так же возможно вследствие развития морфофункциональных изменений гепатоцитов при сепсисе [12].

Из инструментальных методов обследования важную роль занимают ультразвуковые и эндоскопические. Признаки билиарной гипертензии в виде расширения желчных протоков над уровнем препятствия всегда достоверно свидетельствуют о механической природе холестаза, но при ПСХ также отмечается утолщение и/или фокальное их расширение. Обязательным элементом инструментальной диагностики у больных с желтухой и холангитом является эндоскопическое исследование. Отсутствие желчи в кишечнике и признаки папиллита могут указать на механическую природу желтухи. «Золотым стандартом» диагностики являлась долгое время эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография [13, 14]. Однако данная процедура имеет ряд осложнений — развитие панкреатита и сепсиса [15]. Согласно рекомендациям как Европейского, так и Российского общества по изучению печени, а также Американской коллегии гастроэнтерологов методом «первой» линии является МРХПГ [13-15].

В настоящее время роль инвазивных методов обследования остается важной при проведении лечебно-диагностических процедур. Нашему больному проведено селективное канюлирование большого дуоденального сосочка для забора желчи для бактериологического исследования, по результатам которого диагностирован бактериальный характер холангита, что подтверждает трудности диагностики между первичным и вторичным холангитом в реальной клинической практике.

Снижение компенсаторных возможностей организма вследствие ЯК, аутоиммунного заболевания печени, выраженная гипопроотеинемия привели к усугублению каскада патологических реакций — активации макрофагов, нейтрофилов, эндотелия сосудов, и, как следствие, к гиперпродукции цитокинов с развитием органной дисфункции (ПОН, сепсис). Важная роль отводится определению тактики ведения таких состояний, выявлению синдрома ПОН, диагностике тяжелого сепсиса и септического шока. Шкала CLIF-C является более точным инструментом, бла-

годаря которому можно динамически оценивать степень органной дисфункции, а также предполагаемую выживаемость у пациентов с заболеваниями печени [16].

Крайне важную роль в ведении пациента Д. сыграло назначение ГКС под прикрытием антибактериальных препаратов. Лишь на 22-е сутки пребывания в отделении интенсивной терапии удалось добиться стабилизации состояния больного ГКС.

Согласно международным рекомендациям по лечению больных с сепсисом, возможно применение ГКС в случаях отсутствия стабилизации заболевания, но при адекватной водной нагрузке и вазопрессорной терапии (терапия «третьей линии») [17]. Авторы рекомендаций ссылаются на публикации с предложениями рассмотреть ГКС, в частности гидрокортизон, в умеренных дозах (200 мг/день) у пациентов с рефрактерным септическим шоком [18].

В представленном клиническом наблюдении эндотоксемия у пациента Д. была обусловлена, прежде всего, активностью ЯК — повышенной проницаемостью кишечной стенки. Однако несмотря на проводимую адекватную антибактериальную терапию, сохранялись явления БТ. Мы не исключаем, что благодаря проведению этиотропной терапии в комбинации с ГКС удалось уменьшить ССВР и подавить рост бактериальной флоры.

Трудности ведения пациента Д. заключались не только в особенностях длительной терапии критических состояний, но и в необходимости продолжения лечения в условиях гастроэнтерологического отделения, а также в выборе дальнейшей тактики после выписки. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ПСХ, препаратам УДХК (в дозе 15–20 мг/сутки) отводится основная роль. Однако их прием не оказывает доказанного влияния на продолжительность жизни больных, а лишь улучшает результаты суррогатных прогностических маркеров [13].

Вторым важным аспектом является прием ГКС, рекомендованный больным с ЯК/ПСХ и признаками АИГ. На фоне терапии ГКС в дозе 40 мг/сутки с последующей заменой на

5-АСК (месалазин) в дозе 2,4 г/сутки у пациента отмечена достоверная положительная динамика. Немаловажная роль принадлежала спазмолитической терапии, коррекции трофологической недостаточности, а также длительной психологической поддержке с объяснением принципов диетотерапии и формированием позитивного отношения к такому тяжелому заболеванию.

Необходимо также упомянуть проблему комплаенса пациентов с ЯК/ПСХ. Средняя продолжительность жизни у них составляет с момента постановки диагноза 25 лет при условии соблюдения всех рекомендаций врача [19], а в отсутствие лечения ЯК приобретает неконтролируемое течение с частыми обострениями или атаками заболевания.

Некоторые авторы полагают, что отсутствие приверженности лечебным режимам является важнейшей

проблемой пациентов с любыми хроническими заболеваниями, и около половины из них не следуют назначенному режиму до такой степени, что не получают оптимальной клинической пользы [20]. Наиболее эффективной стратегией повышения приверженности пациента в настоящее время является так называемая комплаенс-терапия, основанная на мотивационном интервью [20].

Сегодня проблема ЯК/ПСХ и их комбинации с другими аутоиммунными поражениями остается недостаточно изученной. Этиотропного лечения не существует; однако при применении патогенетической терапии — препаратов УДХК, ГКС, 5-АСК в адекватных дозах можно добиться увеличения продолжительности и качества жизни пациентов.

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. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140:1785–1794.
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017; 1(59):7–31. Ivashkin V.T., Shelgin Yu.A., Khalif A.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproctologia (Coloproctology) Journal of Russian association of coloproctology*. 2017; 1(59):7–31 [in Russian].
3. Brown S.R., Haboubi N., Hampton J. et al. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis*. 2008; 10:8–29.
4. Saich R., Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(3):331–337.
5. Liu J.Z., Hov J.R., Folseraas T. et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat. Genet*. 2013; 45:670–675.
6. Berg R.D. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infection and immunology*. 1979; 23(2): 403–411.
7. Braun J. Multiparameter Analysis Of Immunogenetic Mechanism In Clinical Diagnosis And Management Of Inflammatory Bowel Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2006; 579: 209–218.
8. Papadakis K.A. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Ann Rev Med*. 2000; 51: 289–298.
9. Bergquist A. Primary Sclerosing Cholangitis in EASL The Home of Hepatology. Amsterdam, the Netherlands. 2017;82–85.
10. Лазебник Л.Б., Рыбак В.С., Ильченко Л.Ю. Первичный склерозирующий холангит. *Consilium Medicum*, 2003; 6: 28–30. Lasebnic L.B., Ribak V.S. Ilchenko L.Yu. Primary sclerosing cholangitis. *Consilium Medicum*, 2003; 6: 28–30 [in Russian].

11. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., et al. Diagnosis and management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2010; 51(2):660–668.
12. Мишнёв О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 8(2): 267–271.
Mishnev O.D., Tumanova U.N., Schegolev A.I., Pathology of the liver in sepsis. *International Journal of applied and fundamental research*. 2017; 8(2): 267–271 [in Russian].
13. Ивашкин В.Т., Широкова В.Т., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 2: 41–57.
Ivashkin V.T., Shirokova V.T., Maevskaia M.V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 2: 41–57 [in Russian].
14. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017; 66(6): 1265–1281.
15. Keith D., Lindor M.D., Kris V. et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2015; 110(5): 646–659.
16. Barosa R., Roque Ramos L., Patita M. et al. CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD, MELD-Na and CTP in patients with Acute on chronic liver failure admitted to the ward. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017; 109(6):399–405.
17. Rhodes A., Evans L.E., Mitchell M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Intensive care med*. 2017; 43(3): 304–377.
18. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisones for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018; 378:809–818.
19. Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Марченко Н.В. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. *Consilium Medicum*. 2017; 8: 121–130.
Raschelson K.L., Pazeco E.V., Marchenko N.V. Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for treatment and diagnosis. *Consilium Medicum*. 2017; 8: 121–130 [in Russian].
20. Кремлева О.В. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактика преодоления [Электронный ресурс]. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн*. 2013; (21):URL: <http://mprj.ru> (Дата обращения: 15.11.2018).
Kremleva O.V. Problems of non-compliance in somatic clinic: the way of overcome. [Electronic source]. *Medical psychology in Russia*. 2013;4(21): URL: <http://mprj.ru> (Date of the application 15.11.18) [in Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 09.04.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
16.04.2019 г.



25 марта 2019 года
в ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ
состоялась научно-практическая конференция,
посвященная 80-летию со дня рождения
академика РАН
Геннадия Ивановича Сторожакова
«КЛИНИЧЕСКАЯ ШКОЛА АКАДЕМИКА РАН
СТОРОЖАКОВА Г.И.»

Двадцать пятого марта 2019 года выдающемуся клиницисту, д.м.н., профессору, академику РАН Геннадию Ивановичу Сторожакову исполнилось бы 80 лет. Конференция прошла в стенах клиники, в которой Геннадий Иванович проработал свыше 30 лет. В работе конференции приняли участие друзья, ученики и соратники Геннадия Ивановича, прозвучало много теплых слов и воспоминаний об этом замечательном человеке. С приветственным словом к участникам обратился Никитин И.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. На конференции прозвучали доклады Кисляк О.А., Гендлина Г.Е., Стародубовой А.В., Эттингер О.А., Карабиненко А.А., Резник Е.В., Ильченко Л.Ю.

Л.М. Фархутдинова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

L.M. Farkhutdinova

Bashkir State medical University, Ufa, Russia

PANHYPOPITUITARISM IN ADULTS: MODERN VIEWS AND CASE ANALYSIS

Резюме

Статья посвящена проблеме пангипопитуитаризма, диагностика которого представляет определенные сложности в связи с сочетанным поражением нескольких периферических эндокринных желез. Отражена современная классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение заболевания. Приобретенный гипопитуитаризм у взрослых наблюдается, как правило, в возрасте 30–60 лет, преимущественно страдают женщины. Пангипопитуитаризм диагностируют при поражении всех гипофизарных тропных функций, что наблюдается в случае повреждения 90% клеток аденогипофиза. Многообразие клинических проявлений болезни определяется различными эффектами гипофизарных гормонов и степенью их дефицита. Диагностика основана на выявлении в анамнезе этиологических факторов, вызвавших повреждение гипофиза, и клинических признаках недостаточности периферических эндокринных органов, которая подтверждается результатами лабораторных исследований. При гипопитуитаризме вследствие, например, роста аденомы гипофиза клиническая картина разворачивается постепенно, и нарушение секреции тропных гормонов гипофиза происходит, как правило, в следующей последовательности: сначала уменьшается продукция соматотропного гормона, гонадотропинов, затем тиреотропного гормона, аденокортикотропного и, в последнюю очередь, пролактина. Нейрохирургическая операция или кровоизлияние в гипофиз обуславливают быструю манифестацию болезни, и тяжесть состояния связана, главным образом, с надпочечниковой недостаточностью. В случае хирургического вмешательства по поводу аденомы гипофиза существует рекомендация определения утреннего кортизола крови на 3-й день после операции. Консервативное лечение направлено на возмещение гормонального дефицита. С учетом клинической значимости эндокринных нарушений их коррекция проводится в следующей последовательности — сначала компенсация недостаточности надпочечников, затем щитовидной железы, половых желез и соматотропина. В случае повреждения задней доли гипофиза с развитием синдрома несахарного диабета, требуется также заместительная терапия дефицита вазопрессина. Представленный в статье клинический пример отражает сложности диагностики и интерпретации данных гормональных исследований при пангипопитуитаризме. Анализ описываемой клинической ситуации показывает важность понимания патогенеза болезни при проведении диагностического поиска. Адекватная заместительная терапия позволяет восстановить нормальное самочувствие у больных гипопитуитаризмом.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, аденогипофиз, гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 152-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-152-160

Abstract

The article is devoted to the problem of panhypopituitarism, the diagnosis of which presents certain difficulties in connection with the combined lesion of several peripheral endocrine glands. Modern classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of the disease are presented. Acquired hypopituitarism in adults develops, as a rule, at the age of 30–60 years, mostly women are affected. Pangypopituitarism is diagnosed when all pituitary tropic functions are affected, which is observed in case of damage to 90% of the adenohypophysis cells. The variety of clinical manifestations of the disease is determined by the different effects of pituitary hormones and the degree of their deficiency. The diagnosis is based on a history of etiological factors causing damage to the pituitary gland, and clinical signs of insufficiency of peripheral endocrine organs, which is confirmed by the results of laboratory studies. In hypopituitarism due to, for example, the growth of pituitary adenoma, the clinical picture develops gradually, and the disorder of the secretion of the pituitary tropic hormones usually occurs in the following sequence: the production of somatotrophic hormone, gonadotropins, then thyrotrophic hormone, adrenocorticotrophic and, lastly, prolactin decreases. Neurosurgery or hemorrhage in the pituitary gland causes a rapid manifestation of the disease, and the severity of the condition is associated mainly with adrenal insufficiency. In the case of surgery for

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

pituitary adenoma, there is a recommendation to determine morning blood cortisol on the 3rd day after surgery. Conservative treatment is aimed at compensating for hormone deficiency. According to the clinical significance of endocrine disorders, their correction is carried out in the following sequence — first, compensation for adrenal insufficiency, then thyroid, sex glands and somatotropin. In case of damage to the posterior lobe of the pituitary gland with the development of diabetes insipidus syndrome, replacement therapy for vasopressin deficiency is also required. The clinical example presented in the article reflects the difficulty of diagnosing and interpreting the data of hormonal studies in panhypopituitarism. An analysis of the described clinical situation shows the importance of understanding the pathogenesis of the disease when conducting a diagnostic search. Adequate replacement therapy can restore normal well-being in patients with hypopituitarism.

