

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

2020 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 10

№ 1

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Реклама

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

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

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, 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)
Заугольникова 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)
Сталяк 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, академик 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)
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 18Б
 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 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

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

Научный консультант

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

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Аймалетдинова 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

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: 10.20514/2226-6704-2020-1



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ФЕВРАЛЬ 2020 (№ 1(51))

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)
Mikhlin 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., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yury 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 Yury 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)
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.



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

FEBRUARY 2020 (№ 1(51))

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

MEDICAL EDITOR

Efremova Elena Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Aymaletdinova 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.

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: 10.20514/2226-6704-2020-1

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова
Комплексный подход к терапии
анкилозирующего спондилита с позиции
международной классификации
функционирования 5

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

А.И. Дядык, Г.Г. Тарадин,
Ю.В. Сулиман, С.Р. Зборовский,
В.И. Меркурьев
Диуретики при хронической болезни почек 10

Ю.А. Хачатуров, И.О. Щедеркина,
Н.Ф. Плавунцов, А.М. Сидоров,
Е.Е. Петрайкина, И.П. Витковская,
В.А. Кадышев
Инсульт у детей и подростков: актуальные
проблемы догоспитальной диагностики 21

Н.А. Хохлачева, Н.Н. Глазырина,
А.П. Лукашевич, Я.М. Вахрушев,
Т.С. Косарева
Роль микрофлоры кишечника в развитии
желчнокаменной болезни (обзор литературы) 31

И.Т. Муркамиллов, И.С. Сабиров,
В.В. Фомин, Ж.А. Муркамиллова
Фокально-сегментарный гломерулосклероз:
современное состояние проблемы 38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Л. Гудим, Л.Б. Постникова, В.А. Костров,
А.А. Миронов, Н.И. Кубышева
Качество жизни и физическая работо-
способность у пациентов с саркоидозом
органов дыхания 47

Ф.И. Белялов
Выбор и классификация лекарственных
препаратов при коморбидных заболеваниях 57

Д.А. Пунин, В.А. Милягин
Особенности состояния сердечно-сосудистой
системы у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких по результатам
контурного анализа пульсовой волны 61

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Е.Н. Скрябина, Н.А. Магдеева,
Ю.М. Корнева
Анкилозирующий гиперостоз позвоночника,
или болезнь Форестье: трудности диагностики
или недостаточная осведомленность? 68

А.А. Якушев, И.Г. Федоров,
Л.Ю. Ильченко, С.С. Шмыкова,
Н.В. Ильин, Г.Г. Тополян,
И.О. Сиренова, И.Г. Никитин
Синдром Фишера-Эванса: клиническое
наблюдение в практике терапевта 74

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

LECTURES

- R.R. Ahunova, G.R. Ahunova*
An integrated approach to the treatment of ankylosing spondylitis from the position of the international classification of functioning 5

REVIEW ARTICLES

- A.I. Dyadyk, G.G. Taradin, Yu.V. Suliman, S.R. Zborovskyy, V.I. Merkuriev*
Diuretics in chronic kidney disease 10

- Y.A. Khachaturov, I.O. Shchederkina, N.F. Plavunov, A.M. Sidorov, E.E. Petryaykina, I.P. Vytkovskaya, V.A. Kadyshev*
Stroke in children and adolescents: topical problems of pre-hospital diagnostics 21

- N.A. Hohlacheva, N.N. Glazyrina, A.P. Lukashovich, Ja.M. Vahrushev, T.S. Kosareva*
The role of intestinal microflora in the development of cholelithiasis (literature review) 31

- I.T. Murkamilov, I.S. Sabirov, V.V. Fomin, Zh.A. Murkamilova*
Focal segmental glomerulosclerosis: current status of the problem 38

ORIGINAL ARTICLE

- A. L. Gudim, L. B. Postnikova, V. A. Kostrov, A. A. Mironov, N. I. Kubysheva*
Quality of life and physical working capacity in pulmonary sarcoidosis 47

- F.I. Belialov*
Selection of medications in comorbidity 57

- D.A. Punin, V.A. Milyagin*
Status of cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the results of a pulse wave contour analysis 61

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- E.N. Skryabina, N.A. Magdeeva, Y.M. Korneva*
Ankylosing spinal hyperostosis or forestier disease: difficulty in diagnosing or lack of knowledge? 68

- A.A. Yakushev, I.G. Fedorov, L.Yu. Ilchenko, S.S. Shmycova, N.V. Ilin, G.G. Totolyan, I.O. Sirenova, I.G. Nikitin*
Fisher-Evans syndrome. Casereport in physician's practice 74

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>

Р.Р. Ахунова*¹, Г.Р. Ахунова²

¹ — КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, Казань, Россия

² — КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра ультразвуковой диагностики, Казань, Россия

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

R.R. Ahunova*¹, G.R. Ahunova²

¹ — KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, department of hospital and polyclinic therapy, Kazan, Russia

² — KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, department of ultrasound diagnostics, Kazan, Russia

AN INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS FROM THE POSITION OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING

Резюме

Анкилозирующий спондилит — хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника, которое может протекать с одновременным поражением энтезисов и периферических суставов, приводящее к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов, в основном молодого возраста. Международным обществом по оценке спондилоартритов (Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS) рекомендовано сочетание нефармакологических и фармакологических методов в терапии и реабилитации пациентов с анкилозирующим спондилитом для максимально длительного сохранения качества жизни пациентов, что требует мультидисциплинарного терапевтического подхода.

В настоящее время во многих странах Европы применяется международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), как универсальный подход в оценке состояния здоровья человека. МКФ классифицирует различные сферы жизни каждого пациента, связанных со здоровьем и влияющих на здоровье, что позволяет описать изменения в его физическом функционировании и психологическом благополучии. МКФ помогает внедрить мультидисциплинарную, пациент — центрированную, проблемно-ориентированную реабилитационную помощь в реальную работу клиник.

МКФ показывает более широкую и значимую картину здоровья пациента, что дает возможность мультидисциплинарной бригаде рассмотреть больного с разных позиций — биологической, личностной и социальной. Используя МКФ в процессе комплексной терапии и реабилитации пациентов с анкилозирующим спондилитом, мультидисциплинарная команда может достичь более полной согласованности взглядов в терапии пациентов с анкилозирующим спондилитом, что очень важно в достижении успеха терапии данной категории пациентов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, диагностика, лечение, реабилитация, международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Конфликт интересов

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

*Контакты: Ахунова Регина Ринатовна, e-mail: regina-ahunova@mail.ru

* Contacts: Regina R. Ahunova, e-mail: regina-ahunova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4917-9384>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.10.2019 г.

Принята к публикации 25.12.2019 г.

Для цитирования: Ахунова Р.Р., Ахунова Г.Р. РОЛЬ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 5-9. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-5-9

Abstract

Ankylosing spondylitis is a chronic, gradually progressive inflammatory disease characterized by lesions of the sacroiliac joints and / or spine, which can occur with simultaneous lesions of the enthesis and peripheral joints, leading to early disability and a decrease in the quality of life of patients, mainly young age. The international society for evaluation of spondylarthritis (ASAS) recommended a combination of nonpharmacological and pharmacological methods in the treatment and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis for the longest possible preservation of the quality of life of patients, which requires a multidisciplinary therapeutic approach.

Currently, in many European countries, the international classification of functioning, disability and health (ICF) is used as a universal approach to the assessment of human health. The ICF classifies the different areas of each patient's life that are health-related and affect health, thus describing changes in their physical functioning and psychological well-being. It helps to introduce multidisciplinary, patient-centered, problem-oriented rehabilitation care into the real work of clinics.

The ICF shows a broader and more meaningful picture of the patient's health, which allows the multidisciplinary team to consider the patient from different perspectives — biological, personal and social. Using the ICF in the process of complex therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis, a multidisciplinary team can achieve a more complete coherence of views in the treatment of patients with ankylosing spondylitis, which is very important in achieving the success of therapy of this category of patients.

Key words: *ankylosing spondylitis, diagnosis, treatment, rehabilitation, international classification of functioning, disability and health*

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 03.10.2019

Accepted for publication on 25.12.2019

For citation: Ahunova R.R., Ahunova G.R. THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS (LITERATURE REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 5-9. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-5-9

АС — анкилозирующий спондилит, МКФ — международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника, которое может протекать с одновременным поражением энтезисов и периферических суставов [1-3].

АС поражает лиц молодого возраста, чаще мужчин; приводит к ранней инвалидизации, снижению качества жизни пациентов из-за анкилозирования позвоночника и суставов [4, 5].

Диагноз АС устанавливается согласно модифицированных Нью-Йоркских критериев диагноза (1984 г.) при наличии рентгенологического критерия и хотя бы одного клинического критерия. *Клинические критерии:*

- 1) боль и скованность в нижней части спины (в течение не менее 3 месяцев), уменьшающиеся после физических упражнений, но сохраняющиеся в покое;
- 2) ограничения движений в поясничном отделе позвоночника как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях;

- 3) ограничения дыхательной экскурсии грудной клетки по сравнению с показателями у здоровых лиц. Рентгенологический критерий: сакроилиит двусторонний (II и более стадия по классификации Kellgren) или односторонний (III-IV стадия по классификации Kellgren) [6].

Цель лечения — максимально длительное сохранение качества жизни, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения/нормализации двигательной функции и социального статуса [3, 6].

Международное общество по оценке спондилоартритов (Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS) в комплексной терапии пациентов с АС рекомендует сочетать нефармакологические и фармакологические методы в терапии и реабилитации пациентов, что требует мультидисциплинарного терапевтического подхода [1-3, 6].

Современная реабилитация пациентов требует внедрения мультидисциплинарной, пациент-центрированной, проблемно-ориентированной реби-

литационной помощи в реальную работу клиник. Для осуществления перехода к персонализированной, пациент-центрированной помощи, когда пациент оказывается в центре мультидисциплинарной команды и становится ее членом, нужен инструмент, который классифицирует состояние здоровья пациента с биологических, личностных и социальных позиций. Таким инструментом является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [7-9].

В настоящее время во многих странах Европы (в том числе в Германии, Франции, Швейцарии) МКФ применяется как универсальный подход в оценке состояния здоровья человека. МКФ классифицирует различные сферы жизни каждого пациента, связанных со здоровьем и влияющих на здоровье, что позволяет описать изменения в его физическом функционировании и психологическом благополучии [7, 10].

Использование МКФ в реабилитационной практике в Российской Федерации рекомендовано I Российским конгрессом «Реабилитационная помощь населению России» в 2003 году. Однако, несмотря на это, основные положения данной классификации остаются малоизвестными широкому кругу медицинских работников Российской Федерации [11]. МКФ имеет две части, каждая из которых состоит из двух составляющих [10, 12]:

Часть 1: Функционирование и ограничения жизнедеятельности:

- а) функции и структуры организма;
- б) активность и участие.

Часть 2: Факторы контекста:

- а) факторы окружающей среды;
- б) личностные факторы.

Диагноз, закодированный по МКФ, представляет собой буквенные обозначения составляющей МКФ (b — функция, s — структура организма, d — активность и участие, e — факторы окружающей среды), за которым следует числовой код, который начинается с номера раздела классификации (одна цифра), после которого следуют обозначения 2-го уровня (две последующие цифры), за ним может следовать классификация 3-го и 4-го уровня (по одной цифре каждый), далее, после разделительной точки, следует определитель МКФ, который показывает величину уровня здоровья или выраженность проблемы [10, 12, 13].

Функции организма (b) — это физиологические функции систем организма (включая психические функции). Структуры организма (s) — это анатомические части организма, такие как органы, конечности и их компоненты. Активность (d) — это выполнение задачи или действия пациентом; участие — это вовлечение пациента в жизненную ситуацию. Факторы окружающей среды (e) создают физическую и социальную обстановку, среду отношений и установок, где люди живут и проводят свое время.

Эти факторы являются внешними по отношению к индивиду и могут оказывать как положительное, так и отрицательное действие на его реализацию в обществе, потенциальную способность, а также на функции и структуры организма. Личностные факторы — это индивидуальные характеристики, с которыми живет и существует индивид, состоящие из черт индивида, не являющихся частью изменения здоровья или показателей здоровья. Определитель — числовой код, определяющий степень или величину функционирования (ограничения жизнедеятельности) в этой категории или величину того, в какой степени фактор окружающей среды выступает как фактор облегчения или барьер [10, 12].

Например:

- bxxx.0 — нет проблем — степень нарушений 0-4%,
- bxxx.1 — легкие проблемы — степень нарушений 5-24%,
- bxxx.2 — умеренные проблемы — степень нарушений 25-49%,
- bxxx.3 — тяжелые проблемы — степень нарушений 50-95%,
- bxxx.4 — абсолютные проблемы — степень нарушений 96-100%.

Функциональные и инструментальные методы исследования подтверждают нарушения структур и функций организма. Ограничения активности и участия оцениваются субъективной самооценкой пациента возможностью выполнять тот или иной вид деятельности, предусмотренный в рамках МКФ. Базовый набор МКФ применяется с 2001 года в разных областях медицины разных стран мира. Разработаны базовые наборы МКФ для отдельных заболеваний: основной и краткий МКФ-набор кодов и категорий при мозговом инсульте, черепно-мозговой травме, болях в спине, рассеянном склерозе, травме спинного мозга, раке молочной железы, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, сахарном диабете, для профессиональной реабилитации и медицинской статистики [10, 12]. Применение МКФ обеспечивает полное, комплексное, всестороннее описание состояния функционирования пациента, позволяет произвести оценку реабилитационного потенциала [9, 14].

Однако не для всех заболеваний существуют базовые наборы МКФ [15], в том числе они не разработаны и для ревматологических заболеваний.

Учитывая тот факт, что при отсутствии нужного базового набора можно использовать набор МКФ для реабилитации (Rehabilitation Set) (или можно собрать произвольный набор категорий МКФ [13]), базовый набор МКФ, созданный для пациентов с болью в спине [10, 12], может стать теоретической основой создания базового набора для пациентов с АС.

В работах зарубежных авторов, посвященных использованию МКФ в реабилитации пациентов с АС

Таблица 1. Классификация патологических состояний по МКБ 10 и МКФ
Table 1. Classification of pathological conditions according to ICD 10 and ICF

Клинический диагноз/ Clinical diagnosis	МКБ -10/ ICD-10	МКФ/ ICF
АС, HLA-B27-ассоциированный, двусторонний сакроилит, рентген-стадия 4, умеренной степени активности (BASDAY 2). ФК II/ Ankylosing spondylitis, HLA-B27-associated, bilateral grade 4 sacroiliitis, moderate activity (BASDAY 2). Functional class II.	M45	b280.2 — болевой синдром умеренной интенсивности/ moderate intensity pain syndrome b710.2 — умеренные нарушения подвижности в позвоночнике/ moderate mobility disorders in the spine b780.1 — утренняя скованность до 30 минут/ morning stiffness up to 30 minutes b130.1 — легкая (субклиническая) депрессия/ mild (subclinical) depression b455.1 — незначительная утомляемость за последнюю неделю/ slight fatigue in the last week s760.2 — умеренные нарушения в структуре грудного отдела позвоночника/ moderate disorders in the structure of the thoracic spine s740.4 — резко выраженное отклонение от нормы в структуре тазовой области (тотальный анкилоз)/ pronounced deviation from the norm in the structure of the pelvic region (total ankylosis) d230.1 — незначительные затруднения в сохранении активности в течении дня/ minor difficulties in maintaining activity during the day d410.2 — умеренные функциональные нарушения/ moderate functional impairment d450.0 — нет затруднений в ходьбе/ there is no difficulty in walking d850.1 — легкие трудности в выполнении оплачиваемой работы/ easy difficulties in performing paid work d760.1 — незначительные трудности в проваждении времени с семьей и друзьями/ minor difficulties in spending time with family and friends

была показана возможность получения интегральной оценки состояния пациентов в процессе оказания реабилитационной помощи и возможность проведения анализа эффективности оказания помощи [16-21].

Диагноз, сформированный с позиции МКФ, у нашего пациента с АС приводим следующим примером (табл. 1).

Как видно из таблицы, МКФ описывает все проблемы пациента. Для оказания помощи данному пациенту необходимо решить список его проблем, которые могут решаться не только медицинскими методами (фармакологическая и нефармакологическая терапия), но и психологической коррекцией, подбором деятельности для пациента и работой с его окружением (например, работа с убеждениями родственников).

Информация, представленная с позиции МКФ, относится и к диагнозу, и к функционированию, что показывает более широкую и значимую картину здоровья пациента, которая может применяться для решений задач по тактике терапии и реабилитации.

Таким образом, МКФ, применяемая с 2001 г. во всем мире, показывает более широкую и значимую картину здоровья пациента, что дает возможность мультидисциплинарной бригаде рассмотреть пациента с разных позиций — биологической, личностной и социальной. Используя МКФ в процессе комплексной терапии и реабилитации пациентов с АС,

мультидисциплинарная команда может достичь более полной согласованности взглядов в терапии пациентов с АС, что очень важно в достижении успеха терапии данной категории пациентов.

Вклад авторов

Р.Р. Ахунова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>): сбор и анализ материалов рукописи, написание, редактирование текста и утверждение итогового варианта текста рукописи.

Г.Р. Ахунова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

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

Author Contribution

R.R. Akhunova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>): collection and analysis of manuscript materials, writing of the text, text editing, final manuscript approval.

G.R. Akhunova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>): concept and design of the article, text editing, final manuscript approval.