Key words: *hypopituitarism, adenohypophysis, hypocorticism, hypothyroidism, hypogonadism*

For citation: Farkhutdinova L.M. PANHYPOPITUITARISM IN ADULTS: MODERN VIEWS AND CASE ANALYSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 152-160. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-152-160

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-152-160

АКТГ — аденокортикотропный гормон, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МРТ — магнитно-резонансная томография, сТ4 — свободный тироксин, СТГ — соматотропный гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

*Правильные суждения берутся из опыта,
а опыт берется из неправильных суждений.*

Ходжа Насреддин

Диагностика и лечение гипопитуитаризма, или гипофизарной недостаточности, нередко вызывают сложности. Это обусловлено сочетанным поражением нескольких эндокринных желез, при котором симптоматика и интерпретация результатов гормональных исследований имеют ряд особенностей по сравнению с изолированным повреждением того или иного органа внутренней секреции. Имеет значение также недостаточная осведомленность в отношении проблемы гипопитуитаризма. Автор надеется, что представленная статья с информацией о диагностике и лечении этой болезни и разбором клинического случая будет подспорьем для практикующих врачей.

Гипопитуитаризм — заболевание, обусловленное снижением секреции тропных гормонов аденогипофиза, что проявляется функциональной недостаточностью соответствующих периферических эндокринных органов.

Приобретенный гипопитуитаризм у взрослых наблюдается, как правило, в возрасте 30–60 лет, преимущественно страдают женщины, что объясняется более высокой частотой развития заболеваний, вызывающих данную патологию.

Этиопатогенез

К причинам синдрома приобретенного гипопитуитаризма относятся опухоли гипофиза и гипоталамической области, сосудистая патология (ишемическое или геморрагическое повреждение гипофиза, тромбоз пещеристого синуса и т.д.), синдром «пустого турецкого седла», травмы головного мозга, нейрохирургические вмешательства, облучение гипоталамо-гипофизарной области, а также поражение воспалительного, инфекционного, инфильтративного, токсического генеза.

Развитие заболевания обусловлено непосредственным повреждением гипофиза или ослаблением стимулирующего воздействия гипоталамуса, релизинг-гормоны которого регулируют как функциональную, так и пролиферативную активность аденогипофиза, подвергающегося атрофии при снижении гипоталамического контроля. Гипопитуитаризм наблюдается при разрушении 70–75% клеток аденогипофиза, пангипопитуитаризм — в случае поражения 90% клеток.

Классификация

Основана на локализации патологического процесса. При непосредственном поражении гипофиза диагностируют первичный гипопитуитаризм, а в случае нарушения регулирующей функции гипоталамуса — вторичный.

В зависимости от клинических проявлений выделяют изолированный гипопитуитаризм (при выпадении одной тропной функции), частичный, или парциальный (в случае нарушения двух тропных функций и более, но не всех), а также пангипопитуитаризм (при поражении всех тропных функций) [3, 5, 6, 10].

Клиника

При гипопитуитаризме вследствие, например, роста аденомы гипофиза клиническая картина развивается постепенно и с момента заболевания до диагностики может пройти несколько лет. Нарушение секреции тропных гормонов гипофиза происходит, как правило, в следующей последовательности: сначала уменьшается продукция соматотропного гормона (СТГ), гонадотропинов

(лютеинизирующий гормон, ЛГ, и фолликулостимулирующий гормон, ФСГ), затем тиреотропного гормона (ТТГ), аденокортикотропного (АКТГ) и, в последнюю очередь, пролактина. В связи с этим наиболее ранними признаками гипопитуитаризма являются половые расстройства, а парциальное поражение гипофиза в большинстве случаев характеризуется сомато- и гонадотропной недостаточностью.

Нейрохирургическое вмешательство или кровоизлияние в гипофиз обуславливают быструю манифестацию болезни, нередко в течение нескольких часов, и тяжесть состояния связана, главным образом, с надпочечниковой недостаточностью, требующей незамедлительной заместительной терапии.

Многообразие клинических проявлений гипопитуитаризма определяется различными эффектами тропных гормонов и степенью их дефицита.

Гипопродукция СТГ приводит к снижению интенсивности обменных процессов. В результате количество висцерального жира и уровня холестерина в крови увеличивается, а мышечная масса и минеральная плотность кости уменьшаются, кожа становится сухой и истонченной. Характерна склонность к апатии, депрессии, снижение самооценки и способности к социальной адаптации.

Гонадотропная недостаточность, или гипогонадотропный гипогонадизм, у женщин проявляется нарушением менструального цикла (олиго-, опсоменорея), бесплодием, атрофическими изменениями слизистой оболочки влагалища и урогенитальными расстройствами вплоть до недержания мочи, уменьшением полового оволосения, гипоплазией молочных желез, снижением либидо. Дефицит гонадотропинов у мужчин также вызывает снижение половой функции, атрофию гонад, уменьшение оволосения на лице и теле, возможна гинекомастия. Кроме того, гипоандрогения у лиц мужского пола приводит к развитию анемии. Независимо от половой принадлежности, гипогонадизм способствует формированию остеопороза и раннего атеросклероза, сопровождается потерей интереса к окружающему миру и к себе.

Характерными симптомами тиреотропной недостаточности, обуславливающей вторичный гипотиреоз, являются сонливость, вялость, заторможенность, зябкость, снижение интеллектуальной и физической активности, сухость и бледность кожи, пастозность, выпадение волос на голове, склонность к брадикардии, запоры.

К признакам снижения продукции АКТГ с развитием вторичного гипокортицизма относятся общая слабость, утомляемость, уменьшение аппетита вплоть до тошноты и рвоты, похудание, снижение артериального давления особенно в ортостазе, склонность к гипогликемии, проявляющаяся непереносимостью голода, приступами головокружения, нистагмом, возможно также снижение частоты сердечных сокращений. Самочувствие пациентов

ухудшается в вечернее время, при эмоциональных и физических нагрузках.

Необходимо также иметь в виду, что при заболеваниях гипофиза возможно повреждение его задней доли — нейрогипофиза. В отличие от передней доли, аденогипофиза, задняя доля гипофиза не является гормонпродуцирующей железой. Гормоны задней доли (вазопрессин и окситоцин) синтезируются в телах гипоталамических нейронов, а затем транспортируются по аксонам и накапливаются в их терминальных расширениях, формирующих нейрогипофиз. Главное клиническое значение принадлежит вазопрессину, или антидиуретическому гормону, обеспечивающему реабсорбцию воды в почке и повышающему тонус периферических сосудов. Дефицит этого гормона вызывает развитие синдрома несахарного диабета, проявляющегося полиурией и полидипсией [1, 2, 4, 7, 8].

Диагностика

В первую очередь основана на выявлении в анамнезе перечисленных выше этиологических факторов — травма, нейрохирургическое вмешательство, облучение, заболевание гипоталамо-гипофизарной области воспалительной, инфильтративной природы и др. Признаком опухоли гипофиза может быть прогрессирующее снижение остроты зрения и/или сужение полей зрения. На ишемию гипофиза, как причину гипофизарной недостаточности, может указывать массивное кровотечение в родах. Кровоизлияние в гипофиз, или апоплексия, характеризуется эпизодом внезапной сильной головной боли с выраженным нарушением самочувствия.

Следует обратить внимание на такие жалобы, как нарушение менструального цикла у женщин и половая дисфункция у мужчин, а также общую слабость, снижение мышечной силы, сонливость, расстройства памяти, ухудшение аппетита, повышенную утомляемость, выраженность которой возрастает к концу дня и при нагрузках.

При осмотре диагностически значимыми являются сухость и бледность кожи, брадикардия, ортостатическая артериальная гипотензия, увеличение висцерального жира и уменьшение мышечной массы, уменьшение полового оволосения, атрофические изменения половых органов, гипоплазия молочных желез у женщин и гинекомастия у мужчин.

Необходимо подчеркнуть, что надпочечниковая недостаточность представляет наибольшую угрозу для пациента, которые могут нуждаться в ургентной терапии. В тяжелых случаях диагностика гипокортицизма в первую очередь основана на клинических проявлениях, среди которых наиболее характерными являются ухудшение аппетита, уменьшение массы тела и снижение артериального давления.

Основными проявлениями несахарного диабета являются жажда и полиурия от 3 до 18 л/сут. При

травмах головного мозга и оперативных вмешательствах синдром несахарного диабета может носить преходящий характер и разрешаться в течение 3–6 месяцев. Сопутствующая надпочечниковая недостаточность маскирует симптомы несахарного диабета, поскольку глюкокортикоиды способствуют выделению почками воды, в то время как компенсация гипокортицизма в таких случаях приводит к усилению полиурии.

Недостаточность тропных гормонов гипофиза подтверждается в ходе лабораторных исследований. Учитывая отмеченную ранее последовательность в поражении тропных функций, в качестве скрининга заболевания рекомендуется определение в крови уровня инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), ЛГ, ФСГ, свободного тироксина (сТ4), ТТГ, а также тестостерона у мужчин.

Объем лабораторных исследований для подтверждения СТГ-дефицита зависит от уровня ИФР-1 и степени поражения гипоталамо-гипофизарной области. Выявление низкого уровня ИФР-1 на фоне необратимого органического гипоталамо-гипофизарного повреждения с уменьшением секреции трех других тропных гормонов является достаточным основанием для диагностики соматотропной недостаточности. Следует учитывать, что нормальная концентрация ИФР-1 не исключает дефицита СТГ (у 20–30% взрослых данный показатель может быть в пределах референтного диапазона). В этих случаях необходимо исследование уровня СТГ в крови в ходе стимуляционного теста, поскольку секреция соматотропина носит импульсный характер и определение его базального уровня мало информативно.

У пациентов с необратимым органическим повреждением гипоталамо-гипофизарной области и снижением секреции двух других тропных гормонов анализируют секрецию СТГ с использованием одного стимуляционного теста. При подозрении на изолированную недостаточность СТГ или сочетанную с дефицитом одного другого тропного гормона требуется проведение двух стимуляционных тестов.

С этой целью чаще применяют инсулин, развитие гипогликемии при введении которого провоцирует секрецию гипоталамического СТГ-рилизинг-гормона, а также клонидин — адrenomиметик центрального действия. Проба с инсулиновой гипогликемией считается «золотым стандартом», однако она представляет опасность для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и склонностью к судорогам. Альтернативой могут быть тесты с аргинином, глюкагоном и соматолиберином. Аргинин подавляет секрецию соматостатина, механизм действия глюкагона обусловлен развитием поздней гипогликемии, а соматолиберин является гипоталамическим рилизинг-фактором, и в отличие от других тестов применение последнего не сопровождается побочными эффектами.

Наиболее физиологичной оценкой соматотропной функции является суточное мониторирование секреции СТГ и определение его ночной продукции, но из-за высокой стоимости подобные исследования осуществляются в научных центрах.

СТГ-недостаточность требует подтверждения как у взрослых пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, так и в случае дефицита гормона роста с детства или подросткового возраста. Сохранность продукции СТГ следует оценивать после компенсации тиреоидного состояния. При травмах мозга и субарахноидальном кровоизлиянии возможно транзитное нарушение соматотропной функции, поэтому ее исследование проводится через год после этих событий.

Для оценки гонадотропной функции анализируют уровень ЛГ, ФСГ, а также эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин. Гипопитуитаризм характеризуется снижением концентрации периферических половых гормонов в сочетании с низким либо нормальным содержанием гонадотропинов. У женщин репродуктивного возраста изменения в уровне перечисленных гормонов могут быть маловыраженными, в этих случаях диагностика дефицита половых гормонов основана на данных гинекологического осмотра.

Тиреотропная недостаточность подтверждается сниженной концентрацией ТТГ и сТ4 в крови. В части случаев уровень ТТГ может быть в пределах диапазона нормы и даже несколько выше, однако следует обращать внимание на его неадекватность низкому содержанию сТ4.