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

Список литературы/References:

1. Van der Heijde D. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770

2. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019; 5:84-8. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208 Jerdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondylitis: modern terminology and definitions. *Therapeutic Archive*. 2019; 5:84-8. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208 [in Russian].
3. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа. 2016; 688 с. ISBN 978-5-9704-3606-6 Ponomarenko G.N. *Physical and rehabilitation medicine: national leadership*. М., ГЭОТАР-Медиа. 2016; 688 p. ISBN 978-5-9704-3606-6 [in Russian].
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(1):5-7. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-5-7 Balabanova R.M., Jerdes Sh.F. Rheumatic diseases in adults in the federal districts of Russia. *Scientific and practical rheumatology*. 2014; 52(1):5-7. [in Russian]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-5-7
5. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(2):120-124. DOI:10.14412/1995-4484-2015-120-124 Balabanova R.M., Jerdes Sh.F. The prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. *Scientific and practical rheumatology*. 2015; 53(2):120-124. [in Russian]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-120-124
6. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. М., ГЭОТАР-Медиа. 2019; 464 с. ISBN 978-5-9704-4816-8 Nasonov E.L. *Russian clinical guidelines*. *Rheumatology*. М., ГЭОТАР-Медиа. 2019; 464 p. ISBN 978-5-9704-4816-8 [in Russian].
7. Смычек В.Б., Кускова С.П., Рябцева Т.Д. Новые подходы к проведению реабилитации в свете основных положений Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. *Медицинские новости*. 2015; 4:10-13. Smychek V.B., Kuskova S.P., Ryabceva T.D. New approaches to rehabilitation in the light of the main provisions of the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Medical news*. 2015; 4:10-13. [in Russian].
8. Иванова Г.Е., Аронов Д.М., Белкин А.А. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». *Вестник восстановительной медицины*. 2016; 2(72): 2-6. Ivanova G.E., Aronov D.M., Belkin A.A. et al. Pilot project "Development of the system of medical rehabilitation in the Russian Federation". *Bulletin of regenerative medicine*. 2016; 2(72):2-6. [in Russian].
9. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 2:16-22. Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., Ivanova G.E. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the categories of ICF and rehabilitation plan. *Bulletin of regenerative medicine*. 2017; 2:16-22. [in Russian].
10. Смычек В.Б. *Основы МКФ*. Минск, 2015; 432 с. Smychek V.B. *Fundamentals of the ICF*. Minsk, 2015; 432 p. [in Russian].
11. Каркавина А.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья как современный инструмент оценки качества реабилитации больных остеоартрозом. *Успехи геронтологии*. 2016; 29(1):168-172. Karkavina A.N. The international classification of functioning, disability and health as a modern tool for assessing the quality of rehabilitation of patients with osteoarthritis. *The success of gerontology*. 2016; 29(1):168-172. [in Russian].
12. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева, ВОЗ. 2001; 342 с. International classification of functioning, disability and health. Geneva, WHO. 2001. [in Russian].
13. Selb M., Escorpizo R., Kostanjsek N., et al. A guide on how to develop an International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015; 51(1):105-117.
14. Пономаренко Г.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья — инструмент научной оценки эффективности медицинской реабилитации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013; 2:57-62. DOI:10.17116/kurort2016612-20 Ponomarenko G.N. The international classification of functioning, disability and health is a tool for the scientific evaluation of the effectiveness of medical rehabilitation. *Questions of balneology, physiotherapy and physiotherapy*. 2013; 2:57-62. DOI:10.17116/kurort2016612-20 [in Russian].
15. Weigl M., Cieza A., Andersen C. et al. Identification of relevant ICF categories in patients with chronic health conditions: a Delphi exercise. *J Rehabil Med*. 2004; 44 (Suppl.):12-21. DOI: 10.1080/16501960410015443
16. Sigl T., Cieza A., van der Heijde D., Stucki G. ICF based comparison of disease specific instruments measuring physical functional ability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(11):1576-81. DOI: 10.1136/ard.2004.027185
17. Van Echteld I., Cieza A., Boonen A., et al. Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol*. 2006; 33(12):2475-83.
18. Boonen A., van Berkel M., Kirchnerberger I., et al. Aspects relevant for functioning in patients with ankylosing spondylitis according to the health professionals: a Delphi study with the ICF as reference. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(8):997-1002. doi: 10.1093/rheumatology/kep150
19. Boonen A., van Berkel M., Cieza A., et al. Which aspects of functioning are relevant for patients with ankylosing spondylitis: results of focus group interviews. *J Rheumatol*. 2009; 36(11):2501-11. doi: 10.3899/jrheum.090156.
20. Boonen A., Braun J., van der Horst Bruinsma I.E., et al. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(1):102-7. doi: 10.1136/ard.2008.104117.
21. Kiltz U., Mau W., Repschläger U., et al. German Society for Rheumatology S3 guidelines on axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms: 9 International classification of functioning, disability and health (ICF). *Z Rheumatol*. 2014; 73(Suppl 2):104-8. doi: 10.1007/s00393-014-1433-9.

**А.И. Дядык¹, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Ю.В. Сулиман¹,
С.Р. Зборовский¹, В.И. Меркурьев³**

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

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

³— КУ «Центральная городская клиническая больница № 1», Донецк, Украина

ДИУРЕТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**A.I. Dyadyk¹, G.G. Taradin^{*1,2}, Yu.V. Suliman¹,
S.R. Zborovskyy¹, V.I. Merkuriev³**

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

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

³— Clinical Institution «Central City Clinical Hospital № 1», Donetsk, Ukraine

DIURETICS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Резюме

В статье рассматриваются вопросы диуретической терапии у пациентов с хронической болезнью почек. Затрагивается тема фармакокинетики диуретиков, проблема диуретической резистентности, показана тактика применения тиазидных и петлевых диуретиков у больных с различными стадиями хронической болезни почек согласно рекомендациям National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Особое внимание уделяется назначению этих препаратов пациентам с терминальной почечной недостаточностью, а также, находящимся на заместительной почечной терапии (гемодиализ). Диуретикам отводится важное место в ведении больных с хронической болезнью почек при развитии артериальной гипертензии и увеличении экстрацеллюлярного объема жидкости. При нарушении функции почек ведущее место отводится петлевым диуретикам. Их комбинация с тиазидными диуретиками позволяет увеличивать диуретический эффект. Показана способность петлевых диуретиков снижать нарастание массы тела между сеансами гемодиализа. Приводятся результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности использования диуретиков на фоне снижения резидуальной почечной функции. Сообщается о влиянии калийсберегающих диуретиков на частоту развития кардиоваскулярных осложнений, развитие гиперкалиемии у пациентов, находящихся на диализном лечении. Указывается на важность продолжения интенсивного изучения возможности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в частности спиронолактона, эплеренона и финеренона с целью снижения кардиоваскулярных осложнений и летальности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, петлевые диуретики, калийсберегающие диуретики, тиазидовые диуретики, диализ

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.11.2019 г.

Принята к публикации 28.01.2020 г.

Для цитирования: Дядык А.И., Тарадин Г.Г., Сулиман Ю.В. и др. ДИУРЕТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 10-20. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20

Abstract

The issues of diuretic therapy in patients with chronic kidney disease, pharmacokinetics of diuretics, the problem of diuretic resistance, the tactics of using thiazides and loop diuretics in patients with various stages of chronic kidney disease, according to the recommendations of the National Kidney

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

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

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

Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative are discussed in the article. Particular attention is paid to the prescription of this group of drugs to patients with end stage renal disease, as well as those undergoing renal replacement therapy (hemodialysis).

Diuretics play an important role in the management of patients with chronic kidney disease with the development of hypertension and an increased extracellular fluid volume. In case of impaired renal function leading place is given to loop diuretics. Their combination with thiazide diuretics can increase the diuretic effect. The results of clinical trials assessing the effectiveness of the use of diuretics during decline of residual renal function are provided. It is reported about the effect of potassium-sparing diuretics on the incidence of cardiovascular complications, the development of hyperkalemia in patients undergoing dialysis treatment. The importance of continuation of intensive study about the possibility of antagonists of mineralocorticoid receptors usage, in particular the spironolactone, eplerenone, and finerenone in order to reduce cardiovascular complications and mortality, is indicated.

Key words: *chronic kidney disease, loop diuretics, potassium-sparing diuretics, thiazide diuretics, dialysis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 12.11.2019

Accepted for publication on 28.01.2020

For citation: Dyadyk A.I., Taradin G.G., Suliman Yu.V. et al. QUALITY OF LIFE AND PHYSICAL WORKING CAPACITY IN PULMONARY SARCOIDOSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 10-20. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРАП — антагонисты рецепторов ангиотензина II ГБМ — гломерулярная базальная мембрана, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, НС — нефротический синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РПФ — резидуальная почечная функция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ПД — петлевые диуретики, ТД — тиазидовые диуретики, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭОЖ — экстрацеллюлярный объем жидкости, К⁺ — калий, Na⁺ — натрий, Cl⁻ — хлор

Памяти нашего учителя

Введение

Сегодня диуретики являются одним из распространенных классов лекарственных препаратов, используемых в медицинской практике, включая внутренние болезни, неврологию, эндокринологию, урологию и другие медицинские специальности [1-7]. Такой широкий спектр их применения объясняется различными механизмами действия и клиническими эффектами.

Диуретики находят широкое применение в ведении пациентов с различными заболеваниями почек, благодаря своим основным эффектам в контроле экстрацеллюлярного объема жидкости (ЭОЖ) и артериальной гипертензии (АГ), а также разнообразным влияниям на уровень электролитов за счёт различных фармакодинамических характеристик нескольких групп диуретиков, широко используемых в клинической нефрологии [8-13]. В тоже время, остается много проблем диуретической терапии, к которым следует отнести: отсутствие крупномасштабных клинических исследований, посвященных оценке влияния диуретиков на продолжительность пребывания в стационаре и выживаемость больных с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе, получающих диализную терапию. Целью настоящего обзора явилось обсуждение вопросов применения различных групп диуретиков у больных с ХБП, включая пациентов, находящихся на диализном лечении.

Хроническая болезнь почек: определение

Под термином «ХБП» подразумевается существующее на протяжении 3 мес. и более структурное или функциональное поражение почек, оказывающее влияние на состояние здоровья [7]. Критериями ХБП являются (один из следующих, присутствующий в течение более 3 мес):

1. Маркеры поражения почек (один или более): альбуминурия (уровень экскреции альбумина ≥ 30 мг/24 ч; соотношение альбумина к креатинину ≥ 30 мг/г (или ≥ 3 мг/ммоль)); изменения в осадке мочи; электролитные нарушения вследствие канальцевой дисфункции; гистологические изменения почек; структурные изменения почек при визуализирующих методах исследования; трансплантация почки в анамнезе.
2. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² [7].

ХБП представляет глобальную медицинскую и социальную проблему. По данным крупных популяционных исследований примерно у 10-13% [14] взрослого населения имеет место ХБП, что можно объяснить влиянием катастрофического нарастания АГ, сахарного диабета 2 типа, хронических обструктивных заболеваний легких, сердечной недостаточности (СН), ожирения, необоснованным и бесконтрольным использованием медикаментозных средств,

табакокурением, злоупотреблением алкоголем [2, 5-7, 15]. Следует отметить высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, прогрессивно нарастающий по мере ухудшения функции почек [10, 16]. Кардиоваскулярный риск, обусловленный ухудшением функции почек, начинает возрастать на ранних стадиях почечной патологии, чем это ранее предполагалось [16], что определяет повышенное внимание к состоянию сердечно-сосудистой системы и влияет на тактику ведения больных ХБП [17]. Возможное развитие кардиоренального синдрома у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями подчеркивает актуальность вопроса оптимального выбора диуретических средств, поскольку проводимая симптоматическая терапия СН ограничена прогрессирующим снижением функции почек [1, 6, 10].

Применение диуретиков при хронической болезни почек

Диуретики успешно применяются у больных с ХБП и наличием АГ [10, 12, 18, 19]. За счет уменьшения ЭОЖ они оказывают гипотензивный эффект. Добавление диуретиков к другим классам антигипертензивных препаратов (ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистам рецепторов ангиотензина II (АРАII), β -адреноблокаторам, блокаторам кальциевых каналов) потенцирует их гипотензивный эффект [6, 7, 18-21].

Калийсберегающие диуретики, прежде всего, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) альдостерона, используются в целях нефро- и кардиопротекции (обычно в комбинации с ИАПФ и АРАII), а также при резистентной АГ, при гипокалиемии, развившейся вследствие применения петлевых (ПД) и тиазидных диуретиков (ТД) [8, 12, 18-20, 22]. Нефро- и кардиопротективный эффекты АМКР обусловлены нивелированием неблагоприятных эффектов активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Назначение АМКР не рекомендуется при гиперкалиемии (уровень калия (K^+) $>5,5$ ммоль/л), при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² и назначается с коррекцией дозы при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м² [23, 24]. Превышение рекомендуемого уровня K^+ опасно ввиду повышения риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости, внезапной сердечной смерти [25, 26] и смертности больных, получающих перитонеальный и гемодиализ [27-29]. При сочетании приема АМКР с ИАПФ, нестероидными противовоспалительными препаратами, сердечными гликозидами, гепарином, β_2 -адреноблокаторами резко увеличивается вероятность развития гиперкалиемии, повышения уровня креатинина и острого повреждения почек [23, 30].

Данные об антигипертензивном и антипротеинурическом действии АМКР альдостерона спиронолактона и эплеренона обосновывают их применение при

ХБП с наличием АГ и протеинурии (>1 г/сут) при условии строгого контроля за уровнями K^+ и клиренсом креатинина [9, 31].

Фармакокинетика диуретиков, резистентность к диуретической терапии при хронической болезни почек

Действие диуретических препаратов осуществляется после их поступления в просвет канальцев. Удельный вес гломерулярной фильтрации, обуславливающий доставку ПД и ТД в просвет канальцев, невелик, так как лекарственные молекулы диуретиков тесно связаны с плазменными белками, а, следовательно, их прохождение через гломерулярный фильтр ограничено [32]. Ацетазоламид, ПД и ТД являются слабыми органическими анионами, которые секретируются в просвет проксимального канальца через секреторный путь органических кислот [13, 33]. Амилорид и триамтерен секретируются через путь органических оснований. Как только диуретики достигают просвета проксимального канальца, они устремляются далее вниз в гломерулярном фильтрате к специфическим местам своего воздействия [13, 32].

В физиологическом состоянии лишь небольшая часть альбумина подвергается фильтрации и в дальнейшем практически полностью реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах [34]. ПД преимущественно связываются с белками плазмы ($>90\%$) и, таким образом, лишь небольшая часть препарата фильтруется в клубочках. Однако, они активно секретируются в просвет в проксимальных извитых канальцах посредством системы транспортеров.

ПД действуют на уровне восходящего толстого отдела петли Генле. Соединяясь с $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2) ко-транспортным белком, локализующимся в мембране канальцев, ПД ингибируют его эффект, нарушая реабсорбцию натрия (Na^+), K^+ и хлора (Cl^-). Секреторная способность проксимальных почечных канальцев определяет количество, а значит, и активность диуретиков, поступающих далее в дистальные отделы нефрона [1, 9, 35]. Как ПД, так и ТД достигают просвета проксимальных канальцев посредством секреции канальцевыми клетками с помощью транспортеров. Однако ключевым механизмом действия ТД является ингибция Na^+/Cl^- ко-транспортера в начальных сегментах дистальных канальцев. Этот белок регулирует реабсорбцию Na^+ и Cl^- в дистальных тубулярных клетках, следовательно, его ингибция обеспечивает увеличение почечной экскреции этих электролитов [36, 37].

Фармакокинетические детерминанты, определяющие диуретический ответ ПД и ТД, включают дозу, способ введения, биодоступность, уровень абсорбции в кишечнике, канальцевую секреторную способность, системное артериальное давление (АД) и почечный кровоток [1, 9, 18, 37]. Некоторые фармако-

кинетические параметры основных диуретических препаратов представлены в таблице.

Снижение СКФ, наблюдаемое при различных заболеваниях почек, реноваскулярной патологии, при падении системного АД приводит к уменьшению профильтрованной нагрузки экстрацеллюлярной жидкости и Na^+ , ограничивает максимально достижимый ответ на любой диуретик и является особенно актуальным для пациентов с почечной недостаточностью [9]. Однако, хотя снижение СКФ ограничивает действие диуретика у больных с ХБП, адаптивное увеличение доставки жидкости из проксимального канальца вместе с избыточной экспрессией транспортера (как в петле Генле, так и в дистальном канальце) сохраняет диуретический ответ даже у пациентов с выраженной ХБП [38]. У пациентов со СКФ около 15 мл/мин /1,73 м² секретируется лишь 10–20% количества ПД, который попадает в канальцевую жидкость по сравнению с лицами с нормальной СКФ и аналогичными дозами диуретиков [39]. Таким образом, у пациентов с выраженной ХБП необходимо увеличение дозы диуретика для его адекватной доставки в канальцевую жидкость, чтобы вызвать мочегонный ответ [9]. Даже если ТД правильно

дозированы по уровню почечной функции, их использование ограничено у таких больных, так как они имеют низкую эффективность и плоскую кривую «доза-ответ». Широко используемые ТД, даже назначаемые в больших дозах, не способны достичь такого уровня ингибирования реабсорбции Na^+ [9]. Среди больных с тяжелой ХБП исследования показали, что максимальный натрийуретический ответ (примерно 20% от профильтрованной нагрузки Na^+) достигается при внутривенных дозах фуросемида, буметанида и торасемида в дозах 160–200 мг, 6–8 мг и 80–100 мг соответственно [40, 41]. При этом применение дозировок, превышающих указанные, не приводят к нарастающему натрийуретическому ответу, что редко применимо в клинической практике. ПД приемлемы у больных с IV-V стадиями ХБП с наличием АГ. Кратность их перорального приёма может составлять 2-3 раза в сутки [6, 21, 30, 42]. Нормальное соотношение «доза-ответ» для ПД, которое наблюдается у больных с ХБП без отеочного синдрома, может быть искажено в широком спектре клинических состояний, начиная от уменьшения объёма межклеточной жидкости до наличия СН или нефротического синдрома (НС), а также при приёме различных лекарственных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, способных негативно изменить эту взаимосвязь за счёт ингибирования синтеза простагландинов, что значительно ослабляет эффект ПД [43].

На начальных этапах применения ПД и ТД наблюдаются увеличение натрийуреза и диуреза, что в большинстве случаев ведет к отрицательному балансу Na^+ , особенно, если ограничено его потребление. В дальнейшем, по мере продолжения диуретической терапии, наблюдаются снижение ЭОЖ и компенсаторная активация нейрогуморальных механизмов, приводящих к увеличению реабсорбции Na^+ в проксимальном и дистальном сегментах канальцев. Эти адаптационные механизмы, способствующие развитию диуретической резистентности, получили название «феномена торможения» («braking phenomenon») [5, 6, 21, 35].