Для выявления дефицита АКТГ рекомендуется оценивать содержание кортизола крови в ходе стимуляционных проб, поскольку определение базального уровня кортизола не всегда информативно. В качестве стимуляторов применяют инсулин, метопирон и тетракозактид (1–24 АКТГ). Стимулирующее действие инсулина обусловлено развитием гипогликемии (2,2 ммоль/л), на фоне которой содержание кортизола должно превышать 500–550 нмоль/л. Метопирон блокирует фермент стероидогенеза (11β-гидроксилазу), что вызывает снижение продукции кортизола до 140 нмоль/л и менее, и вследствие этого — увеличение секреции АКТГ более 150 пг/мл. Тетракозактид представляет собой синтетический аналог природного кортикотропина, состоящий из первых 24-х аминокислот его молекулы, после введения которого уровень кортизола должен быть выше 750 нмоль/л. К преимуществам последнего теста относится отсутствие побочных эффектов, в то время как проведение инсулинового теста может осложниться развитием тяжелой гипогликемии, судорожного синдрома, острой надпочечниковой недостаточности. К побочным эффектам метопиринового теста относится тошнота.

В случае хирургического вмешательства по поводу аденомы гипофиза существует рекомендация определения утреннего кортизола крови на 3-й день

после операции. Показано, что уровень кортизола выше 15 мкг/дл позволяет исключить надпочечниковую недостаточность.

Для синдрома несахарного диабета характерны гипернатриемия, увеличение осмолярности крови, а также низкие относительная плотность мочи (менее 1005 г/л) и осмолярность мочи (менее 300 мОсм/кг).

Лабораторное исследование при гипопитуитаризме включает также клинический и биохимический анализы крови, в которых следует обратить внимание на показатели красной крови, липидного спектра, глюкозы, электролитов, печеночных ферментов и азотистых шлаков. Кроме того, диагностически ценным является анализ дневных колебаний глюкозы крови, характеризующийся при гипокортицизме монотонными низкими или низконормальными значениями, так называемая «плоская сахарная кривая».

Следует подчеркнуть, что клиническим симптомам заболевания принадлежит первостепенное значение в диагнозе, который либо подтверждается, либо отвергается на основании гормональных исследований.

Основным методом инструментальной диагностики гипопитуитаризма является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При длительности болезни более года рекомендуется проведение остеоденситометрии.

В ходе диагностики заболевания необходима консультация офтальмолога при нарушении зрения, а также гинеколога у женщин и андролога у мужчин. В формулировке диагноза поражение периферических эндокринных желез перечисляется в порядке клинической значимости — гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм [5, 7, 9, 11].

Лечение

При выявлении у больных гипопитуитаризмом объемного образования хиазмально-селлярной области может потребоваться оперативное вмешательство. Консервативное лечение направлено на возмещение гормонального дефицита. С учетом клинической значимости эндокринных нарушений их коррекция проводится в следующей последовательности — сначала компенсация недостаточности надпочечников, затем щитовидной железы, половых желез и соматотропина.

Для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности используют натуральные препараты глюкокортикоидов — гидрокортизон и кортизона ацетат, а также полусинтетический аналог преднизолон. Препаратом выбора считается гидрокортизон, представляющий собой аналог молекулы кортизола, основного эндогенного глюкокортикоида. Кортизона ацетат является предшественником гидрокортизона и активность его несколько ниже,

поскольку действие проявляется после ряда превращений в печени.

Потребность в глюкокортикоидах при вторичном генезе надпочечниковой недостаточности несколько ниже, чем при первичном гипокортицизме. Так, в дебюте болезни она может составлять 5–10 мг гидрокортизона или 6,25–12,5 мг кортизона ацетата при однократном приеме в утренние часы. В случае необходимости дозу увеличивают и назначают в 2–3 приема с учетом суточного ритма кортизола, согласно которому 2/3 дозы рекомендуют принимать утром, с 8 до 12 ч. Суточная доза гидрокортизона обычно не превышает 20 мг, что соответствует количеству продуцируемого кортизола у здоровых. В стрессовых ситуациях дозу глюкокортикоидов увеличивают в 1,5–2 раза и при необходимости вводят парентерально. Минералокортикоиды при вторичном гипокортицизме, как правило, не требуются, так как секреция альдостерона в большей степени зависит от ренина.

Эффективность лечения оценивается клинически — по отсутствию симптомов гипокортицизма, в то время как исследование уровня кортизола и АКТГ нецелесообразно.

Лечение вторичного гипотиреоза проводят после компенсации надпочечниковой недостаточности, с этой целью применяют препараты левотироксина натрия. Начальная доза обычно составляет 25 мкг, которую постепенно увеличивают под контролем уровня сТ4 в крови вплоть до его нормализации, что является критерием эффективности лечения. Определение концентрации ТТГ диагностически не информативно. В дальнейшем рекомендуется ежегодное исследование крови на содержание сТ4 .

Заместительная терапия половыми гормонами показана в большинстве случаев гипопитуитаризма, она проводится после компенсации надпочечниковой и тиреоидной недостаточности. Женщинам рекомендуется применять аналоги натуральных эстрогенов (эстрадиол) и гестагенов (прогестерон, дидрогестерон), режим применения которых и дозы зависят от возраста. До 45 лет препараты назначают в циклическом режиме: в первые две недели менструального цикла эстроген 1–3 мг/сут (в расчете на эстрадиол), а во вторые две недели — в комбинации с гестагеном. После 45–50 лет рекомендуется монофазный режим терапии: ежедневно эстроген 1–2 мг/сут в сочетании с гестагеном, доза которого также уменьшается примерно в 2 раза.

Эстрогенсодержащие препараты существуют как в виде пероральных средств, так и трансдермальных гелей, преимущество последних является возможность применения при патологии печени, нарушениях липидного и углеводного обмена. Кроме того, трансдермальный путь введения обеспечивает более постоянный уровень эстрогенов в крови по сравнению с оральными формами. Гестагены могут назначаться перорально и интравагинально.

В тех случаях, когда у женщины отсутствует матка, назначают только эстрогенсодержащие препараты (0,5–1,5 мг эстрадиола), предпочтение отдают трансдермальным средствам. В постменопаузе, когда для заместительной терапии требуются относительно низкие дозы эстрогенов, рекомендуется использовать пероральные препараты, биодоступность которых сравнительно невысока из-за быстрого разрушения в печени.

Лечение продолжают до достижения возраста естественной менопаузы, средний возраст которой составляет 51 год. В некоторых случаях терапия может продлиться до 55–65 лет, поскольку постменопауза завершается в 65–68 лет.

Андрогенный дефицит у мужчин устраняется препаратами тестостерона для энтерального, парентерального и трансдермального введения. Тестостерона ундеcanoат принимают внутрь по 40 — 80 мг 3 раза в день, смесь эфиров тестостерона — 1 мл в/м каждые 2–4 недели, пролонгированный препарат тестостерона, преимуществом которого является отсутствие супрафизиологических пиков концентрации гормона в крови, — 1000 мг в/м каждые 3 месяца, водно-спиртовой гель тестостерона наносят на кожу в дозе 50 мг ежедневно. Преимуществом короткодействующих препаратов является возможность их отмены при выявлении противопоказаний к терапии андрогенами. Лечение андрогенной недостаточности у мужчин проводится, как правило, пожизненно.