У пациентов с НС часто развивается диуретическая резистентность даже при нормальной СКФ [9]. Изменения как фармакокинетических, так и фармакодинамических свойств ПД обуславливают снижение их эффективности. У пациентов с НС может также развиваться менее выраженный ответ на терапию диуретиками за счёт ортостатических гемодинамических изменений. Кроме того, ухудшается доставка ПД у больных с гипоальбуминемией в связи с сильной зависимостью почечной секреции диуретиков от концентрации альбумина в плазме [39, 44, 45]. Сниженная почечная секреция ПД у больных с НС связана с перемещением этих препаратов из внутрисосудистого русла в интерстициальное пространство. Например, низкое сывороточное содержание альбумина может приводить к 10-кратному увеличению объёма распределения фуросемида. Наконец,

Таблица 1. Фармакокинетические параметры диуретических препаратов

Table 1. Pharmacokinetics of commonly used diuretics

Диуретик/ Diuretic	Пероральная биодоступность/ Oral bioavailability, %	Элиминация, T _{1/2} , часы / Elimination, T _{1/2} , h	
		в норме / Normal	при ХБП / СКД
Фуросемид Furosemide	50 (10-100)	1,5-2	2,8
Буметанид Bumetanide	80-100	1	1,6
Торасемид Torasemide	68-100	3-4	4-5
Гидрохлоротиазид Hydrochlorothiazide	55-77	6-15	Увеличена Prolonged
Индапамид Indapamide	93	14	н/д n/d
Хлорталидон Chlorthalidone	61-72	40-60	Увеличена Prolonged
Метолазон Metolazone	70-90	14-20	Увеличена Prolonged
Амилорид Amiloride	Около/About 50	6-26	100
Спиронолактон Spironolactone	>90	1,5*	*
Эплеренон Eplerenone	50-69%	3-5	4-6

Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек; н/д — нет данных; * — активные метаболиты спиронолактона имеют период полувыведения более 15 ч и накапливаются при ХБП. Модифицирована из D.H. Ellison, 2019 [11]

Notes: CKD — chronic kidney disease; n/d — no data; * — active metabolites of spironolactone have elimination T_{1/2} more than 15 hours and accumulate in CKD. Adapted from D.H. Ellison, 2019 [11]

в дополнение к снижению секреции ПА у больных с НС, возрастает метаболизм диуретиков с увеличением скорости конъюгирования с глюкуроновой кислотой в почках, что применительно к фуросемиду [46].

Согласно рекомендациям KDIGO 2012г. при НС показан пероральный прием ПА один или два раза в день учитывая более длительный эффект диуретиков при такой форме назначения по сравнению с парентеральным путем введения [47]. Однако, при тяжелом НС может потребоваться внутривенное (болюсное или инфузионное) введение диуретических препаратов по причине развития отека стенки кишечника и нарушения их всасывания. Комбинация ПА с ТА также может использоваться для преодоления диуретической резистентности. Также возможна комбинация диуретических препаратов с инфузией альбумина, однако польза такого подхода до настоящего времени не доказана, кроме того, полагают, что экзогенно назначаемый альбумин может усиливать выраженность АГ [47, 48]. Авторы обзора Cochrane 2019 на основании полученных результатов полагают, что необходимо проведение дополнительных исследований с целью определения места альбумина в лечении пациентов с НС [49].

ПА являются препаратами выбора у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Они способны оказывать диуретический эффект даже при СКФ ниже 30 мл/мин, что особенно важно при наличии увеличенного ЭОЖ, АГ и СН, часто наблюдаемых у таких больных [50].

Смена одного класса диуретиков на другой, а также замена препаратов внутри класса, учитывая их биодоступность, могут приводить к увеличению диуретического ответа. Так, если ТА занимают определенное место в диуретической терапии у больных с ХБП I-III стадий, то при более существенном нарушении функции почек (ХБП IV-V стадии) их диуретический эффект существенно снижается, а, следовательно, следует отдавать предпочтение ПА [30].

Для достижения диуретического эффекта при нарушении функции почек требуются высокие дозы ТА: гидрохлортиазида 50-100 мг/сут при легкой и умеренной почечной недостаточности и 100-200 мг/сут — при тяжелой [9, 36, 51]. Однако даже при таких дозировках эффективность ТА у пациентов с выраженным нарушением функции почек незначительная, в связи с чем, при тяжелой почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин) для достижения диуретического эффекта показана комбинация ТА

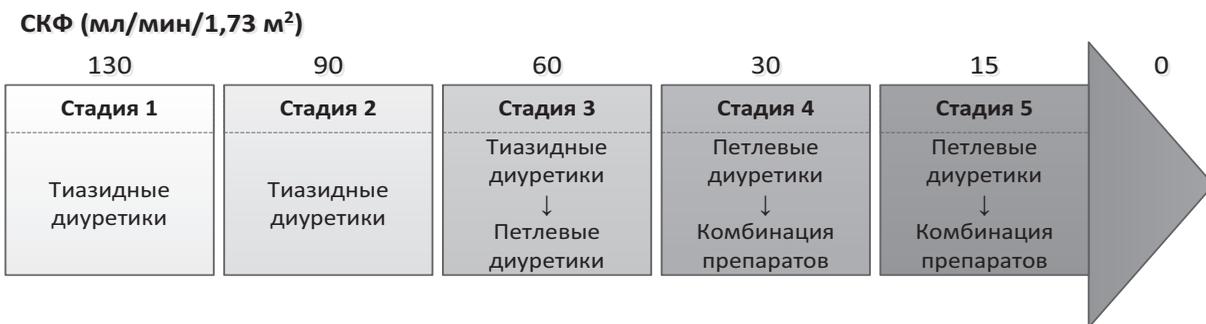


Рисунок 1. Использование диуретиков при различных стадиях хронической болезни почек в соответствии с рекомендациями NKF KDOQI

Примечание: более тёмное окрашивание панелей рисунка означает повышение частоты побочных эффектов, в большей степени наблюдаемое при СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Адаптировано из D.Sica (2011) [9]

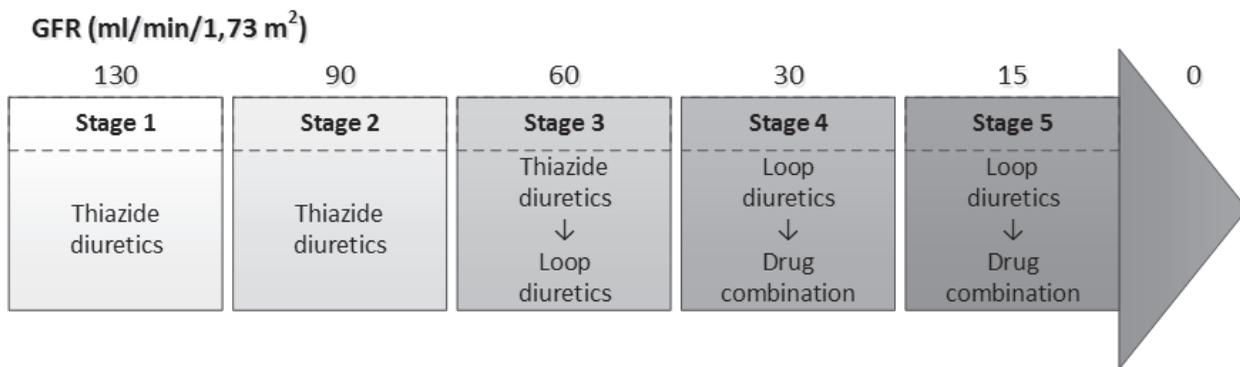


Figure 1. Diuretic use in various stages of chronic kidney disease in accordance with the recommendations of NKF KDOQI

Note: more intensive staining of the picture means an increased frequency of side effects observed in GFR <60 ml/min/1.73 m². Adapted from D. Sica, 2014 [9]

с ПД [30, 36]. Такая комбинация не только обуславливает дополнительный диурез при резистентности к ПД, но и ассоциируется с рядом электролитных нарушений, включая гипокалиемию, гипомагниемию, гипохлоремию, приводящих к развитию метаболического алкалоза. Кроме этого, могут наблюдаться такие нежелательные эффекты, как гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе и гиперлипидемия [20, 30, 52].

На рисунке показана тактика применения ТД и ПД у больных с различными стадиями ХБП, рекомендуемая National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) и обобщенная D.Sica (2011) [9].

Тиазидоподобные диуретики метолазон и хлорталидон являются натрийуретическими средствами продолженного действия за счет аккумуляции в эритроцитах. Такие их фармакокинетические характеристики обуславливают более длительный диуретический эффект, а также более существенное снижение АД у пациентов с ХБП, чем ТД, как в качестве препарата первой линии, так и в комбинации с диуретиками других групп. В связи с чем, нередко именно им, а не ТД, следует отдавать предпочтение у больных с I-III стадиями ХБП. Однако, для более детального изучения эффектов тиазидоподобных диуретиков, а также оценки их безопасности и эффективности необходимо проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) [9, 20].

Калийсберегающие диуретики включают препараты, которые блокируют апикальные натриевые каналы (амилорид и триамтерен), не взаимодействующие с рецепторами альдостерона, и АМКР (спиронолактон и эплеренон). Механизм диуретического действия этих классов диуретиков схожий и включает ингибирование абсорбции Na^+ в дистальном извитом канальце и начальной части собирательной трубки, а также значительное уменьшение секреции K^+ и катионов водорода [10, 53]. Хотя продемонстрировано, что блокада минералокортикоидных рецепторов благоприятно отражается на состоянии больных с ХБП, широкое применение традиционных АМКР, обладающих серьезными побочными эффектами, ограничено в клинической практике [54].

В исследовании, проведенном N.Tsuboi et al., показано, что добавление эплеренона в дозе 25-50 мг/сут на протяжении 12 мес пациентам с хронической почечной недостаточностью и наличием персистирующей протеинурии недиабетического генеза, сохраняющейся на фоне применения ИАПФ, ассоциировалось уменьшением экскреции белка с мочой на 38 %. Уменьшение протеинурии было более выражено у пациентов с умеренным снижением функции почек, чем у пациентов с сохранной почечной функцией на момент начала исследования. Критериями исключения из исследования являлись снижение СКФ менее 50 мл/мин, а также уровень K^+ 5 ммоль/л. За время наблюдения было отмечено незначительное увеличение уровней K^+ [55].

Комбинация АМКР с ИАПФ приводит к снижению протеинурии, а также маркеров воспаления и фиброобразования почечной ткани [56], однако использование спиронолактона и эплеренона у пациентов с ХБП ограничено из-за высокого риска развития гиперкалиемии. В отличие от указанных выше препаратов, нестероидный АМКР финеренон обладает большей селективностью и афинностью к рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития гиперкалиемии. В исследовании ARTS-HF продемонстрирована возможность финеренона снижать альбуминурию у пациентов с ХБП и СН при лучшей переносимости препарата [57]. В исследовании ARTS-DN, назначение финеренона пациентам с диабетической нефропатией (СКФ ≤ 60 мл/мин m^2) приводило к снижению альбуминурии, при этом риск гиперкалиемии составлял 2,1%, 3,2% и 1,7% при используемых дозировках финеренона 7,5, 15 и 20 мг/сут соответственно [58]. В 2020-2021 гг. ожидаются результаты исследований 3 фазы оценки эффективности и безопасности финеренона у пациентов с диабетической нефропатией FIGARO-DKD, в которое включено 7437 пациентов [59] и оценки эффективности и безопасности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетическим заболеванием почек FIDELIO-DKD, включившем 5734 пациента [60].

В исследовании CRIB-II у 112 пациентов с ХБП 2-3 стадии добавление спиронолактона к ИАПФ в течение 10 нед. приводило к значимому уменьшению распространенности гипертрофии ЛЖ (50%), массы (11,8%) и индекса массы миокарда ЛЖ (11,4%) по сравнению с группой плацебо [61]. Полученные показатели коррелируют с уровнем альдостерона у недиабетических пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе [62, 63].

Осложнения терапии диуретиками

Основными осложнениями терапии ПД и ТД являются метаболические нарушения — гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипергликемия и метаболический алкалоз. Гипокалиемия и метаболический алкалоз становятся менее выраженными при применении ПД и ТД у пациентов со сниженной функцией почек [13, 64]. Сочетанное применение ИАПФ или АРАП наряду с АМКР приводит к гиперкалиемии. Спиронолактон может быть ответственным за развитие метаболического ацидоза [65]. Кроме того, спиронолактон благодаря существенной аффинности к прогестерону и андрогеновым рецепторам реализует неблагоприятные эндокринные эффекты, включая развитие гинекомастии, снижение либидо и нарушение менструального цикла [13]. Гипонатриемия сопряжена с негативным прогнозом у больных ХБП [66], как и в общей популяции [67]. Гипонатриемия чаще наблюдается при лечении ТД,

которые блокируют транспорт Na^+ в дистальном отделе извитого канальца. Недавно идентифицирован генетический фактор риска, ответственный за индуцированную ТД гипонатриемию и связанный с нарушением транспорта простагландинов и снижением экскреции воды [68]. В любом случае приём ТД следует прекратить и заменить на ПД, если требуется продолжение диуретической терапии у пациентов с ХБП с гипонатриемией [43].

Гиперурикемия может являться относительным противопоказанием для применения диуретиков. Подагра в сочетании с невозможностью лечения нестероидными противовоспалительными препаратами из-за высокого риска ухудшения функции почек также может быть причиной отказа от назначения пациентам с ХБП диуретиков.

Гипомагниемия может быть особой проблемой у пациентов с трансплантированной почкой, которые получают наряду с диуретиками и такролимус. Врачам следует быть внимательными в отношении этого осложнения, мониторировать уровень сывороточного магния, при необходимости — использовать магниевые добавки и не назначать одновременно ингибиторы протонной помпы [43]. Наконец, диуретики могут усугублять недержание мочи, особенно у пожилых пациентов, что также может быть причиной отказа от приема этих препаратов. Так, сообщается о снижении приверженности к терапии диуретиками, в 3-4 раза более частой среди пациентов с недержанием мочи [69].

Применение диуретиков у лиц, получающих диализное лечение

Применение диуретиков у диализных больных требует отдельного обсуждения. Неоднозначность подходов к назначению мочегонных средств у данной категории пациентов подтверждается результатами эпидемиологических исследований, показавших высокую вариабельность в их использовании в различных отделениях диализа — от 0 до 83,9 % [18, 36, 70]. Больным ХБП на диализе присущ целый ряд клинических проблем, включающих АГ, перегрузку объемом, отеки, высокий риск кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром, СН, жизнеопасные нарушения ритма), высокий уровень кардиоваскулярной летальности, что требует адекватных лечебных подходов [18, 36, 71, 72].

Гемодиализ не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ПД. Вследствие тесной связи с плазменными белками при диализе элиминируется <10 % диуретика [9, 36].

В междиализный период часто наблюдаются существенное повышение ЭОЖ, массы тела, а также явления застоя в малом круге кровообращения с развитием кардиальной астмы/отека легких. В таких случаях при наличии резидуальной почечной функ-

ции (РПФ), устанавливаемой при выделении без диуретиков более 200-250 мл мочи в сутки, показано применение ПД.

В нескольких крупных исследованиях изучена роль РПФ в лечебных подходах и продемонстрировано прогностическое значение у диализных больных. Так, в дополнительном анализе исследования CANUSA PD показано, что у больных, находящихся на перитонеальном диализе, риск летальных исходов снижается при суточном количестве мочи более 250 мл. В исследовании CHOICE отмечено снижение летальности, улучшение качества жизни и более низкая потребность в эритропоэтинах у больных, находящихся на гемодиализе, при наличии РПФ [73, 74].

К сожалению, у диализных больных наблюдается прогрессивное снижение РПФ, что явилось основанием для поисков лечебных подходов, превентивующих такое снижение [36]. Одним из таких подходов предлагается использование ПД. В проспективном исследовании DOPPS изучено влияние диуретической терапии на ряд клинических параметров у 16 420 «гемодиализных больных». Применение диуретиков ассоциировалось со снижением нарастания массы тела между сессиями гемодиализа, снижением частоты развития гиперкалиемии и двукратным увеличением РПФ в течение одного года по сравнению с больными, не получавшими ПД [70]. J.F. Medcalf et al. отметили отсутствие снижения РПФ у больных, находившихся на перитонеальном диализе, получавших фуросемид в суточной дозировке 250 мг [75].

Наличие РПФ (или ее сохранение под влиянием ПД) способствует поддержанию эводемического состояния, что играет важную роль в предупреждении развития перегрузки объемом и ее неблагоприятных эффектов (гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), застойная СН, неконтролируемая АГ). Кроме того, при наличии РПФ повышается выведение средних молекул, снижаются плазменные уровни воспалительных маркеров, улучшается контроль АД, уровни гемоглобина и фосфора, что потенциально способствует улучшению качества жизни и увеличению выживаемости диализных больных [50, 76].

Применение ПД снижает риск гипертензивных эпизодов при проведении гемодиализа, частоту развития гиперкалиемии и ее тяжесть. Диализные больные вынуждены соблюдать строгую диету с ограничением поваренной соли, калия, фосфатов и жидкости. Применение ПД позволяет расширить диету и потребление жидкости, что повышает приверженность к лечению [18, 70]. Кроме того, при хроническом приеме ПД отмечено снижение частоты перитонитов у больных, находящихся на перитонеальном диализе [36].

В другом крупном исследовании оценено влияние ПД на частоту госпитализаций, летальных исходов, интрадиализной гипотензии. Также проводилась ежемесячная оценка набора массы тела, предиализного систолического АД, уровней ультрафильтрации. S.Sibbel et al. сообщили, что продолжение терапии ПД в интрадиализный период ассоциировалось с умень-

шением частоты госпитализаций, интрадиализной гипотензии, набора массы тела, однако не было отмечено различий в группах пациентов по показателю смертности в течение 1 года диализной терапии [77]. Уровни альдостерона нарастают при падении СКФ. При ХБП 3-5 стадий уровни сывороточного содержания альдостерона повышаются, что характеризует ХБП как состояние относительного гиперальдостеронизма [78]. Степень его повышения наиболее выражена у пациентов с ХБП 5 стадии, что делает назначение АМКР одной из главных задач у этой категории диализных пациентов.

У диализных больных наблюдается высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов, превышающий таковой в общей популяции в 10 и более раз. В связи с этим интенсивно изучается возможность применения АМКР спиронолактона и эплеренона с целью снижения кардиоваскулярных осложнений и летальности.

Одним из серьезных осложнений приема антагонистов альдостерона является высокий риск развития гиперкалиемии (особенно при почечной недостаточности). Анализ литературных источников, проведенный W.L. Baker et al., показал, что применение не-натрийуретических дозировок антагонистов альдостерона (спиронолактон 25 мг/сут и эплеренон 50 мг/сут) у диализных больных характеризуется низкой частотой развития тяжелой гиперкалиемии, а, следовательно, их применение допустимо, но при строгом контроле плазменных уровней K^+ [79]. В проспективном двойном слепом РКИ S. Taheri et al. изучили эффективность и безопасность спиронолактона (25 мг/сут) в режиме чередующегося дня у 18 больных, получающих диализ, с наличием хронической СН III-IV классов по NYHA. Авторы этого исследования не выявили существенных различий в плазменных уровнях калия у лиц, получавших и не получавших спиронолактон [80].

В ряде РКИ показано, что при добавлении спиронолактона (25 мг/сут) к ИАПФ или АРАП замедлялось увеличение массы ЛЖ и развитие кальцификации коронарных артерий при низком риске развития тяжелой гиперкалиемии у диализных больных [81, 82]. У этой категории пациентов P.Flevary et al. отметили снижение эндотелиальной дисфункции и улучшение вариабельности сердечного ритма под влиянием низких доз спиронолактона (в режиме 25 мг в сутки два раза в неделю) [72].

Отдельного обсуждения заслуживают опубликованные в 2014г. результаты трехлетнего РКИ DONAS, проведенного Y. Matsumoto et al. [83]. В исследование вошли 309 диализных больных, 157 из которых получали спиронолактон (25 мг/сут) и 152 пациента, не получавших спиронолактон (контрольная группа). В группе спиронолактона кардиоваскулярная летальность и частота госпитализаций по поводу кардиоваскулярных осложнений составила 5,7 % против 12,5 % в контрольной группе ($p=0,017$), а общая летальность — соответственно 6,4 % против

19,7 % ($p=0,002$). Гиперкалиемия, потребовавшая отмены спиронолактона, отмечена только у 3-х больных (1,9 %).

В настоящее время проводится многообещающие РКИ, посвященные изучению применения спиронолактона у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ALCHEMIST (Aldosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial), в которое планируется включить 825 гемодиализных больных, и исследование ACHIEVE (Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease) у 2750 пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе [23].

Таким образом, приведенные выше результаты эффективности и безопасности антагонистов альдостерона у больных на диализе позволяют рекомендовать их применение с целью снижения кардиоваскулярной и общей летальности, при условии строгого контроля плазменных уровней K^+ [9, 36, 83, 84].

Заключение

Поскольку ХБП ассоциируется с задержкой натрия, влияющей на формирование отечного синдрома и АГ, диуретики занимают важное место среди терапевтических подходов ведения больных с поражением почек. Мощные ПД остаются базовыми препаратами диуретической терапии, но для их обоснованного применения требуется точное понимание особенностей фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов при ХБП. ПД могут назначаться в качестве монотерапии, так и в комбинации с диуретиками других классов. Кроме того, диуретики назначаются при терминальной стадии почечной недостаточности с РПФ, способствуя уменьшению задержки жидкости в междиализный период. Несмотря на ряд побочных эффектов диуретиков, эти препараты остаются важными компонентами лечебной тактики для большинства больных ХБП.

Вклад авторов

А.И. Дядык: принципиальное создание идеи обзора (плана, структуры, тематики обсуждаемых вопросов)

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

написание и окончательное редактирование, утверждение обзора

Ю.В. Сулиман (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6538-9676>):

сбор и анализ литературных данных, написание разделов по фармакокинетики и фармакодинамике диуретиков

С.Р. Зборовский (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-965X>):

сбор и анализ литературных данных, написание разделов по написанию разделов о клиническом применении и осложнениях диуретиков

В.И. Меркурьев: литературный поиск и написание раздела о применении диуретиков у больных, получающих диализное лечение

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

Author Contribution

A.I. Dyadyk: principal creation of review idea (plan, structure, issues of discussing concerns)

G.G. Taradin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): writing, reviewing, and approval of the final version of the manuscript

Yu.V. Suliman (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6538-9676>): collection and analysis of literature data, writing of sections on pharmacokinetics and pharmacodynamics of diuretics

S.R. Zborovskyy (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-965X>): collection and analysis of literature data, writing of sections on clinical use and complications of diuretics

V.I. Merkuriev: literature search and section writing about use of diuretics in patients on dialysis treatment

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

Список литературы / References:

- Chitturi C., Novak J.E. Diuretics in the management of cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Sep; 25(5): 425-433. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.008.
- Huxel C., Raja A., Ollivierre-Lawrence M.D. Loop Diuretics. In: *StatPearls*. TreasureIsland (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546656/> (date of the application: 12.11.2019).
- Piano S., Tonon M., Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018 Feb; 12(Suppl 1): 122-134. doi: 10.1007/s12072-017-9815-0.
- Simonavičius J., Knackstedt C., Brunner-La Rocca H.P. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail. Rev.* 2019 Jan; 24(1): 17-30. doi:10.1007/s10741-018-9735-7.
- Mullens W., Damman K., Harjola V.P., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019 Feb; 21(2): 137-155. doi: 10.1002/ehf.1369.
- Дядык А.И. Руководство по нефрологии; под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. К.: Четверта хвиля. 2011; 67-105. Dyadyk A.I. *Nephrology Guidelines* by A.I. Dyadyk, E.A. Dyadyk. Kiev. Fourth wave. 2011; 67-105. [in Russian].
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3(1): 1-150.
- Glud L.L., Christensen K., Christensen E., et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010; 51: 576-84. doi:10.1002/hep.23286.
- Sica D.A. Diuretic use in renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 8(2): 100-109. doi:10.1038/nrneph.2011.175.
- Дядык А.И. Диуретическая терапия в современной клинической практике. Донецк, 2016; 176 с. Dyadyk A.I. *Diuretic therapy in the current clinical practice*. Donetsk, 2016; 176 p. [in Russian]
- Ellison D.H. Clinical pharmacology in diuretic use. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Aug 7; 14(8): 1248-1257. doi: 10.2215/CJN.09630818.
- Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Drugs.* 2019 Mar; 79(4): 365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1.
- Greenberg A. Use of diuretics in chronic kidney disease patients. In: *Chronic Renal Disease*. Eds: P.L. Kimmel, M.E. Rosenberg, Academic Press, 2020; 4: 1053–1070. doi:10.1016/b978-0-12-815876-0.00064-4.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6; 11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Neuen B.L., Chadban S.J., Demayo A.R. et al. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health.* 2017 Jul 6; 2(2): e000380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380.
- Thomas R., Kanso A., Sedor J.R. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008; 35(2): 329–vii. doi:10.1016/j.pop.2008.01.008.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov; 32(5 Suppl 3): S112-9.
- Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S. Diuretics. *Hypertension and the Kidney.* 2012; 50: 1879-1916.
- Arjun D., Agarwal S., Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14: 757-764. doi: 10.2215/CJN.04330418.
- Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K., Ammous F. Chlorothalidone for Poorly Controlled Hypertension in Chronic Kidney Disease. An. *Interventional Pilot Study.* *Am. J. Nephrol.* 2014; 39: 171-182. doi: 10.1159/000358603.
- Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J. Clin. Hypert.* 2011; 13(9): 639-43. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x.
- Супрун Э.В. Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии. *Раціональна фармакотерапія.* 2017; 3(44): 55-64. Suprun E.V. Place of diuretics in treatment of arterial hypertension. *Rational pharmacotherapy.* 2017; 3(44): 55-64. [in Russian].
- Rosignol P., Frimat L., Zannad F. The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward. *Kidney Int.* 2019 Apr; 95(4): 747-749. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.006.
- Иванов Д.Д., Rostaing L. Диуретики и новые возможности в нефропротекции. *Почки.* 2019; 8(1): 2-6. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790. Ivanov D.D., Rostaing L. Diuretics and new possibilities in nephroprotection. *Kidneys.* 2019; 8(1): 2-6. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790 [in Russian].
- Montford J.R., Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol.* 2017 Nov; 28(11): 3155-3165. doi: 10.1681/ASN.2016121344.
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гасендик Е.С. и др. Хронические заболевания почек и нарушения сердечного ритма. *Университетская клиника.* 2019; 3(32): 65-70. Vatutin N.T., Taradin G.G., Gasendich E.S., et al. Chronic kidney diseases and cardiac arrhythmias. *Universitetskaya klinika = University Clinic.* 2019; 3(32): 65-70. doi: 10.26435/UC.V013(32).341. [in Russian].
- Torlén K., Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z. et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug; 7(8): 1272-84. doi: 10.2215/CJN.00960112.
- Genovesi S., Valsecchi M.G., Rossi E. et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Aug; 24(8): 2529-36. doi: 10.1093/ndt/gfp104.
- Brunelli S.M., Du Mond C., Oestreicher N. et al. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: Impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jul; 70(1): 21-29. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.024.
- Whittaker C.F., Miklich M.A., Patel R.S., et al. Medication safety principles and practice in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13: 1738-1746. doi: 10.2215/CJN.00580118.

31. Sica D.A. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Curr Heart Fail Rep.* 2005 Aug; 2(2): 65-71. doi: 10.1007/s11897-005-0011-5
32. Jha V.K., Padmaprakash K.V., Pandey R. Diuretic strategies in medical disorders. *Curr Med Issues* 2018; 16: 60-7. doi: 10.4103/cmi.cmi_15_18.
33. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012 Sep; 49(Pt 5): 419-31. doi: 10.1258/acb.2011.011281.
34. Tojo A., Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 481520. doi: 10.1155/2012/481520.
35. Smith H. Diuretics: a review for the pharmacist. *S. Afr. Pharm. J.* 2014; 81(7): 18-21.
36. Kumra R., Bargman J.M. A review of diuretic use in dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 2014; 30:115-119.
37. Pourafshar N., Alshahrani S., Karimi A., Soleimani M. Thiazide therapy in chronic kidney disease: renal and extra renal targets. *Curr Drug Metab.* 2018; 19(12): 1012-1020. doi: 10.2174/1389200219666180702104559.
38. Kim G.H. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol.* 2004 Nov-Dec; 24(6): 595-605. doi: 10.1159/000082314.
39. Shankar S.S., Brater D.C. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003 Jan; 284(1): F11-21. doi: 10.1152/ajprenal.00119.2002.
40. Rudy D.W., Gehr T.W., Matzke G.R. et al. The pharmacodynamics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther.* 1994 Jul; 56(1): 39-47. doi: 10.1038/clpt.1994.99.
41. Voelker J.R., Cartwright-Brown D., Anderson S. et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 1987 Oct; 32(4): 572-8. doi: 10.1038/ki.1987.246.
42. Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Кучаева А.В. Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога. *Русский медицинский журнал.* 2018; 1(II): 115-119. Maksimov M.L. Ermolaeva A.S. Kuchaeva A.V. Drug selection for diuretic therapy: position of clinical pharmacologist. *Russian Medical Journal.* 2018; 1(II); 115-119. [in Russ].
43. Murphy C.A., Dargie H.J. Drug-induced cardiovascular disorders. *Drug Saf.* 2007; 30(9): 783-804. doi: 10.2165/00002018-200730090-00005.
44. Duffy M., Jain S., Harrell N. et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. *Cells.* 2015 Oct 7; 4(4): 622-30. doi: 10.3390/cells4040622.
45. Oh S.W., Han S.Y. Loop Diuretics in Clinical Practice. *Electrolyte Blood Press.* 2015; 13(1): 17-21. doi:10.5049/EBP.2015.13.1.17.
46. Pichette V., Geadah D., du Souich P. The influence of moderate hypoalbuminaemia on the renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *Br J Pharmacol.* 1996; 119(5): 885-890. doi:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15755.x.
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; Suppl 2: 139-274.
48. Nishi S., Ubara Y., Utsunomiya Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Jun; 20(3): 342-70. doi: 10.1007/s10157-015-1216-x.
49. Ho J.J., Adnan A.S., Kueh Y.C. et al. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 12; 7: CD009692. doi: 10.1002/14651858.CD009692.pub2.
50. Trinh E., Bargman J.M. Areduretics underutilized in dialysis patients? *Semin. Dial.* 2016; 29 (5): 338-41. doi:10.1111/sdi.12483.
51. Brater D.C. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998 Aug 6; 339(6): 387-95. doi: 10.1056/NEJM199808063390607.
52. Sinha A.D., Agarwal R. Thiazides in advanced chronic kidney disease: time for a randomized controlled trial. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(4): 366-72. doi:10.1097/HCO.000000000000188.
53. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Хоменко М.В. Диуретики в современной клинической практике. Издание второе. Донецк. 2012; 44 с. Bagrij A.E., Shhukina E.V., Homenko M.V. Diuretics in current clinical practice. 2nd Edition. Donetsk. 2012; 44 p. [in Russian].
54. Capelli I., Gasperoni L., Ruggeri M. et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J Nephrol.* 2019 Apr; 15: 1-12 doi: 10.1007/s40620-019-00600-7.
55. Tsuboi N., Kawamura T., Okonogi H., Ishii T., Hosoya T. The long-term antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012 Mar; 13(1): 113-7. doi: 10.1177/1470320311412811.
56. Cherney D.Z.I., Bakris G.L. Novel therapies for diabetic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018 Jan; 8(1): 18-25. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.005.
57. Pitt B., Kober L., Ponikowski P. et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2453-2463. doi: 10.1093/eurheartj/eh187.
58. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C. et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 884-894. doi: 10.1001/jama.2015.10081.
59. Ruilope L.M., Agarwal R., Anker S.D. et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol.* 2019; 50(5): 345-356. doi: 10.1159/000503712.
60. Bakris G.L., Agarwal R.B., Anker S.D. et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 2019; 50: 333-344. doi: 10.1159/000503713.
61. Edwards N.C., Steeds R.P., Stewart P.M. et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505-512 doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.066.
62. Sato A., Funder J.W., Saruta T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* 1999; 12(9 pt 1): 867-873. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00066-7.
63. Steigerwalt S., Zafar A., Mesiha N. et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy among African-American patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2007; 27: 159-163. doi: 10.1159/000100106.
64. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Колесников В.С. и др. Кардиоренальный синдром в интенсивной терапии. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016; 17 (1): 47-55. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kolesnikov V.S., et al. Cardiorenal syndrome in intensive care. *Russian Heart Failure Journal.* 2016; 17(1): 47-55 [in Russian]. doi: 10.18087 / rhfj.2016.1.2130.
65. Gabow P.A., Moore S., Schrier R.W. Spironolactone-induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1979; 90: 338e40.

66. Kovesdy C.P., Lott E.H., Lu J.L. et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*. 2012 Feb 7; 125(5): 677-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065391.
67. Hoorn E.J., Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jul; 62(1): 139-49. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.019.
68. Ware J.S., Wain L.V., Channavajjhala S.K. et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest*. 2017 Sep 1; 127(9): 3367-3374. doi: 10.1172/JCI89812.
69. Patel M., Vellanki K., Leehey D.J. et al. Urinary incontinence and diuretic avoidance among adults with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016 Aug; 48(8): 1321-1326. doi: 10.1007/s11255-016-1304-1.
70. Bragg-Gresham J.L., Fissell R.B., Mason N.A. et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Amer. J. Kidney Dis*. 2007; 49: 426-431. doi:10.1053/j.ajkd.2006.12.012.
71. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin. Nephrol*. 2011; 31(6): 542-52. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.09.009.
72. Flevari P., Kalogeropoulou S., Drakou A. et al. Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2013 Jun; 31(6): 1239-44. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f955c.
73. Bargman J.M., Thorpe K.E., Churchill D.N. On behalf of the CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2001; 12: 2158-62.
74. Shafi T., Jaar B.G., Plantinga L.C. et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Amer. J. Kidney Dis*. 2010; 56: 348-58. doi:10.1053/j.ajkd.2010.03.020.
75. Medcalf J.F., Harris K.P., Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2001; 59: 1128-33. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590031128.x
76. Thomas J., Teitelbaum I. Preservation of residual renal function in dialysis patients. *Adv. Perit. Dial*. 2011; 27: 112-117.
77. Sibbel S., Walker A.G., Colson C. et al. Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14(1): 95-102. doi: 10.2215/CJN.05080418.
78. Bomback A.S. Mineralocorticoid receptor antagonists in end-stage renal disease: efficacy and safety. *Blood Purif*. 2016; 41(1-3): 166-70. doi: 10.1159/000441262.
79. Baker W.L., White W.B. Safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients receiving hemodialysis. *Ann. Pharmacother*. 2012; 46: 889-94. doi: 10.1345/aph.1R011.
80. Taheri S., Mortazavi M., Pourmoghadam A. et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl*. 2012; 23: 507-12. doi: 10.4103/1319-2442.95778.
81. Nitta K., Akiba T., Nihei H. Aldosterone blockade and vascular calcification in hemodialysis patients. *Amer. J. Med*. 2003; 115: 250. doi:10.1016/s0002-9343(03)00293-6.
82. Shavit L., Lifschitz M.D., Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int*. 2012; 81: 955-68. doi: 10.1038/ki.2011.505.
83. Matsumoto Y., Mori Y., Kageyama S. et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2014; 63: 528-36. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056.
84. Pitt B., Rossignol P. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2014; 63(6): 537-38.

Уважаемые коллеги,

От имени Секретариата приглашаем Вас принять участие в работе XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», который состоится 6-9 апреля 2020 года в Москве в Центре международной торговли по адресу г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12.

Конгресс «Человек и лекарство» — знаковое событие в календаре врачей-специалистов России и стран ближнего зарубежья. Успех прошедших Конгрессов свидетельствует о том, что мероприятие за четвертьвековую историю стало культовым. В 2019 году Конгресс посетил **6 971** врач, **935** официальных участника, а также специалисты из Сербии, Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины, Эстонии, Японии и др. В Конгрессе приняло участие **628** лекторов, состоялось **103** симпозиума, из них **29** мероприятий под руководством Главных внештатных специалистов Минздрава России.

Важным направлением Конгресса стало создание научно-практической площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации, которые представили свои научные школы и клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

В рамках Конгресса 2020 года пройдет IV Съезд молодых терапевтов.

Основная миссия Конгресса — непрерывное образование врачей. Каждый врач получит за участие в конгрессе зачетные единицы в рамках непрерывного медицинского образования, так как Конгресс аккредитован Экспертным Советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Проводятся прямые трансляции научных симпозиумов в регионы Российской Федерации.

Регистрация открыта на официальном сайте XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» <http://www.chelovekilekarstvo.ru>.

Ю.А. Хачатуров¹, И.О. Щедеркина¹, Н.Ф. Плавунов^{2,3},
А.М. Сидоров^{2,3}, Е.Е. Петряйкина^{1,5}, И.П. Витковская^{1,4},
В.А. Кадышев^{*2,3}

¹— ГБУЗ «Морозовская Детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, Москва

²— ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Россия, Москва

³— ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Россия, Москва

⁴— ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵— ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

ИНСУЛЬТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Y.A. Khachaturov¹, I.O. Shchederkina¹, N.F. Plavunov^{2,3},
A.M. Sidorov^{2,3}, E.E. Petryaykina^{1,5}, I.P. Vytkovskaya^{1,4}, V.A. Kadyshev^{*2,3}

¹— Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Russia

²— First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

³— Federal State Budget institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Moscow, Russia

⁴— Research Institute of Health Care Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁵— Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

STROKE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: TOPICAL PROBLEMS OF PRE-HOSPITAL DIAGNOSTICS

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме педиатрии и детской неврологии — догоспитальной диагностике инсульта у детей. Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной ранней диагностике острых нарушений мозгового кровообращения у детей и подростков, а также эпидемиологические данные по педиатрическому инсульту. Особое внимание уделено особенностям симптоматики инсульта и инсультоподобных состояний («масок инсульта») в педиатрической популяции, и анализу основных факторов, влияющих на ошибки в ранней диагностике инсульта у детей и подростков. В настоящее время при диагностике ишемического инсульта его «маски» встречаются в 53,9 % случаев, при геморрагическом инсульте — в 36,3 %, при транзиторных ишемических атаках — в 9,8 % случаев. Одно из наиболее частых заболеваний, с которым необходимо дифференцировать ишемический инсульт у детей — это мигрень. Этой проблеме посвящены работы, которые выделяют ведущие дифференциально-диагностические критерии мигрени и инсульта, а также представляют диагностический алгоритм. Клинические особенности педиатрического инсульта, особенно манифестных симптомов, затрудняют использование взрослых скрининговых инсультных шкал взрослых в педиатрии. В статье рассмотрены основные шкалы ранней диагностики инсульта у взрослых, их возможное применение в педиатрической практике. Накопленный в настоящее время опыт догоспитальной и ранней диагностики инсульта у детей определяет основные направления работы по сокращению времени постановки диагноза острого нарушения мозгового кровообращения у детей, с последующим внедрением в педиатрическую практику реперфузионной терапии.