Целью заместительной терапии половыми гормонами является восстановление мочеполовых функций, коррекция обменных нарушений и поддержание нормальной минеральной плотности костной ткани. В тех случаях, когда требуется восстановление фертильности, лечение включает препараты гонадотропинов, стимулирующих овуляцию у женщин и сперматогенез у мужчин.

В отличие от заместительной терапии глюкокортикоидами и тиреоидными препаратами, лечение половыми гормонами имеет противопоказания. Это злокачественные новообразования половой сферы (матки, яичников, молочных желез у женщин; простаты и грудных желез у мужчин), декомпенсация функции печени и почек. Кроме того, противопоказанием к применению препаратов половых гормонов у женщин являются тромботические заболевания и наличие гормонально активной опухоли гипофиза, а у мужчин — доброкачественная гиперплазия предстательной железы с выраженной обструкцией мочеиспускательного канала.

Заместительная терапия половыми гормонами требует динамического наблюдения за состоянием половой системы. С этой целью женщинам проводят ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) каждые 6–12 месяцев, а также исследование молочных желез: в возрасте до 45 лет УЗИ каждые в 12 месяцев, старше 45 — маммография 1 раз в 12–24 месяца.

У мужчин первое контрольное обследование рекомендуется проводить через 1–3 месяца от начала терапии для оценки ее адекватности и безопасности. Определяют содержание тестостерона в крови (при парентеральном введении — перед очередной инъекцией), уровень гематокрита и гемоглобина (гематокрит выше 55% и/или гемоглобин более 180 г/л являются показанием к снижению дозы тестостерона), а также концентрацию простатспецифического антигена (повышение более 4 нг/мл требует отмены лечения и направления пациента к урологу). Состояние предстательной железы оценивается урологом или андрологом по данным ректального пальцевого исследования и/или УЗИ. В дальнейшем перечисленные исследования рекомендуется проводить каждые 6–12 месяцев.

В некоторых случаях гипопитуитаризма рекомендуется заместительная терапия гормоном роста, которую проводят после компенсации всех других видов гипопитарной недостаточности. Показанием являются клинические симптомы СГГ-дефицита и низкий уровень ИФР-1 в крови. Применяется аналог человеческого гормона роста, его начальная доза составляет 0,03–0,04 МЕ/кг массы тела в неделю (0,4–0,5 МЕ/сут), которую при необходимости ежемесячно увеличивают на 0,2–0,5 МЕ. Средняя поддерживающая доза гормона роста составляет примерно 0,125–0,25 МЕ/кг массы тела в неделю (0,8–2,4 МЕ/сут). С возрастом потребность в гормоне роста снижается, и пожилые пациенты нуждаются в более тщательном контроле лечения.

Главный критерий эффективности — уровень ИФР-1, его определяют через месяц после каждого увеличения дозы препарата, а с достижением физиологических значений этого показателя его контроль проводится 1 раз в 6–12 месяцев. На фоне терапии наблюдается постепенное, в течение 3–6 месяцев, уменьшение жировой массы, увеличение мышечной массы, улучшение психологического статуса, в ряде случаев эти изменения развиваются более медленными темпами.

К противопоказаниям заместительной терапии гормоном роста относятся онкопатология, выраженная внутричерепная гипертензия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Для заместительной терапии дефицита вазопрессина используется синтетический аналог его молекулы с менее выраженным вазоспастическим действием, а также большей антидиуретической активностью и устойчивостью к ферментативному разрушению — десмопрессин, в сублингвальной, пероральной и интраназальной лекарственных формах. Подбор доз осуществляется клинически — по отсутствию симптомов недостаточности гормона (избыточная жажда, полиурия) или передозировки (отеки, повышенное артериальное давление, уменьшенный диурез). Препарат применяют 2–3 раза в сутки, начиная с минимальных доз — 0,1 мг для

пероральных таблеток, 60 мкг для подъязычных таблеток, 10 мкг (1 доза) для интраназального спрея или 5–10 мкг (1–2 капли) для интраназальных капель. Предпочтение отдается сублингвальным таблеткам, которые в отличие от пероральной формы препарата поступают в кровь, минуя печень, поэтому эффективны в меньшей дозе, а в отличие от интраназальных средств их эффективность не изменяется при катаральных явлениях и хроническом рините.

Дальнейший мониторинг пациентов с гипопитуитаризмом подразумевает обследование каждые 6–12 месяцев, что включает оценку клинического статуса, перечисленных выше данных лабораторного и инструментального исследования. При наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области МРТ головного мозга проводится 1 раз в 6–18 месяцев для исключения роста патологического очага. Гипопитуитаризм вследствие «пустого» турецкого седла, облучения гипоталамо-гипофизарной области, травмы головного мозга, инфаркта гипофиза или лимфоцитарного гипофизита не требует динамического контроля МРТ головного мозга [3, 6, 9, 12].

Прогноз

Адекватная заместительная терапия позволяет восстановить нормальное самочувствие у больных гипопитуитаризмом. Вместе с тем имеются сведения о двукратном увеличении смертности по сравнению с общей популяцией, основными причинами которой являются респираторная, цереброваскулярная и сердечно-сосудистая патология. К неблагоприятным факторам прогноза относятся женский пол, развитие болезни вследствие краниофарингеомы и лучевой терапии, молодой возраст дебюта заболевания, а также неадекватное лечение.

Клинический пример

Пациентка 33 лет в июле 2017 г. обратилась с жалобами на головные боли и снижение остроты зрения. При обследовании выявлена гормонально неактивная макроаденома гипофиза, по поводу которой 02.08.2017 г. выполнена транссфеноидальная аденомэктомия. Практически сразу после операции купировались головные боли, восстановилось зрение, но пропал аппетит, появились тошнота и рвота, жажда и мочеизнурение, слабость, стала худеть, что было расценено как состояние после оперативного вмешательства. Обследование больной на предмет надпочечниковой недостаточности (уровень кортизола крови, консультация эндокринолога) на том этапе не проводилось, по-видимому, в связи с недооценкой таких симптомов, как утрата

аппетита, явления диспепсии, упадок сил. После выписки из стационара тошнота и рвота участились, появились боли в желудке, больная продолжала выделять большое количество мочи и пить много воды, нарастали слабость и потеря веса, отмечался упадок настроения, развилась аменорея. Через 3 недели после операции у больной наблюдалось обморочное состояние, и она по скорой помощи была госпитализирована в отделение паллиативной помощи центральной районной больницы, где находилась с 22.08. по 04.09.2017 г.