Ключевые слова: детский инсульт, шкалы риска инсульта, догоспитальный этап, скорая медицинская помощь

*Контакты: Валерий Александрович Кадышев, e-mail: damask51@rambler.ru

*Contacts: Valery A. Kadyshev, e-mail: damask51@rambler.ru

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 16.12.2019 г.

Принята к публикации 16.01.2020 г.

Для цитирования: Хачатуров Ю.А., Щедекина И.О., Плавун Н.Ф. и др. ИНСУЛЬТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 21-30. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-21-30

Abstract

The article is devoted to the urgent problem of pediatrics and pediatric neurology, pre-hospital diagnosis of stroke in children. A review of domestic and foreign literature on the early diagnosis of stroke in children and adolescents, as well as epidemiological data on pediatric stroke, is presented. Particular attention is paid to the features of the symptoms of stroke and stroke-like conditions («stroke masks») in the pediatric population and the analysis of the main factors that influence errors in the early diagnosis of stroke in children and adolescents. Currently, in the diagnosis of ischemic stroke, its «masks» are found in 53.9 % of cases, with hemorrhagic stroke, in 36.3 %, and with transient ischemic attacks, in 9.8 % of cases. One of the most common diseases with which it is necessary to differentiate ischemic stroke in children is migraine. This problem is covered in academic writings that highlight the leading differential diagnostic criteria for migraine and stroke, and also represent a diagnostic algorithm. The clinical features of pediatric stroke, especially manifest symptoms, make it difficult to apply adult screening stroke scales in pediatrics. The article discusses the main scales for the early diagnosis of stroke in adults, and their potential application in pediatric practice. Currently accumulated experience in prehospital and early diagnosis of stroke in children determines the main directions of work to reduce the time of diagnosis of acute cerebrovascular accidents in children, followed by the introduction of reperfusion therapy in pediatric practice.

Key words: childhood stroke, stroke risk scales, prehospital stage, emergency

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.12.2019

Accepted for publication on 16.01.2020

For citation: Khachaturov Y.A., Shchederkin I.O., Plavunov N.F. et al. STROKE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: TOPICAL PROBLEMS OF PRE-HOSPITAL DIAGNOSTICS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 21-30. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-21-30

ВББ — вертебро-базиллярный бассейн, ГБ — головная боль, ГИ — геморрагический инсульт, ИИ — ишемический инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СМП — скорая медицинская помощь

Введение

Детский инсульт — это инвалидизирующее заболевание, которое в 3-30 % случаев приводит к летальному исходу, а у 60-90 % детей в дальнейшем отмечается стойкий неврологический дефицит в виде двигательных и когнитивных расстройств, а также нарушений нервно-психического развития [1].

Первые эпидемиологические исследования, посвященные ишемическому инсульту (ИИ) у детей, относятся к 70-м годам прошлого столетия. По данным Schoenberg B.S. и соавторов (1978), частота развития ИИ у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет составила 0,63 случая на 100 000 детей [2]. В этом масштабном 10-летнем исследовании детский инсульт впервые был обозначен как отдельная проблема, требующая особого внимания клиницистов.

Анализ встречаемости инсульта у детей в возрасте до 16 лет во Франции за период 1985-1993гг., проведенный Giroud M. (1995), показал достаточно высокую частоту возникновения инсультов — 13,02 на 100 000 детей в год (95 % ДИ 8,54-18,84), среди которых частота развития ИИ составила 7,9 на 100 000 детей в год (95 % ДИ 2,56-14,57) [3].

Согласно данным Регистра детского инсульта за период 1992-2001гг. в Канаде частота случаев ИИ среди детей в возрасте до 18 лет составила 1,72 на 100 000 детей в год, за аналогичный период (1993-2003гг.) в Северной Калифорнии отмечено 2,4 случая на 100 000 детей в год [4, 5].

Результаты анализа Швейцарского регистра инсульта у детей Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR) за период с января 2000г. по декабрь 2012г. частота ишемического инсульта и симптоматического церебрального синустромбоза у детей в возрасте до 16 лет составила 2,1 на 100 000 детей в год [6]. В более поздних работах V. Ganesan (2011), показатели ежегодной заболеваемости инсультом у детей в возрасте старше одного месяца составили 0,6 на 100 000 [7]. В своей работе Львова О.А. (2013) привела следующие данные заболеваемости инсультом у детей с разделением по возрасту и странам: среди новорожденных острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) развивается у 1 из 4 000 живых доношенных, в более старшем возрасте — едва достигает 0,2-0,3 на 100 000 детской популяции в год. Заболеваемость инсультом среди детей до 1 года в США составляет 0,78 на 100 000, во Франции —

около 1,3 на 100 000 детей в год [8]. Опубликованные Jeong G. и коллегам в 2015г. результаты анализа встречаемости детского инсульта в разных возрастных категориях составили для детей до 5 лет — 0,2-0,3 на 100 000, для детей от 5 до 14 лет — 0,8-1,3 на 100 000 детей в год, что существенно не отличалось от опубликованных ранее результатов [9].

В своём исследовании Rivkin M.J. (2016) сообщает о заболеваемости инсультом у детей, которая составляет 1,3 на 100 000, тогда как данный показатель для взрослого населения — 175–200 на 100 000 [10]. В 2018г. Yock-Corrales A. проанализировал накопленную информацию по детским инсультам и показал, что статистические данные по частоте возникновения ОНМК у детей, их распределение по возрасту и полу, существенно не различаются в развитых и развивающихся странах, в разных климатических зонах [11].

Данные о заболеваемости ишемическим инсультом в России крайне малочисленны. В 2009г. Зыков В.П. представил данные о заболеваемости ИИ в Москве — 0,79 на 100 000 детей в год [12]. По данным Львовой О.А. и соавторов (2013) летальность при ИИ у детей составляет от 7 до 28 %. Для детей до 5 лет смертность при ИИ ежегодно составляет 15 случаев на 1 000 000, а в возрасте старше 5 лет — 7 смертей от цереброваскулярных болезней, что составляет 10% общей смертности в неврологических отделениях. Частота летальных исходов выше среди мальчиков [8]. В более поздних наблюдениях (2016-2018гг.) отмечается отчетливая тенденция нарастания заболеваемости инсультом у детей, что может быть связано с улучшением диагностики данной патологии в педиатрической популяции (совершенствование нейровизуализации, настороженность медицинского персонала по проблеме инсульта у детей).

Поскольку исходы и смертность при инсульте зависят от своевременной диагностики, то проблема раннего выявления ишемического и геморрагического поражения головного мозга у детей и подростков, становится очень актуальной. Данной проблеме посвящено множество статей, особенно в последние два десятилетия.

Целью нашей работы было проведение анализа литературы, посвященной проблеме ранней (догоспитальной) диагностики детского инсульта, особенностям дифференциальной диагностики инсульта и инсультоподобных состояний («масок» инсульта) в педиатрической популяции, анализу использования скрининговых шкал для диагностики инсульта у детей на догоспитальном этапе. Поиск актуальных научных статей по проблеме ранней и догоспитальной диагностики инсультов у детей проводился по медицинскому научному интернет-порталу pubmed.com. По запросу с ключевыми словами «childhood stroke and stroke in children» найдено 15 660 научных работ, по запросу «emergency and stroke in children» — 588 статей, «delay to diagnosis and stroke

in children» — 274 статьи, «differentiate in gdiagnostic stroke in children» — 56 статей.

Накопленный опыт работы по проблеме детского инсульта позволили специалистам в разных странах сформулировать рекомендации по этапам оказания медицинской помощи детям и подросткам с инсультом: Федеральное руководство по детской неврологии (2016г., Российская Федерация); The diagnosis and acute management of childhood stroke, Clinical guideline (2017г., Австралия); Stroke in children, clinical guideline for diagnosis, management and rehabilitation (2017г., Великобритания) и др. [13-15].

Выделяют этапы оказания медицинской помощи детям с инсультом:

- 1) догоспитальный (бригады скорой медицинской помощи, семейные врачи, педиатры);
- 2) интенсивная терапия (центры цереброваскулярной патологии у детей, блоки интенсивной терапии детских отделений, нейрохирургические отделения);
- 3) восстановительное лечение (детское неврологическое отделение, реабилитационные детские отделения, детские реабилитационные центры);
- 4) диспансерный (районный детский невролог, педиатр, семейный врач) [16].

На каждом из этапов ребёнок должен получать качественную квалифицированную медицинскую помощь.

Клинические проявления инсульта у детей во многом аналогичны таковым у взрослых: мышечная слабость, нарушение чувствительности, речи, асимметрия лица; но диагностика инсульта на догоспитальном этапе значительно затруднена из-за часто неспецифической, «смазанной» клинической картины, которая может включать в себя разнообразные симптомы (головная боль, судороги, нарушение уровня сознания и другие), встречающиеся при широком спектре заболеваний не только центральной нервной системы, но и при болезнях других органов и систем (табл. 1) [17]. Дополнительные трудности в педиатрической популяции при диагностике инсульта связаны с поведенческими и возрастными особенностями. Так, например, у новорождённых и детей первых лет жизни не сформирована речь, и они не способны чётко идентифицировать и описать свои ощущения. Помимо этого, среди практикующих врачей распространено мнение, что инсульт характерен исключительно для пациентов пожилого возраста, и часто ИИ не входит в перечень диагностического поиска, проводимого у детей при уточнении возможной этиологической причины наблюдаемых симптомов [7, 18, 19]. Многими исследователями предпринимались попытки описания инициальных симптомов инсульта, а также сравнительного анализа клинических проявлений при ИИ и геморрагическом инсульте (ГИ) у детей (табл.1).

Одной из основных проблем в догоспитальной диагностике инсульта является сложность проведения дифференциальной диагностики с «масками»

Таблица 1. Симптомы, встречающиеся при ишемическом и геморрагическом инсультах у детей, по данным разных авторов [20, 21]

Table 1. Symptoms of ischemic and hemorrhagic strokes in children, according to various authors [20, 21]

Симптомы / Symptoms	Earley C.J., 1998 г. n=35	Mackay M.T., 2016 г. n=92	Neville K., 2016 г. n=53	Aroor S., 2017 г. n=736	Meyer-Heim A.D., 2003 г. n=35	
	ИИ/ IS n=35	ИИ/ IS n=55	ИИ / IS n=53	ГИ / HS n=37	ИИ / IS n=18	ГИ / HS n=17
Очаговая симптоматика/ Focal symptoms	+	+	+	-	+	+
Судороги/ Seizures	-	+	-	+	+	+
Общемозговая симптоматика/ Cerebral symptoms	+	-	-	+	+	+
Гемипарез/ Hemiparesis	+	+	+	-	+	+
Нарушения речи/ Speech impairment	+	+	+	-	+	-
Асимметрия лица/ Facial weakness	+	+	+	-	-	-
Невозможность ходить / Gait weakness	+	+	+	+	+	+
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	-	-	-	+	-	+
Психическое расстройство/ Mental disorder	+	-	-	+	-	+
Нарушение сознания/ Impaired consciousness	-	-	-	+	+	+
Нарушение зрения/ Visual impairment	-	-	+	-	-	-
Головная боль/ Headache	+	+	+	+	+	+

инсульта, которые могут составлять у детей и подростков от 50 до 93 % всех случаев при первичном подозрении на ИИ [16, 21], в то время, как во взрослой популяции «маски инсульта» встречаются у трети пациентов с внезапным появлением очагового неврологического дефицита [22].

Ряд исследователей анализировали наиболее частые «маски инсульта», встречающиеся при детском инсульте (табл. 2).

Mackay M.T. и Yock-Corrales A. в 2016г. провели анализ не только «масок» инсульта у детей, но и частоты различных симптомов при каждой из них (табл. 3). Авторы исследовали истории болезней 382 детей с «масками» инсультов и ОНМК в период с января 2003г по декабрь 2010г. В результате обработки данных не было выявлено статистически значимой разницы между ИИ и ГИ. ИИ был наиболее распространенным видом ОНМК у детей и составил 55 (54%), случаев на втором месте ГИ — 37 (36 %) случаев, транзиторная ишемическая атака (ТИА) выявлена у 10 (9,8 %) детей. У детей с острым неврологическим дефицитом или с симптомами ИИ, наиболее частыми «масками» инсультов были: мигрень — в 84 (30 %) случаях, фебрильные или афебрильные судороги — в 46 (16,4 %) случаях, нейропатия лицевого нерва (паралич Белла) — в 29 (10,4 %) случаях, конверсионное расстройство — в 18 (6,4 %) случаях, синкопальные состояния — в 14 (5 %) случаях [18, 22, 23].

Таблица 2. Частота встречаемости ОНМК и «масок инсульта» в детском возрасте (Mackay&Yock-Corrales, 2016г.)

Table 2. The frequency of occurrence of stroke and stroke masks in childhood (Mackay&Yock-Corrales, 2016)

Диагноз / Diagnosis	n=102 (ОНМК/ Cerebrovascular attack), n=280 («маски инсульта»/ «stroke masks»)
ОНМК / Cerebrovascular attack	
Ишемический инсульт / Ischemic stroke	53,9 %
Геморрагический инсульт / Hemorrhagic stroke	36,3 %
Транзиторная ишемическая атака / Transient ischemic attack	9,8 %
«Маски инсульта» / «Stroke masks»	
Мигрень /Migraine	30 %
Эпилепсия /Epilepsy	16,4 %
Паралич Белла /Bell palsy	10,4 %
Конверсионное расстройство / Mental disorder	6,4 %
Синкопальное состояние / Syncope	5%

Таблица 3. Симптомы, встречающиеся при ОНМК и «масках инсульта», по данным различных авторов
Table 3. Symptoms of ischemic stroke and stroke masks in childhood, according to various authors

Симптом / Symptom	Mackay M. & Yock-Corrales A., 2016г. /year		Neville K. & Warren L., 2016г. /year	
	ОНМК / Stroke (n=102)	«Маски инсульта» / Stroke masks (n=280)	Ишемический инсульт / Ischemic stroke (n=53)	«Маски инсульта» / Stroke masks (n=53)
Головная боль/ Headache	58/400 (58 %)	161/280 (58 %)	н. д. *	н. д.
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	32/400 (32 %)	103/280 (37 %)	н. д.	н. д.
Очаговая слабость/ Focal symptoms	58/402 (57 %)	93/276 (34 %)	35 (71 %)	23 (44 %)
Нарушение чувствительности/ Sensitivity weakness	17/402 (17 %)	68/274 (25 %)	н. д.	н. д.
Нарушение зрения/ Visual impairment	17/400 (17 %)	66/276 (24 %)	н. д.	н. д.
Судороги/ Seizures	21/402 (21 %)	57/280 (20 %)	н. д.	н. д.
Спутанность сознания/ Impaired consciousness	31/402 (30 %)	53/278 (49 %)	11 (21 %)	8 (15 %)
Головокружение/ Dizziness	15/99 (15 %)	58/276 (21 %)	н. д.	н. д.
Нарушение речи/ Speech impairment	37/402 (36 %)	43/277 (46 %)	9/33 (27 %)	7 (17 %)
Атаксия / Ataxia	18/401 (18 %)	41/276 (15 %)	н. д.	н. д.
Потеря сознания/ Impaired consciousness	10/402 (10 %)	35/278 (11 %)	н. д.	н. д.
Пространственная дезориентация/ Disorientation	2/97 (2 %)	10/274 (4 %)	н. д.	н. д.
Ассиметрия лица/ Facial weakness	н. д.	н. д.	21 (43 %)	29 (55 %)
Прочее/ Other symptoms	5/402 (5 %)	59/279 (21 %)	н. д.	н. д.

Примечание: * н. д. — нет данных
Note: * n. d. — there is no data

Проделанная Mackay M.T. и Yock-Corrales A. работа выявила 14 факторов, повышающих вероятность диагноза ОНМК и 2 фактора, снижающих вероятность постановки диагноза инсульт. Хорошее самочувствие в течение недели до поступления в стационар увеличивало вероятность постановки окончательного диагноза инсульта, в то время как слабость в руке — неврологический симптом, считающийся одним из частых признаков ОНМК, получил невысокую оценку значимости. Асимметрия лица и невозможность ходить также были связаны с увеличением вероятности диагноза инсульта. Напротив, присутствие других симптомов (головная боль, тошнота/рвота, нарушение чувствительности) имело обратную зависимость при постановке диагноза «инсульт». Также значимыми факторами для диагностики ИИ при однофакторном анализе были следующие симптомы: гемипарез, нарушение речи, асимметрия лица, невозможность ходить. Ни у одного из детей с ИИ не было зафиксировано потери сознания или комы (Шкала комы Глазго <9 баллов). Напротив, факторы, статистически значимые при постановке диагноза «маска инсульта», включали другие, «не неврологические» (боль в животе, диспепсия, лихорадка) симптомы и отсутствие неврологической патологии при осмотре. При диагностике ГИ при однофакторном анализе значимыми факторами были: внезапное начало симптомов, рвота, пограничное психическое расстройство, невозможность ходить, кома. Все дети с ГИ чувствовали себя хорошо в течение недели до поступления, ни у кого не было головокружения.

В литературе обсуждение «масок» инсульта у детей часто связано с анализом частоты встречаемости тех или иных симптомов и основных направлений диагностического поиска при этих проявлениях.

В своей работе Bhate S. и Ganesan V. (2015) отдельно выделили остро возникающий гемипарез, как наиболее частый симптом ОНМК, который требует проведения дифференциальной диагностики с широким кругом патологических состояний [24]. По данным авторов, 20-30 % детей с острым гемипарезом имеют «несосудистый» диагноз. У взрослых частота «масок инсульта» значительно ниже, и острый гемипарез, как правило, имеет сосудистую этиологию. Остро возникший гемипарез, кроме сосудистого генеза, может встречаться при инфекции центральной нервной системы (ЦНС), гемиплегической мигрени, остром диссеминированном энцефаломиелите, синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии и других состояниях. Гипогликемия у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом также может проявляться очаговым неврологическим дефицитом, включая гемиплегию [24].

Другим частым симптомом, который требует исключения детского инсульта, являются судороги. Если у взрослых судорожные приступы чаще встречаются при ГИ, то у детей риск их развития высок как при кровоизлияниях, так и при ишемии. По данным Fullerton H.J. et al. (2016), судорожный синдром встречается в 20-48 % случаев инсульта у детей, независимо от возраста и типа инсульта; Mackay M.T. (2018), основываясь на своих наблюдениях, сообщает о частоте судорог при ИИ до 58 % [25]. Развитие

судорог в течение первых 24 часов от начала инсульта повышает риск появления эпилепсии в последующие 6 месяцев [26]. Некоторые исследователи сообщают о судорогах после мигрени у 10% взрослых, но Маскау М.Т. отмечает, что только 4 % детей с мигренью имели судороги.

Рвота, являясь распространенным мигренозным симптомом, особенно у детей младшего возраста, нечасто встречается при ИИ. Отсутствие очаговых неврологических симптомов во время осмотра врачом отделения неотложной медицинской помощи чаще отмечалось при мигрени, что согласуется с продолжительностью мигренозной ауры, при которой очаговый неврологический дефицит обычно исчезает в течение 60 минут, а часто даже в течение более коротких периодов времени у детей. Таким образом, врач скорой медицинской помощи (СМП) может видеть симптомы, которые могут быть возможным проявлением ОНМК, но полностью купируются к моменту поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии [27].

Маскау М.Т. [25] в работе, посвященной мигрени, как наиболее частой «маске» инсульта, приводит ссылку на данные французских исследователей, которые наблюдали 79 433 ребёнка с нефебрильной, нетравматической головной болью, что составило 2,6 % всех обращений в отделения неотложной медицинской помощи, при этом головная боль (ГБ) ассоциировалась, как минимум, с одним неврологическим симптомом в 102 (0,13 %) обращениях. В подгруппе детей с ГБ и очаговыми симптомами мигрень с аурой была самым частым диагнозом (62 % всех случаев), несколько реже диагностировалась постприступная ГБ при эпилепсии (26% случаев). Только в 6 % случаев выставлялся диагноз ИИ и ТИА [25].

В 2016г. попытка анализа особенностей ИИ и мигрени у детей предпринималась Spalice A. с коллегами. Однако их работа носила, скорее, описательный характер с обсуждением возможной коморбидности этих заболеваний [27]. Другие исследователи, Gelfand A.A. et al. (2015), отмечали, что мигрень не только симптоматически схожа с ишемическим инсультом в детском возрасте, но и повышает риск развития ИИ [28].

В 2018г. Маскау М.Т., продолжая работу по диагностике инсульта и его «масок» на догоспитальном этапе, делает акцент на сходство и различия между ИИ и приступом мигрени (табл. 4) [25]. Средний возраст детей, вошедших в исследование — 13 лет 5 месяцев для детей с мигренью и 5 лет — для пациентов с ИИ. Все случаи ишемического инсульта и каждый третий случай мигрени прошли нейровизуализацию, 55 % пациентов не имели патологии в неврологическом статусе при поступлении в стационар. Значимыми факторами, снижающими вероятность диагноза ИИ, были: более старший возраст, рвота, нарушение зрения и чувствительности, общемозговая симптоматика и отсутствие очаговой неврологической симптоматики при осмотре [25].

Таблица 4. Симптомы, встречающиеся при ИИ и мигрени (Маскау М.Т., 2018г.)

Table 4. Symptoms of ischemic stroke and migraine (Mackay M.T., 2018)

Симптом/ Symptom	Ишеми- ческий инсульт/ Ischemic stroke (n=55)	Мигрень/ Migraine (n=84)
Острый дебют / Sharp debut	46 (84 %)	54/83 (65 %)
Головная боль/ Headache	26/53 (49 %)	83/83 (100 %)
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	9/53 (17 %)	39/83 (47 %)
Снижение силы в конечности/ Limb weakness	40 (73 %)	23/83 (28 %)
Нарушение чувствительности/ Sensitivity weakness	9 (16 %)	37/83 (45 %)
Нарушение зрения/ Visual impairment	8/53 (15 %)	35/82 (43 %)
Судороги/ Seizures	12 (22 %)	3/83 (4 %)
Нарушение психики/ Mental disorder	11 (20 %)	11/83 (13 %)
Головокружение/ Dizziness	7/52 (13 %)	19/83 (23 %)
Нарушение речи/ Speech impairment	28 (51 %)	21/83 (25 %)
Координаторные нарушения/ Ataxia	13/54 (24 %)	5/82 (6 %)
Нарушение сознания/ Impaired consciousness	0 (0 %)	4/83 (5 %)

Сравнительный анализ пациентов с мигренью с аурой и ИИ выявил, что дети с ИИ были младше (более половины детей до 5 лет); для них было характерно внезапное появление симптомов, тогда как при мигрени симптоматика развивалась более постепенно, с преобладанием визуальных и сенсорных нарушений.

При обсуждении результатов исследования авторы подчеркивают, что именно врачам СМП отводится ведущая роль в диагностике инсульта, т.к. они первые контактируют с пациентом. Корректная оценка манифестной неврологической симптоматики влияет на алгоритм дальнейшей диагностики и на подход к терапии. Осмотр пациентов с церебральными симптомами — это всегда вызов для педиатров. По данным Маскау М., совпадение диагноза ОНМК на догоспитальном и госпитальном этапе колебалось от 51% до 81 % [18].

На примере взрослых пациентов в возрасте до 50 лет Beslow L.A. и Lauren A. (2017) показали, что 21 % пациентов, поступивших в инсультные отделения, имели другие «не сосудистые» диагнозы. При этом только у 3 % лиц старше 50 лет, поступивших в подобные отделения, с подозрением на инсульт, были диагностированы другие заболевания с клиниче-

скими симптомами, встречающимися при инсульте. Говоря о педиатрической популяции, авторы отметили, что среди 124 детей, с направляющим диагнозом «инсульт», в 76 % случаев были диагностированы «маски» инсульта, что значительно осложняет работу специалистов СМП [16].

Трудности в работе врачей СМП заключаются в проведении дифференциальной диагностики различных инсультopodobных состояний у детей, что необходимо при определении маршрутизации данных пациентов в Центры, где возможна круглосуточная лучевая диагностика и, при необходимости, экстренная реперфузионная терапия с учетом «терапевтического окна». Эффективным инструментом в данном случае могут быть скрининговые шкалы для ранней диагностики инсульта.

Шкалы ранней (догоспитальной) диагностики инсульта

С целью раннего выявления состояний, подозрительных на ОНМК, на догоспитальном этапе, а также с целью проведения дифференциальной диагностики ОНМК и «масок инсульта» используются специальные догоспитальные (или «скоропомощные», экстренные, реанимационные) шкалы инсульта. В настоящее время наиболее известными шкалами догоспитальной диагностики инсульта являются FAST с модификацией BE-FAST, COTS, CPSS, ROSIER и LAPS.

FAST — face, arm, speech, and time (лицо, рука, речь, время). Шкала разработана в Великобритании в 1998 году. Пациента просят улыбнуться или показать зубы для оценки симметрии лица; поднять обе руки вверх до угла 90° для определения мышечной силы, гемипареза; просят сказать простую фразу для исключения нарушения речи. При выявлении одного из вышеуказанных симптомов, пациент должен быть немедленно госпитализирован в профильный стационар, что описывает четвёртый компонент шкалы — «время».

BE-FAST — balance, eyes, face, arm, speech, time (равновесие, глаза, лицо, рука, речь и время) — модификация FAST шкалы, дополняющая FAST оценкой координаторных нарушений и нарушений зрения. Шкалы FAST и BE-FAST созданы для использования парамедиками при подозрении на инсульт.

COTS (Central Ohio Trauma System) — включает в себя 4 симптома: снижение уровня (нарушение) сознания, невнятная речь, асимметрия лица и унилатеральное отсутствие активного движения в конечностях. Каждый пункт оценивается как 0 (нет признаков) или 1 (есть признаки), так что общая оценка составляет от 0 (нет симптомов) до 4 (все симптомы). Данная шкала рекомендована для специалистов СМП.

CPSS (Cincinnati Prehospital Stroke Scale) — шкала Цинциннати — шкала для догоспитальной диагностики ОНМК, включающая три позиции: асимметрию лица, слабость руки, нарушение речи. Выявление отклонений по любому из этих пунктов с высокой чувствительностью (66 %) и специфичностью (87 %) свидетельствует о наличии у больного инсульта [18].

ROSIER (Recognition of stroke in the Emergency Room) — шкала для ранней диагностики инсульта в отделениях экстренной помощи, в приёмном отделении или отделении реанимации. В некоторых странах используется врачами СМП. При использовании данной шкалы определяются следующие симптомы: нарушение сознания, судороги, асимметричная слабость верхних конечностей, асимметричная слабость нижних конечностей, асимметрия лица, нарушение речи, нарушение зрения. Каждому симптому присвоен свой балл, причём первые два симптома (нарушение сознания и судороги) имеют балл «-1», как маловероятные при инсульте, остальные симптомы имеют балл «+1», как характерные для инсульта. При сумме 1 и более баллов в оценке статуса пациента, врач подозревает инсульт.

LAPS (Los Angeles Pre-hospital Stroke Screen) — шкала инсульта для СМП, основанная на таких же критериях, как и вышеперечисленные шкалы: асимметрия лица, слабость в руке, нарушение речи, но с включением дополнительных пунктов: возраст — более 45 лет, уровень глюкозы крови, наличие/отсутствие судорог в анамнезе.

Данные шкалы являются основным инструментом для врача СМП при быстрой дифференциальной диагностике инсультов и инсультopodobных состояний («масок»), помогают сократить время между появлением первых симптомов инсульта, госпитализацией и проведением нейровизуализации, подтверждающей инсульт.

Приведенные выше шкалы разработаны и успешно применяются при догоспитальном выявлении ОНМК у взрослых, но их использование в педиатрической практике показало их малую информативность [26, 29, 30].

В 2015г. в своей работе Bhate S. и Ganesan V., описывая дифференциальную диагностику остро возникшего гемипареза у детей, обсуждали вопрос об эффективности применения шкалы FAST у детей. Данная шкала может быть использована у детей старшего возраста, но в младшем возрасте двигательные нарушения могут быть менее выраженными, затруднена оценка речи [24]. В 2017г. другие исследователи, Aroor S., Singh R., Goldstein L.B., сравнивали шкалу FAST с её модификацией BE-FAST [29]. Из 736 включенных в исследование пациентов, 104 (14,1 %) пациента не имели FAST симптомов на момент осмотра. У пациентов, которые не имели FAST

симптомов, в большинстве случаев наблюдались нарушение походки (33 %), снижение мышечной силы в ногах (10 %), нарушение зрения (40%) и другие неFAST симптомы (8 %). При использовании шкалы BE-FAST количество «недиагностированных» инсультов снизилось с 14,1 % до 4,4 %, также было зафиксировано, что пациенты, у которых отмечена информативность шкалы BE-FAST, были моложе и имели более выраженный неврологический дефицит (по шкале PedNIHSS-Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale — шкала определения тяжести инсультов для детей) [30]. Кроме того, авторы, анализируя данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) в исследованной когорте пациентов, констатировали, что 71% инсультов, пропущенных при использовании шкалы FAST, был ограничен вертебрально-базиллярной артериальной системой, о чем также писали Beslow L.A. (2017) и Mármol-Szombathy I. (2018) [16, 31]. Доля пропущенных инсультов в вертебро-базиллярном бассейне (ВББ) была снижена до 43 % с использованием шкалы BE-FAST.

Несмотря на то, что шкала BE-FAST является более эффективной для верификации инсульта у детей, чем FAST, в ней не учитываются общемозговые симптомы, снижение уровня сознания и судороги, характерные именно для детских инсультов.

При сравнении информативности диагностических шкал при инсульте Mackay M. и Churilov L. (2016) использовали шкалы CPSS и ROSIER. Авторы делают вывод, что инструменты распознавания инсульта у взрослых плохо работают в педиатрической популяции и нуждаются в модификации, поскольку использование шкал CPSS и ROSIER врачами СМП не позволяют точно отличить инсульт от его «масок» [48]. Очередную попытку анализа диагностической ценности догоспитальных шкал в 2016г. представил Neville K., который ретроспективно исследовал чувствительность/погрешность и особенности шкал диагностики инсультов, включая случаи возникновения судорог как первого симптома инсульта. Автор включил в анализ всех детей младше 19 лет, которые имели в истории болезни указания на острые клинические симптомы и ИИ, подтвержденный на МРТ. В контрольную группу вошли пациенты, доставленные в отделение неотложной помощи с очаговой неврологической симптоматикой. Была проведена оценка по шкале COTS, являющейся производной от шкал CPSS и LAPS. Шкала COTS была рассчитана на основе неврологического осмотра в первой записи невролога, а для пациентов из контрольной группы — в первой записи педиатра. Медианная оценка по шкале COTS была 1,0 в обеих группах. Но в выводах автор отмечает, что несмотря на более высокие оценки по шкале COTS у детей с инсультом, данные различия были статистически незначимыми и применение данной шкалы в педиатрии не улучшает дифференциальную диагностику инсульта с его «масками». Некоторые элементы — такие как слабость руки с одной стороны — могут быть использованы

для разработки педиатрической шкалы инсультов, но необходимы также другие составляющие [32]. Использование шкал FAST, COTS и ROSIER у детей тестировали Gorman K.M., и Wainwright M.S. (2017). Авторы отметили, что у 54 % детей, у которых применялись данные шкалы, диагностированы различные «маски» инсульта. Одним из важных симптомов инсульта является нарушение речи, но ее затруднительно оценивать у детей. В приведенном исследовании только у 61 % пациентов представлялась возможным полноценная оценка по шкалам (с включением оценки речи). Исследователи по результатам проведенной работы пришли к выводу, что данные шкалы в педиатрии оказались менее информативны, чем во взрослой практике, что подтвердило необходимость разработки специфических скрининговых шкал для диагностики инсульта у детей, с включением оценки наличия судорог [33].

В настоящее время в связи с нечеткостью клинической картины, большим количеством «масок инсульта», отсутствием специфических шкал догоспитальной диагностики ОНМК у детей, как в развивающихся, так и в экономически развитых странах, существует проблема несвоевременного оказания догоспитальной помощи детям с подозрением на инсульт и задержки госпитализации в профильный стационар. В специализированной литературе, посвященной срокам госпитализации в стационар и установки диагноза от момента появления симптомов инсульта у детей, встречается лишь несколько публикаций. По данным Rafeu M. (2009) средний интервал от начала симптомов до постановки диагноза составляет 22,7 часов (7,1-57,7 часов) [34]. Время доставки пациента в стационар службой СМП составляет в среднем 1,7 часов (от 49 минут до 8,1 часа). Stojanovski B. и соавторы (2017) отмечают, что немедленный вызов скорой медицинской помощи является ключевым фактором в сокращении времени госпитализации при инсульте [35]. Авторы указывают на ограниченную осведомленность общественности о детском инсульте (недостаточно четкое описание симптомов при звонке родителей диспетчеру СМП) и неспецифичность первичной симптоматики у детей. Низкая диагностическая чувствительность (соответствие диагноза, выставленного сотрудником СМП и окончательного диагноза стационара) может быть вызвана тем, что вероятность возникновения инсульта у детей не рассматривается в руководствах по парамедицинской клинической практике. В проведенном исследовании только 68 % детей с направляющим диагнозом ОНМК были госпитализированы в центры инсульта [35]. Проблема промедления в сроках госпитализации и установки диагноза у детей с симптомами инсульта требует дополнительного изучения.

В 2014г. Mackay M. при анализе медицинской документации 287 детей отметил, что у 21 был диагностирован ИИ (7 % госпитализаций), при этом у 20 детей, поступивших с подозрением на инсульт, в 13 (65 %) случаях диагноз подтвердился [36].

Таблица 5. Факторы, влияющие на задержку диагностики инсульта у детей на догоспитальном этапе
Table 5. Factors affecting the delay in the diagnosis of stroke in children at the prehospital stage

Модифицируемые факторы/ Modifiable factors	Немодифицируемые факторы/ Unmodifiable factors
Несвоевременное обращение за медицинской помощью/ Delay in seeking medical advice	Особенности клинического проявления острого нарушения мозгового кровообращения у детей и подростков / Features of the clinical manifestation of stroke in children and adolescents
Отсутствие настороженности у врачей СМП в отношении инсульта у детей / Lack of watchfulness in emergency doctors regarding stroke in children	Разнообразие «масок инсульта» у детей / Variety of «stroke masks» in children
Отсутствие отработанных скрининговых шкал для ранней диагностики инсульта в педиатрии / Lack of proven screening scales for early diagnosis of stroke in pediatrics	

Чувствительность диагностики инсульта среди врачей СМП в данном наблюдении составила 62 %. При сравнении чувствительности экстренной диагностики инсульта у детей в Австралийском центре (62 %) с подобными данными у взрослых, было отмечено, что у последних она достигает 90 % [35]. Наибольшие трудности при диагностике ОНМК возникают у детей младшего возраста и при локализации инсульта в вертебробазиллярной системе [36]. При данной локализации инсульта первыми симптомами могут быть головокружение и рвота, а не очаговая неврологическая симптоматика, что также усложняет догоспитальную диагностику [32].

Таким образом, при анализе литературных данных, посвященных детскому инсульту, основными факторами, влияющими на задержку его диагностики у детей на догоспитальном этапе являются: недооценка тяжести состояния ребёнка родителями и опекунами, и, как следствие, несвоевременное обращение за медицинской помощью; исключение возможности наличия инсульта у ребёнка врачом, фельдшером СМП, парамедиком; неспецифические симптомы инсульта в детском возрасте с большим количеством «масок» инсульта; отсутствие адекватных скрининговых шкал для ранней диагностики инсульта в педиатрии. С целью определения основных направлений в работе по улучшению качества догоспитальной диагностики инсульта в педиатрической популяции все эти факторы можно разделить на модифицируемые (факторы, на которые возможно повлиять) и немодифицируемые (табл. 5).

Заключение

Наращение числа диагностированных инсультов у детей и подростков по всему миру делает проблему ранней диагностики и своевременной терапии очень актуальной. Во многих странах проведены исследования, посвященные догоспитальной диагностике инсульта в педиатрии, и, несмотря на разные системы здравоохранения, организацию работы службы СМП, определяются одни и те же пробле-

мы раннего выявления ОНМК у детей. По данным зарубежной литературы, временной интервал от появления первых симптомов до госпитализации в профильное отделение детей с инсультом больше, чем показатели во взрослой популяции, и в среднем составляет 22 часа. Это определяет необходимость работы в данном направлении с учетом возросшего количества подтвержденных инсультов в педиатрической популяции. Особо стоит отметить, что работа специалистов по детскому инсульту должна проводиться в нескольких направлениях, включающих просветительскую деятельность по информированности врачей-педиатров и родителей о проблеме детского инсульта; образовательную — среди врачей СМП и педиатров о клинических особенностях инсульта и о существовании «масок инсульта» в детском возрасте; научную — по созданию и отработке догоспитальных шкал инсульта в педиатрии.