По данным обследования, выявлен низкий удельный вес мочи (1005 г/л, (1009–1025)), гипопротейнемия (58 г/л, (65–85)), низконормальный уровень глюкозы натощак (3,87 ммоль/л (3,3–5,5)). Анализ уровня электролитов в крови отклонений не обнаружил: калий — 3,8 ммоль/л (3,5–5,5), натрий — 140 ммоль/л (135–155). Исследование гормонального статуса выявило снижение в крови содержания гонадотропинов (ФСГ — 1,02 мМЕ/мл (2,8–11,3); ЛГ — 0,92 мМЕ/мл (1,1–8,7)), ТТГ — 0,041 мМЕ/мл (0,23–3,5) наряду с незначительным повышением уровня свободного тироксина (сТ4 — 2,01 нг/дл (0,8–1,9)). Концентрация пролактина составила 151 мМЕ/мл (40,3–530), СТГ — 0,4 нг/мл (0,06–5,0). По ЭКГ — синусовая брадикардия 40 в 1 минуту.

Установлен диагноз: «Состояние после удаления макроаденомы гипофиза. Алиментарное истощение. Диффузный токсический зоб. Надпочечниковая недостаточность?». Несмотря на предполагаемый гипокортицизм, уровень кортизола не был исследован.

Назначена симптоматическая (инфузии 10%-го раствора глюкозы, солевых растворов, белковых препаратов, ингибитор протонной помпы, пробиотик), а также тиреостатическая терапия — тиамазол 10 мг 2 раза в день с последующим контролем содержания в крови ТТГ и сТ4 через 2 месяца.

Со слов пациентки, за две недели лечения в стационаре самочувствие несколько улучшилось, но после выписки снова стало прогрессивно ухудшаться — появился постоянный шум в голове, одышка, из-за слабости вынуждена была почти все время лежать, аппетит отсутствовал, продолжала худеть, потеря веса за 4 месяца после операции составила 14 кг.

24 ноября 2017 г. больная была госпитализирована в отделение эндокринологии РКБ им. Г.Г. Куватова. По данным осмотра отмечался выраженный дефицит массы тела (вес 41 кг при росте 164 см, индекс массы тела — 15,5 кг/м²), бледность и повышенная сухость кожных покровов, артериальная гипотония — 70 и 50 мм рт.ст., брадикардия — 45 ударов в 1 мин. По результатам лабораторных исследований выявлена железодефицитная анемия (эритроциты — 2,62*10¹²/л (4,04–5,9), гемоглобин — 69,5 г/л (120–170), железо — 5,1 мкмоль/л (12,5–32,2)); гипопротейнемия (58 г/л (65–85)), гиперферментемия (аспартатаминотрансфераза —

199,3 Ед/л (5,0–38,0), аланинаминотрансфераза — 128,8 Ед/л (5,0–42,0)), отсутствие адекватного повышения уровня глюкозы крови после приема пищи (дневные колебания гликемии составили 5,1–5,2–5,7 ммоль/л). Содержание электролитов крови было в пределах референсных значений (калий — 3,7 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л). Общий анализ мочи показал низкий удельный вес — 1005 г/л, в анализе мочи по Зимницкому не превышавший 1000–1002 г/л (1009–1025). По данным проведенного гормонального анализа кортизол составил 515,8 нмоль/л (101,2–835,7), сТ4 — 7,66 пмоль/л (9,0–19,5). Следует отметить, что тиреостатическая терапия завершилась за месяц до этого исследования, поэтому ее влияние на результат исключалось. Повторного исследования уровня ТТГ не проводилось, поскольку вторичный генез гипотиреоза был очевидным. Электрокардиография обнаружила брадикардию 48 ударов в 1 минуту и значительные диффузные нарушения процессов реполяризации.

Учитывая аденомэктомию в анамнезе по поводу макроаденомы гипофиза, развитие типичных клинических признаков надпочечниковой и тиреоидной недостаточности (значительное снижение массы тела, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, болевой синдром в эпигастрии, выраженная артериальная гипотензия и общая слабость, бледность и сухость кожных покровов, брадикардия) и несахарного диабета (жажда и полиурия), появившихся после оперативного вмешательства, данные гормонального исследования крови (снижение уровня гонадотропинов, ТТГ и сТ4), биохимического анализа крови («плоская сахарная кривая», низкий уровень гемоглобина и железа, гиперферментемия), анализа мочи (низкий удельный вес), установлен диагноз: «Послеоперационный пангипопитуитаризм: вторичные гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм. Синдром несахарного диабета. Осложнение: Железодефицитная анемия средней тяжести».

Тяжесть состояния больной требовала безотлагательного назначения глюкокортикоидов, в связи с чем было принято решение о заместительной глюкокортикоидной терапии, положительный эффект которой с первых дней лечения убедительно подтвердил установленный диагноз. Первые 5 дней преднизолон вводился парентерально: в течение 3-х дней 90 мг внутривенно утром, 60 мг внутривенно днем и 30 мг внутримышечно вечером, последующие 2 дня дозы уменьшались и составили 60 мг внутривенно утром и по 30 мг внутримышечно днем и вечером, затем по 30 мг дважды в день — утром внутривенно и днем внутримышечно. Объем инфузионной терапии (5% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида) составлял 2 л в сутки. Затем пациентка была переведена на пероральный прием гидрокортизона — 10 мг утром и 5 мг после обеда под контролем артериального давления. С це-

лью заместительной терапии дефицита вазопрессина назначен десмопрессин сублингвально 60 мкг 2 раза в день под контролем количества выделенной и выпитой жидкости. На седьмой день лечения глюкокортикоидами терапия была дополнена препаратом левотироксина в дозе 25 мкг утром. Кроме того, в качестве антианемического препарата больная получала железа (III) гидроксид полимальтозат 100 мг 2 раза в день.

На фоне лечения купировались боли в желудке, тошнота и рвота, появился аппетит, уменьшилась слабость, больная стала прибавлять в весе, нормализовались артериальное давление и частота сердечных сокращений. По результатам повторных лабораторных исследований наблюдались нормализация в крови уровня белка, трансфераз, положительная динамика в содержании гемоглобина и железа, а также достижение референсных значений удельного веса мочи.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить прием гидрокортизона в дозе 10 мг утром и 5 мг после обеда под контролем артериального давления, массы тела и общего самочувствия, левотироксина в дозе 25 мкг утром с последующим определением уровня сТ4 крови через 1 месяц для коррекции дозы препарата при необходимости, а также десмопрессина 60 мкг 2 раза в день под контролем диуреза.