Вклад авторов:

И.О. Щедеркина, А.М. Сидоров, В.А. Кадышев: концепция и дизайн исследования

Ю.А. Хачатуров, И.О. Щедеркина, И.П. Витковская, А.М. Сидоров: сбор и обработка материала

Ю.А. Хачатуров, И.О. Щедеркина, А.М. Сидоров, В.А. Кадышев: написание текста

Н.Ф. Плавун, Е.Е. Петрайкина: редактирование

Author Contribution:

I.O. Shchederkina, A.M. Sidorov, V.A. Kadyshev: concept and design of the research

Y.A. Khachaturov, I.O. Shchederkina, I.P. Vytkovskaya, A.M. Sidorov: material collection and processing

Y.A. Khachaturov, I.O. Shchederkina, A.M. Sidorov, V.A. Kadyshev: text writing

N.F. Plavunov, E.E. Petraykina: editing

Список литературы / References:

- Gordon A., Carr L., Ganesan V. et al. Outcome after stroke in childhood. In: Stroke and cerebrovascular disease in childhood. Eds. V. Ganesan, F. Kirkham, London: Mac Keith Press. 2011; 340-354.
- Schoenberg B.S., Mellinger J.F., Schoenberg D.G. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features and survival. Neurology. 1978; 28:763-8.

3. Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B. et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *Journal of clinical epidemiology*. 1995; 48(11):1343-8.
4. Agrawal N., Johnston S.C., Wu Y.W. et al. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke*. 2009; 40(11):3415-21. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564633.
5. De Veber G.A., Kirton A., Booth F.A. et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatric neurology*. 2017; 69:58-70. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016.
6. Steinlin M., Pfister I., Pavlicic J. et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics*. 2005; 36(02):90-7. DOI: 10.1186/s40348-015-0026-2.
7. De Veber G.A. The epidemiology of childhood stroke. In: *Stroke and cerebrovascular disease in childhood*. Eds. V.Ganesan, F.Kirkham, London: Mac Keith Press; 2011; 69:22-6.
8. Львова О.А., Кузнецов Н.Н., Гусев В.В. и др. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; (спецвыпуск 2):50-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2310-1342-2013-2359>
Lvova O.A., Kuznetsov N.N., Gusev V.V. Epidemiology and etiology of strokes in babies. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013; (S2):50-5. [in Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2310-1342-2013-2359>
9. Jeong G., Lim B.C., Chae J.H. Pediatric stroke. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2015; 57(6):396-400.
10. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M. et al. Guidelines for urgent management of stroke in children. *Pediatric neurology*. 2016; 56:8-17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016.
11. Yock-Corrales A., Varela-Bulgarelli F., Barboza C. et al. Presentation of Acute childhood stroke in a tertiary pediatric emergency department. *Pediatric emergency care*. 2018; 34(8):552-7. DOI: 10.1097/PED.0000000000000918.
12. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте. *Лечебное дело*. 2009; 2:12-20.
Zykov V.P., Vasilev S.A., Komarova I.B. Ischemic stroke in childhood. *Lechebnoe delo*. 2009; 2: 12-20. [in Russian].
13. Федеральное руководство по детской неврологии, под ред. Гузевой В.И. М: ООО «МК». 2016: 656 с.
Federal guidelines for pediatric neurology /edited by Guzeva V.I. М: ООО «МК». 2016: 656 p. [in Russian].
14. Australian Childhood Stroke Advisory Committee. The Diagnosis and acute management of childhood stroke. *Clinical guideline*. 2017; 58 p.
15. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), London. *Stroke in children, clinical guideline for diagnosis, management and rehabilitation*. 2017; 169 p.
16. Beslow L.A. Stroke Diagnosis in the Pediatric Emergency Department: An Ongoing Challenge. 2017; 48(5):1198-202. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016868.
17. Whitehouse W.P., Agrawal S. Management of children and young people with headache. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2017; 102(2): 58-65. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311803.
18. McGlennan C., Ganesan V. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008; 50(7):537-40. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03012.x.
19. Srinivasan J., Miller S.P., Phan T.G. et al. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics*. 2009; 124(2):227-34. DOI: 10.1542/peds.2008-3544.
20. Earley C.J., Kittner S.J., Feeser B.R. et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington cooperative young stroke study. *Neurology*. 1998; 51(1):169-76.
21. Mackay M.T., Churilov L., Donnan G.A. et al. Performance of bedside stroke recognition tools in discriminating childhood stroke from mimics. *Neurology*. 2016; 86(23):2154-61. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002736.
22. Mackay M.T., Yock-Corrales A., Churilov L. et al. Differentiating childhood stroke from mimics in the emergency department. *Stroke*. 2016; 47(10):2476-81. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014179.
23. Gonzalez M.J. & Yock-Corrales A. Stroke Mimics in the Pediatric Population. *Neuro Open J*. 2015; 2(3):74-8. DOI: 10.17140/NOJ-2-116.
24. Bhatte S., & Ganesan, V.A. A practical approach to acute hemiparesis in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015; 57(8):689-97. DOI: 10.1111/dmcn.12750.
25. Mackay M.T., Lee M., Yock-Corrales A. et al. Differentiating arterial ischaemic stroke from migraine in the paediatric emergency department. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2018; 60(11):1117-22. DOI: 10.1111/dmcn.13772.
26. Fullerton H.J., Wintermark M., Hills N.K. et al. Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: a prospective international study. *Stroke*. 2016; 47(1):53-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011173.
27. Spalice A., Del Balzo F., Papetti L. et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity? *Italian journal of pediatrics*. 2016; 42(1):41. DOI: 10.1186/s13052-016-0253-8.
28. Gelfand A.A., Fullerton H.J., Jacobson A., et al. Is migraine a risk factor for pediatric stroke? *Cephalalgia* 2015; 35(14):1252-60. DOI: 10.1177/0333102415576222.
29. Aroor S., Singh R. & Goldstein L.B. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time) Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic. *Stroke*. 2017; 48(2):479-81. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015169.
30. Ichord R.N., Bastian R., Abraham L. et al. Interrater reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a multicenter study. *Stroke*. 2011; 42(3):613-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607192.
31. Mármol-Szombathy I., Domínguez-Durán E., Calero-Ramos L. et al. Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018; 275(7):1709-13. DOI: 10.1007/s00405-018-4988-2.
32. Neville K., Lo W. Sensitivity and specificity of an adult stroke screening tool in childhood ischemic stroke. *Pediatric neurology*. 2016; 58:53-6. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.001.
33. Srinivasan J., Miller S.P., Phan T.G. et al. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics*. 2009; 124(2):227-34. DOI: 10.1542/peds.2008-3544.
34. Rafay M.F., Pontigon A.M., Chiang J. et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2009; 40(1):58-64. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.519066.
35. Stojanovski B., Monagle P.T., Mosley I. et al. Prehospital emergency care in childhood arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2017; 48(4):1095-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014768

**Н.А. Хохлачева*, Н.Н. Глазырина,
А.П. Лукашевич, Я.М. Вахрушев, Т.С. Косарева**

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

РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**N.A. Hohlacheva*, N.N. Glazyrina, A.P. Lukashevich,
Ja.M. Vahrushev, T.S. Kosareva**

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

THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS (LITERATURE REVIEW)

Резюме

Желчнокаменная болезнь — одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения, которому подвержены все слои населения. В настоящее время желчнокаменная болезнь рассматривается как длительный, многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи. Однако, среди многочисленных предрасполагающих факторов, недостаточное внимание уделяется роли инфекционного агента в развитии холелитиаза. Проведенный анализ литературных данных показал, что на сегодня известны различные механизмы содействия энтерального избыточного бактериального роста развитию холелитиаза. Во-первых, при избыточном бактериальном росте дуодено-билиарный рефлюкс приводит к инфицированию билиарного тракта и развитию воспалительного процесса в желчном пузыре. Вещества, возникающие при воспалительном процессе (белки, слизь, слущенный эпителий) являются матрицей, на которой формируется желчный камень. Во-вторых, существенная роль дисбиоза прослеживается в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Изменение соотношения конъюгированных и деконъюгированных желчных кислот способствует формированию литогенной желчи. В-третьих, избыточный бактериальный рост приводит к эндотоксинемии, что оказывает повреждающее воздействие на метаболизм желчных кислот в печени. Наконец, в определенной зависимости от микробиоты находится пищеварительная и всасывательная функции тонкой кишки, однако участие этого канала в холелитиазе требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, избыточный бактериальный рост, аритмия кишечника, эндотоксинемия

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.09.2019 г.

Принята к публикации 15.11.2019 г.

Для цитирования: Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П. и др. РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 31-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37

Abstract

Cholelithiasis is one of the most common diseases of the digestive system, which affects all segments of the population. Currently, cholelithiasis is considered as a long, multi-stage process in which the period of stone formation is preceded by changes in metabolism and physical and chemical properties of bile. However, among the many contributing factors, insufficient attention is paid to the role of the infectious factor in the development of cholelithiasis. The analysis of the literature data showed that today there are various mechanisms for promoting ob development of cholelithiasis by excess enteral bacterial growth. First, with excessive bacterial growth, duodeno-biliary reflux leads to infection of the biliary tract and the development of inflammation in the gallbladder. Substances that occur during the inflammatory process (proteins, mucus, exfoliated epithelium)

*Контакты: Наталья Александровна Хохлачева, e-mail: stoxel@yandex.ru

* Contacts: Natalya A. Hohlacheva, e-mail: stoxel@yandex.ru

are the matrix on which the gallstone is formed. Secondly, the role of dysbiosis in violation of enterohepatic circulation of bile acids is essential. The change in the ratio of conjugated and deconjugated bile acids contributes to the formation of lithogenic bile. Third, excessive bacterial growth leads to endotoxemia, which has a damaging effect on the metabolism of bile acids in the liver. Finally, in a certain dependence on the microbiota is the digestive and suction functions of the small intestine, but the participation of this channel in cholelithiasis requires further research.

Key words: *gallstone disease, enterohepatic circulation of bile acids, excessive bacterial growth, intestinal arrhythmia, endotoxemia*

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.09.2019

Accepted for publication on 15.11.2019

For citation: Hohlacheva N.A., Glazyrina N.N., Lukashevich A.P. et al. THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS (LITERATURE REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 31-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37

ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЖК — желчные кислоты, ЭГЦ ЖК — enterohepatic circulation of bile acids, ИБР — избыточный бактериальный рост

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения, которому подвержены все слои населения [1, 2]. Частота встречаемости ЖКБ в разных странах (регионах мира) составляет 10-15%, в России — колеблется в пределах 3-12% с заметной половой и возрастной разницей [3]. В настоящее время ЖКБ рассматривается как длительный, многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи. Однако, среди многочисленных способствующих факторов недостаточное внимание уделяется роли инфекционного агента в развитии холелитиаза.

Данные исследований контаминации билиарного тракта микрофлорой при ЖКБ

Инфицирование желчных путей чаще всего происходит энтерально вследствие недостаточности сфинктерных структур билиарного тракта с одной стороны, и избыточного бактериального роста в тонком кишечнике с другой стороны [4].

Избыточный рост условно-патогенных бактерий в кишечнике, диссеминация их в организме на фоне снижения барьерных и других защитных факторов приводит к попаданию агентов в желчевыводящие пути и развитию воспалительного процесса. Условно-патогенные энтеробактерии колонизируют желчевыводящие пути вследствие транслокации из толстого кишечника на фоне дисбиотических нарушений [5]. При этом чувствительные к желчи микроорганизмы погибают, а устойчивые обретают способность колонизировать соответствующий биотоп с развитием инфекционно-воспалительного процесса [6].

Установлено, что желчь, стенка желчного пузыря и желчные конкременты у больных различными клиническими формами ЖКБ инфицированы преимущественно микрофлорой, характерной для кишечника. Среди микроорганизмов, выделяемых из желчного пузыря больных холециститом и ЖКБ, ведущее

место занимают условно-патогенные энтеробактерии, кишечная палочка, стрептококк, стафилококк, брюшнотифозная палочка, простейшие микроорганизмы (лямблии) [7]. При этом наблюдается значительное превалирование аэробной флоры над анаэробной. Наиболее выражена антибактериальная активность желчи и желчных кислот в отношении анаэробов (бактероиды, клостридии, лактобациллы), а также грамположительных кокков (пневмококки, стафилококки). Грамотрицательные микроорганизмы менее подвержены их действию (сальмонеллы, шигеллы, кишечная палочка) [6].

У больных с повышенным риском камнеобразования в желчном пузыре и при ЖКБ по результатам изучения короткоцепочечных жирных кислот в кале было выявлено изменение качественного состава микрофлоры, выражающееся в повышении активности тех родов микроорганизмов, которые задействованы в 7-альфа-дегидроксилировании желчных кислот, а именно аэробных микроорганизмов (в частности, *Escherichia coli*, (*E. coli*, кишечная палочка) и т.д.) и анаэробов (некоторых штаммов родов бактероидов, клостридий, эубактерий).

В.А. Гриценко с соавт. (2002) [8], изучив проблему внекишечных эшерихиозов, указывают, что при различных вариантах холецистита (флегмонозный, гангренозный, калькулезный) из желчи и желчного пузыря *E. coli* выделяется в 30-60% случаев. Именно эшерихии часто провоцируют развитие гнойно-воспалительных осложнений после холецистэктомии. Основным механизмом диссеминации *E. coli* в организме и инфицирования печени и желчного пузыря — это транслокация из кишечника в лимфокровенную систему. В литературе имеются данные о том, что подобный процесс бактериальной транслокации возможен и для других кишечных микроорганизмов — энтеробактерий (клебсиеллы, серрации), псевдомонад, стафилококков, энтерококков и др. [6]. Выраженная резистентность к желчи у штаммов *E. coli*, выделенных при холециститах, является адаптивной реакцией, развившейся в результате длительного контакта с желчью. Относительно высокий

уровень устойчивости проявили копроштаммы *E. coli*, полученные при дисбактериозе кишечника, что обусловлено функционированием «порочного круга», когда бактерии из кишечника мигрируют в портальные вены, попадают в печень, затем в желчные протоки, взаимодействуют с желчью и с ней вновь попадают в кишечник [8].

В подавляющем большинстве источников литературы приводятся данные о том, что при холецистите, вне зависимости от характера поражения, бактериоохолія обусловлена главным образом энтеробактериями, среди которых на долю кишечной палочки приходится 30-57%. Кроме эшерихий билиарные культуры могут быть представлены другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella* (1-10%), *Proteus* (7-8%), *Enterobacter* (9,2%) и др. — в сумме до 75%. На долю энтерококков в среднем приходится от 10 до 27%, стафилококков — от 9,7 до 16,25%, стрептококков — от 7,3 до 12,5%. Реже встречаются псевдомонады, дрожжеподобные грибы [9].

Данные литературных источников [9, 10] свидетельствуют о преобладании в желчи у больных с патологией гепатобилиарной зоны бактерий кишечной группы, хотя имеются и другие результаты. Например, работа К.И. Савицкой с соавт. (2003) [11], где были представлены данные о выделении из желчи больных хроническим панкреатитом грамположительной кокковой флоры в 70% случаев.

Согласно результатам большинства бактериологических анализов желчи, проведенных по поводу ЖКБ, на втором месте после энтеробактерий выявляются микробы рода *Enterococcus* [9], являющиеся представителями нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека.

Среди культур строгих анаэробов, полученных из желчи, преобладают неспорообразующие виды (89%), а в 11% случаев — клостридии [6]. Среди анаэробных биликультур чаще определяется представители семейства *Bacteroidaceae*, в 25% случаев представлены *Bacteroides fragilis* (*B. Fragilis*). Доля анаэробных кокков (пептококки, пептострептококки и анаэробные стрептококки) тоже может быть весомой при данной патологии, и составляет 21,4% от всех анаэробных штаммов.

Желчь может быть одним из факторов, регулирующим микробный состав в желчном пузыре, протоках, кишечнике, и таким образом, формирующим определенную микроэкологию пищеварительного тракта [3]. А.В. Вальшев с соавт. (1996) [5] выявили идентичность возбудителей, выделенных из фекалий и желчи в 74% случаев, и наличие факторов персистенции (антилизоцимного, антиинтерферонового и антикомплементарного признаков) у изолируемых штаммов бактерий при дисбиозе кишечника и заболеваний желчевыводящих путей. Это подтверждает ведущую роль кишечного микробиоценоза в возникновении воспалительных процессов в гепатобилиарной системе и, как следствие, формировании литогенной желчи [12].

Участие микрофлоры в нарушении энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот

Основной компонент желчи — первичные желчные кислоты (ЖК) (холевая и хенодезоксихолевая), которые синтезируются в гепатоцитах из холестерина с участием фермента холестерин-7 α -гидроксилазы. Попадая в подвздошную кишку, примерно 85-90% первичных ЖК с участием кишечной микробиоты деконъюгируются, всасываются и по воротной вене транспортируются в гепатоциты, где вновь конъюгируются и включаются в состав желчи [1, 13]. Установлено, что в этом процессе участвуют бактериоиды и лактобациллы [14]. Приблизительно 5-10% не всосавшихся первичных ЖК попадает в толстую кишку, где под влиянием бактериальной 7 α -дегидроксилазы грамположительных анаэробных бактерий (эубактерии и клостридии) образуются вторичные гидрофобные ЖК (дезоксихолевая и литохолевая), которые всасываются, попадают в печень и вновь подвергаются конъюгации в гепатоцитах. У пациентов с ЖКБ увеличено время транзита по кишечнику, что усиливает образование дезоксихолевой кислоты в результате бактериального метаболизма. Повышенная концентрация вторичных ЖК в желчном пузыре оказывает литогенный эффект.

Большое значение в развитии холелитиаза при-дается нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЭГЦ ЖК) [15, 16]. У больных ЖКБ и хроническим бескаменным холециститом отмечено нарушение ЭГЦ ЖК, проявляющееся изменением обмена холевой кислоты, холестерина и фосфолипидов. Это происходит за счет повышения активности анаэробных микроорганизмов, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК [17]. У пациентов с ЖКБ выявляется большее количество бактерий и 7-дегидроксилазной активности в кишечной аспирате из подвздошной кишки в сочетании с более высоким рН в толстой кишке и увеличенным временем транзита по тонкой и толстой кишкам. Среди известных причин в нарушении всасывания ЖК выделяют удлинение периода кишечного транзита, способствующее увеличению времени бактериальной конъюгации даже при неизменном количественном и качественном составе микрофлоры [18-20]. Важное значение в нарушении ЭГЦ ЖК принадлежит ускорению времени кишечного пассажа, что приводит к увеличению выведения ЖК с калом и снижению их всасывания [21].