После компенсации тиреоидного статуса рекомендована консультация гинеколога-эндокринолога для решения вопроса о назначении заместительной терапии половыми гормонами.

Комментируя представленный случай, в первую очередь хотелось бы обратить внимание, что у больной после операции развились типичные симптомы гипопитуитарной недостаточности, из которых наиболее выраженными были симптомы дефицита надпочечниковых гормонов. И хотя этот диагноз предполагался, так как указан под знаком вопроса в выписке из стационара по месту жительства, состояние больной и результаты исследований были расценены как следствие диффузного токсического зоба (ДТЗ). Такое суждение, по-видимому, связано с жалобой пациентки на похудание и данными гормонального анализа, выявившими снижение ТТГ и повышение сТ4, что характерно для тиреотоксикоза. Однако интерпретация результатов гормонального исследования без всестороннего анализа клинической картины стала причиной ошибочного диагноза и, соответственно, неадекватного лечения, что привело к дальнейшему ухудшению состояния и повторной госпитализации.

Что касается ДТЗ, то его клинические проявления обусловлены тиреотоксической гиперсимпатикотонией, поэтому потеря веса происходит за счет усиленного метаболизма, в то время как снижение аппетита не характерно. Клиническая картина ДТЗ разворачиваются постепенно, сначала преобладают неврологические симптомы гиперти-

роксиномии — повышенная возбудимость, потливость, нарушение сна, тахикардия. В описанном же случае наблюдались упадок сил и настроения, отсутствие аппетита и снижение массы тела, брадикардия, при этом перечисленные симптомы развились практически сразу после нейрохирургической операции.

Следует отметить, что сниженный уровень ТТГ сочетался со снижением гонадотропинов и признаками несахарного диабета — мочеизнурением, жаждой и низкой плотностью мочи, что указывает на необходимость поиска единого генеза выявленных изменений. В данном случае это перенесенная операция на гипофизе с развитием гипопитуитаризма. Что касается незначительно повышенного уровня сТГ4, выявлявшегося через 3 недели после аденомэктомии, что это, по-видимому, обусловлено реакцией организма на стрессовую ситуацию.

Проявления глюкокортикоидной недостаточности в первую очередь объясняются их влиянием на углеводный обмен, а именно, уменьшением продукции глюкозы, что обуславливает наиболее характерные признаки болезни, такие как отсутствие аппетита, похудание, астенизация, склонность к гипогликемии, что имело место у нашей пациентки.

Эффективность заместительной терапии глюкокортикоидами убедительно подтвердила диагноз гипокортицизма («ex juvantibus»).

Таким образом, приоритет клинической картины при интерпретации результатов обследования больного является основополагающим принципом, использование которого позволяет прояснить многие сложные, на первый взгляд, диагностические ситуации. В то же время широкая доступность различных диагностических манипуляций в современных условиях имеет оборотную сторону медали, их результаты могут не только не решить проблему диагноза, а напротив, вызвать еще больше вопросов. В связи с этим слова основоположника клинической медицины в России Матвея Яковлевича Мудрова «*Познание болезни — есть половина лечения*» приобретают еще большую актуальность.

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:

- Беляева А.В., Ладыгина Д.О., Рыжкова Е.Г., Крючкова О.В. Разнообразие причин гипопитуитаризма: сложный клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1(4): 177–183.
Belyaeva A.V., Ladygina D.O., Ryzhkova E.G., Kryuchkova O.V. A variety of causes of hypopituitarism: a complex clinical case. Kremlin medicine. Clinical Herald. 2017; 1 (4): 177–183. [in Russian].
- Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., Пронин В.С., Фадеев В.В. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2013; 9(3): 15–20.
Bobrova E.I., Pavlova M.G., Sotnikov V.M., Pronin V.S., Fadeev V.V. Hypopituitarism after irradiation of the hypothalamic-pituitary system. Clinical and experimental thyroidology. 2013; 9 (3): 15–20. [in Russian].
- Вакс В.В., Герасименко О.А., Дзеранова Л.К. Приобретенная недостаточность гормона роста у взрослых, клинические подходы и возможности коррекции. Ожирение и метаболизм. 2011; 2: 18–23.
Vaks V.V., Gerasimenko O.A., Dzeranova L.K. Acquired growth hormone deficiency in adults, clinical approaches and possibilities for correction. Obesity and metabolism. 2011; 2: 18–23. [in Russian].
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Пер. с англ. М.: Изд-во БИНОМ. 2017; 464 с.
Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 1 / Translation from English. M.: Publishing house BINOM. 2017; 464 p. [in Russian].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я. и др. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2015; 3: 57–68. doi: 10.14341/probl201561357-68
Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya. Incidentals of the pituitary gland: clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods. Endocrinology problems. 2015; 3: 57–68. [in Russian]. doi: 10.14341/probl201561357-68.
- Ворохобина Н.В., Сильницкий П.А. Заболевания надпочечников. СПб.: Изд-во Политехн. Ун-та. 2009; 330 с.
Vorokhobina N.V., Silnitsky P.A. Diseases of the adrenal glands. SPb.: Publishing house Polytechnic. University. 2009; 330 p. [in Russian].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 722–735.
Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology: national manual. M.: GEOTAR-Media. 2016; 722–735. [in Russian].
- Пронин В.С., Потемкин В.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство». 2013; 87–100.
Pronin V.S., Potemkin V.V. Endocrinology: a guide for doctors. M.: LLC Publishing house «Medical Information Agency». 2013; 87–100. [in Russian].
- Dalwadi P.P., Dalwadi P.P., Tayde P.S. et. al. Pituitary dysfunction in traumatic brain injury: Is evaluation in the acute phase worthwhile? Indian J. Endocrinol. Metab. 2017 Jan-Feb; 21(1): 80–84. doi: 10.4103/2230-8210.196018.
- Doknić M., Pekić S., Miljić D. et. al. Etiology of Hypopituitarism in Adult Patients: The Experience of a Single Center Database in the Serbian Population. International Journal of Endocrinology. 2017; Article ID 6969286. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/6969286>
- Pekić S., Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism. Eur. J. Endocrinol. 2017 Jun; 176(6): R269–R282. doi: 10.1530/EJE-16-1065.
- Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. JNeurosurg. 2013 Aug;119(2):446–56.

A

Статья получена/Article received 14.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication 13.02.2019 г.