С другой стороны, есть сведения, что уменьшение ЖК снижает антибактериальные свойства желчи [22]. Это содействует активизации условно-патогенных микроорганизмов и развитию избыточного бактериального роста (ИБР) в кишечнике. Но частота и особенности возникновения ИБР, а также кишечного дисбиоза при ЖКБ остаются изученными недостаточно. К настоящему времени накоплены

данные о том, что микрофлора кишечника способна осуществлять биотрансформацию ЖК, холестерина и стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе ЭПЦ [23].

Особый отпечаток на течение ЖКБ накладывает хроническая билиарная недостаточность, приводящая к избыточному росту бактерий и преждевременной деконъюгации ЖК, которые повреждают слизистую тонкой и даже толстой кишки. Воспалительный процесс в слизистой тонкой кишки приводит к нарушениям ЭПЦ ЖК, при этом билиарная недостаточность усугубляется. В физиологических условиях стерильность желчи обеспечивается антибактериальным эффектом ЖК. При хронической билиарной недостаточности, особенно при сочетании ее со сниженной концентрационной и эвакуаторной функцией желчного пузыря и дисфункцией сфинктера Одди, создаются условия для снижения антибактериальных свойств желчи. При стадии формирования билиарного сладжа билиарная недостаточность выявляется в 91,7% случаев (из них в 54,5% — легкой, а в 45,5% — средней степени) [49].

Снижение антибактериальных свойств желчи неминуемо создает благоприятные условия для развития ИБР в тонкой кишке. Более выраженные изменения в микрофлоре тонкой кишки происходят при холецистолитиазе. Ввиду снижения защитной функции желчного пузыря, выражающейся в бактерицидном действии желчи, в кишечнике больного ЖКБ происходит избыточный бактериальный рост, при этом уменьшается количество представителей облигатной кишечной нормофлоры и происходит её замещение условно-патогенными бактериями. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ обнаруживаются признаки активации условно-патогенной микрофлоры с выделением до 28 различных родов микроорганизмов. При этом доминируют гемолитические стафилококки (53%), бактерии семейства Enterobacteriaceae (69%), грибы рода *Candida* (49%), бактериоиды (47%) в количестве 3,3-5,2 Ig КОЕ/г в сочетании 2-7 культур [49].

Как показали проведенные исследования Вахрушева Я.М. и соавт. (2017) [24], при биохимическом исследовании желчи выявлено достоверное уменьшение концентрации ЖК в пузырной и печеночной порциях желчи у больных ЖКБ по сравнению с контролем. Также у больных ЖКБ выявлена тенденция к увеличению концентрации холестерина и достоверное снижение холатохолестеринового коэффициента как в пузырной, так и в печеночной порциях желчи. При изучении отдельных фракций ЖК у больных ЖКБ отмечено снижение свободных (холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой) и увеличение конъюгированных (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой, урсодезоксихолевой) ЖК в порциях «В» и «С» желчи в сравнении с контролем. Нарушение баланса свободных и конъюгированных ЖК приводит к развитию коллоидной нестабильности желчи, являющейся предпосылкой

развития холелитиаза. При исследовании этими же авторами суммарного содержания ЖК в крови по результатам масс-спектрометрии отмечено его снижение у больных ЖКБ в сравнении с контролем. При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра ЖК. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты были снижены, а урсодезоксихолевая, гликохолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты — повышены.

Синтез ЖК из холестерина происходит в гепатоците и включает 17 различных ферментов, которые располагаются в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и пероксисомах [25]. Необходимо учитывать, что на синтез ЖК влияют не только состояние печени и сами ЖК, которые могут по принципу отрицательной обратной связи способствовать увеличению или уменьшению их содержания, так и холестерин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, инсулин, циркадные ритмы [43,25,26]. Активно в поддержании гомеостаза ЖК участвует тонкая кишка путем синтеза энтероцитами фактора роста фибробластов-15, который регулирует ряд ферментов, ответственных за синтез ЖК [43].

Изменение состава ЖК в крови может быть связано с повышением всасывания ЖК в проксимальном отделе тонкой кишки. У больных предкаменной стадией ЖКБ ИБР приводит к нарушению нормального всасывания ЖК в дистальном отделе подвздошной кишки. Характерна при этом преждевременная деконъюгация и всасывание ЖК [27, 28]. На фоне ИБР наблюдается уменьшение свободных и увеличение конъюгированных ЖК в желчи. Кроме того, ИБР может служить первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации [29]. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию (кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки). Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки, попадая затем в гепатобилиарную систему. Можно полагать, что выявляемый ИБР у большинства больных предкаменной стадией ЖКБ может явиться источником бактериоохлии, а бактериальная колонизация внепеченочных желчных путей способствует желчному камнеобразованию [30].

В процессе деконъюгации ЖК в дистальном отделе подвздошной и проксимальном отделе толстой кишки участвуют ферменты лактобацилл и бактериоидов [31]. У 100% больных ЖКБ при посеве кала выявляется дисбиоз кишечника, при этом у большинства больных (91%) отмечаются различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки. В большей степени отмечено снижение количества лактобактерий менее 107 КОЕ/г у 40,9% больных предкаменной стадией ЖКБ. Также выявлено увеличение доли лактозонегативных и гемолитических кишечных палочек (до 28,6% и 18,2% соответственно) на фоне уменьшения полноценных кишечных

палочек (у 31,8% больных). Следовательно, на фоне ИБР и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации ЖК, что приводит к нарушению соотношения конъюгированных и деконъюгированных ЖК в желчи и крови. Нарушение ЭГЦ приводит к снижению содержания ЖК в кишечнике. Развивается синдром мальабсорбции, нарушается состав кишечной микрофлоры, образуется в избытке этанол, органические кислоты, снижается рН химуса и усиливается деконъюгация ЖК. Следствием является прогрессирование ИБР, образование повышенного количества эндотоксинов, поступление их в печень и развитие системного воспаления [32]. То есть, дисбиоз приводит к нарушению ЭГЦ ЖК, а снижение поступления ЖК в кишечнике усугубляет дисбиоз.

Таким образом, тонкая кишка является важным звеном в нарушении ЭГЦ ЖК. Увеличение всасывания преждевременно деконъюгированных ЖК в проксимальном отделе тонкой кишки ускоряет время возврата ЖК в печень, в результате чего уменьшается их синтез в гепатоцитах и экскреция в желчь. Вследствие ИБР в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации ЖК, что приводит к нарушению соотношения фракций ЖК в крови и желчи.

Влияние микрофлоры на развитие аритмии кишечника

По литературным данным, кишечная брадиаритмия присутствует у 90% больных ЖКБ [31]. Частый холециститиаз при кишечной патологии даже позволил некоторым авторам считать ЖКБ «кишечным» заболеванием. Исследованиями показано, что у больных ЖКБ нарушено опорожнение кишечника в виде кишечной брадиаритмии, в отличие от регулярного кишечного ритма, соответствующего 7 дням в неделю с ежедневным стулом. Кишечная брадиаритмия встречается в 2 раза чаще, чем ожирение [27]. Кишечная брадиаритмия наступает на фоне нарушения микробиоценоза толстой кишки в виде уменьшения содержания анаэробного компонента (бифидо-, лактобактерий), кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, энтерококков; повышения содержания условно-патогенных микроорганизмов (клебсиеллы, энтеробактерии) [30].

В исследованиях с использованием водородных дыхательных тестов с лактулозой у большинства пациентов с ЖКБ был выявлен дисбиоз толстой кишки [24]. Дисбиоз способствует нарушению кишечных функций. На фоне снижения количества бифидо- и лактобактерий отмечается уменьшение их ферментативной активности, что приводит к нарушению процессов утилизации организмом человека биологически активных соединений, активизации гнилостных и бродильных процессов. Увеличение численности представителей условно-патогенной флоры обуславливает нарушение процессов вса-

сывания нутриентов, способствует конкурентному взаимодействию с представителями нормальной микрофлоры за участие в процессах ферментации и усвоения питательных веществ, поступающих с пищей. При увеличении выраженности дисбиоза в большей степени нарушается моторика толстой кишки и функция илеоцекального клапана [10].

Изменение состава и уменьшение количества желчи в просвете кишечника при дисфункции желчного пузыря сопровождаются снижением бактерицидности дуоденального содержимого с избыточным размножением бактерий в двенадцатиперстной и тощей кишке, последующей преждевременной деконъюгацией ЖК и формированием дуоденальной гипертензии [33].

Нарушение кишечного микробиоценоза является причиной эндотоксинемии, что способствует токсическому действию на функцию печени [30, 34] и кишечника, которое проявляется нарушением синтеза ЖК и дистрофическими изменениями в слизистой оболочке, приводящими к нарушению моторной функции и гидролизно-резорбционного процесса [35].

Важным патогенетическим звеном при ИБР, определяющим его клинические проявления, является преждевременная деконъюгация первичных ЖК, осуществляемая тонкокишечной микрофлорой. По данным L. Vata и соавт. (2006), у больных с ИБР средний уровень деконъюгированных ЖК значительно выше по сравнению с лицами, у которых он отсутствовал: 500 мкмоль/л (в диапазоне 40-600) и 10 мкмоль/л (в диапазоне 0-300) соответственно [36]. Деконъюгированные ЖК обладают детергентными свойствами и способны повреждать эпителий слизистой оболочки тонкой кишки. Клинически эти нарушения проявляются креатореей, амилореей и стеатореей [36]. Кроме того, деконъюгированные ЖК вместе с бактериальными токсинами нарушают водно-солевой обмен. ЖК индуцируют нарушение всасывания натрия [23], увеличивают секрецию хлоридов и воды в просвет кишки, ускоряют перистальтику тонкой кишки, что усугубляет диарейный синдром на фоне тахитаритмии кишечника.

Заключение

На основании проведенного анализа литературных данных отметим, что на сегодня известны различные механизмы содействия ИБР развитию холелитиаза. Во-первых, при ИБР дуодено-билиарный рефлюкс приводит к инфицированию билиарного тракта и развитию воспалительного процесса в желчном пузыре. Вещества, возникающие при воспалительном процессе (белки, слизь, слущенный эпителий) являются матрицей, на которой формируется желчный камень. Во-вторых, существенная роль дисбиоза в нарушении ЭГЦ ЖК. Изменение соотношения конъюгированных и деконъюгированных ЖК способствует формированию литогенной желчи. В-третьих, ИБР приводит к эндотоксинемии, что оказывает повреждающее действие на метаболизм

ЖК в печени. Наконец, в определенной зависимости от микробиоты находится пищеварительная и всасывательная функции тонкой кишки, однако участие этого канала в холелитиазе требует дальнейшего исследования.

Вклад авторов

Н.А. Хохлачева: разработка концепции и дизайна статьи, ответственный за все аспекты работы

А.П. Лукашевич: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

Н.Н. Глазырина: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

Я.М. Вахрушев: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Т.С. Косарева: сбор, анализ и интерпретация данных

Contribution of Authors

N.A. Khokhlacheva: development of the concept and design of the article, the answer is for all aspects of work

A.P. Lukashovich: data collection, analysis and interpretation, justification and manuscript writing

N.N. Glazyrina: data collection, analysis and interpretation, justification and manuscript writing

Ya.M. Vakhrushev: verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication

T.S. Kosareva: data collection, analysis and interpretation

Список литературы/References:

- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В. и др. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. Архивъ внутренней медицины. 2014; (6): 48-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V. et al. The significance of the study of physical and chemical properties of bile in the early diagnosis of cholelithiasis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2014; (6): 48-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51 [In Russian].
- Ильченко А.А. 10 лет классификации ЖКБ (ЦНИИГ): основные итоги научно-практического применения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4:3-10. Ilchenko A.A. 10 years of gallstone disease classification (CENTRAL SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF GASTROENTEROLOGY): highlights of scientific and practical applications. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012; 4:3-10. [In Russian].
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска формирования, диагностика, лечебные подходы. Медицинский алфавит. 2017. Т 2; 19(36): 5-8. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhyonova E.V. Biliary sludge. Epidemiology, risk factors, formation, diagnosis, treatment approaches. Medicinskij alfavit. 2017. T 2; 19(36): 5-8. [In Russian].
- Лоранская И.Д., Вишневецкая В.В., Малахова Е.В. Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения. РМЖ. 2009; 4:246-249. Loranskaya I.D., Vishnevskaya V.V., Malakhova E.V. Biliary dysfunction — principles of diagnosis and treatment. RMJ. 2009; 4: 246-249. [In Russian].
- Вальшев А.В., Гильмутдинова В.Г., Фомичева С.В. и др. Факторы персистенции энтеробактерий фекальной флоры при дисбактериозе кишечника. Микробиология. 1996; 3: 96-98. Valishev A.V., Gilmudtinov V. G., Fomichev S.V. et al. The persistence factors of the enterobacteria in fecal flora in intestinal dysbiosis. Mikrobiologiya. 1996; 3: 96 — 98 [In Russian].
- Рукоосуева Т.В. Микробиологический аспект в патогенезе желчнокаменной болезни и её осложнений воспалительного характера. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск. 2011; 4(80) часть 2: 325-329. Rukosuyeva T.V. Microbiological aspects of gallstone disease and its inflammatory complications. Byulleten' VSNC SO RAMN. Irkutsk. 2011; 4(80) part 2: 325 — 329. [In Russian].
- Полунина Т.Е., Маев И.В., Рычкова И.В. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни селективными спазмолитиками. Медицинский совет. 2010; 9-10: 33-37. Polunina T.E., Mayev I.V., Rychkova I.V. Diagnosis and treatment of gall bladder disease with selective spasmolytics. Medicinskij covet. 2010; 9-10: 33-37. [In Russian].
- Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Кудря Е.В. и др. Сравнительный анализ чувствительности к желчи энтеробактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002; 3: 65-67. Gritsenko V.A., Brudastov J.A., Kudrya E.V. et al. Comparative analysis of sensitivity to bile enterobacteria. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2002; 3: 65-67. [In Russian].
- Джалашев Я.Х., Кочеровец В.И., Тарасов В.А. Клинико-микробиологическая диагностика неклостридиальной анаэробной инфекции при заболеваниях желчных путей и абсцессе печени. Вестник хирургии. 1986; 8:27-30. Galashev J.H., Kocharova V.I., Tarasov V.A. Clinical and microbiological diagnosis of nonclostridial anaerobic infection in diseases of the biliary tract and liver abscess. Vestnik hirurgii 1986; 8: 27-30. [In Russian].
- Зорькин А.А., Пономарев Н.И., Дрожжин Е.В. и др. Микробиологическое исследование желчи у больных с острым калькулезным холециститом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 2 (Прил. 1): 15. Zorkin A.A., Ponomarev N.I., Drozhzhin E.V. et al. Microbiological examination of bile in patients with acute calculous cholecystitis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2009; 2 (Suppl. 1): 15. [In Russian].
- Савицкая К.И., Мельникова Е.Ф., Воробьев А.А. и др. Микрофлора желчи больных хроническим панкреатитом. Журнал микробиологии. 2003; 1: 14-17. Savitskaya K.I., Melnikov E.F., Vorob'ev A.A. et al. In. Microflora of bile in patients with chronic pancreatitis. Zhurnal mikrobiologii. 2003; 1: 14-17. [In Russian].
- Гриценко Е.Б. Дисфункция сфинктера Одди. Газета ЖКТ. 2012; 2:4-5. Grishchenko E.B. The sphincter of Oddi dysfunction. Gazeta ZHKT.2012; 2:4-5. [In Russian].
- Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4:3-13. Ilchenko A.A. Bile acids in normal and pathology. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 4:3-13. [In Russian].
- Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Сучкова Е.В. и др. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения: монография. Ижевск. 2015; 148 с. Vakhrushev Ya.M., Gorbunov A.Iu., Suchkova E.V. et al. Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases. Monograph Izhevsk. 2015; 148 p. [In Russian].
- Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология желчи. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2011; 4-2(80): 341-346. Turumin Ya.L., Shanturov V.A., Turumina E.E. Physiology of bile. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. 2011; 4-2(80): 341-346. [In Russian].
- Циммерман Я.С. Современные представления о механизмах камнеобразования в желчном пузыре и место билиарного сладжа в этом процессе. Клиническая медицина. 2010; 5: 13-19. Zimmerman Y.S. Modern ideas about the mechanisms of stone formation in the gallbladder and the place of biliary sludge in this process. Klinicheskaya medicina. 2010; 5: 13-19. [In Russian].

17. Сазонова И.И. Нарушение энтерогапатической циркуляции желчных кислот в патогенезе холестеринового камнеобразования. Москва. 2004; 27 с.
Sazonova I.I. Violation of enterohepatic circulation of bile acids in the pathogenesis of cholesterol stone formation. Moscow. 2004; 27 p. [In Russian].
18. Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 125–129.
Maev I.V., Ivashkina I.Yu., Kucheryavyi Yu.A., et al. Diagnosis and treatment of the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;3:125–129. [In Russian].
19. Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клинические проявления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 5: 99–108.
Ilchenko A. A., Mechetina T. A. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine: etiology, pathogenesis, clinical manifestations. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2009; 5: 99–108. [In Russian].
20. Мишушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 1: 99–104.
Minushkin O.N., Kruchinina M.A. The syndrome of excessive bacterial growth in patients with diverticular colon disease. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2014; 1: 99–104. [In Russian].
21. Чихачева Е.А., Тетерина Л., Селиверстов П. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени. *Врач*. 2012; 7: 34–39.
Chikhacheva E., Teterina L., Seliverstov P. et al. Enteric microbiocenotic abnormalities in patients with chronic liver diseases. *Vrach*. 2012; 7: 34–39. [In Russian].
22. Маевская Е.А., Черемушкин С.В., Кривобородова Н.А. и др. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 29–40.
Maevskaya Ye.A., Cheremushkin S.V., Krivoborodova N.A. et al. Small-intestinal bacterial overgrowth syndrome: from recent scientific data to everyday practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013; 5: 29–40. [In Russian].
23. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. Москва, МИА. 2011; 880 с. ISBN: 978-5-9986-0050-0
Ilchenko A. A. «Diseases of the gall bladder and biliary tract» a guide for doctors. Moscow, MIA. 2011; 880 p. ISBN: 978-5-9986-0050-0 [In Russian].
24. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю. и др. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогапатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. *Вестник РАМН*. 2017; 72(2):105–11. DOI: 10.15690/vramn807.
Vakhrushev Y.M., Lukashevich A.P., Gorbunov A.Yu. et al. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2017; 72(2):105-11. DOI: 10.15690/vramn807 [In Russian].
25. Гриневиц В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017; 1(2): 87–91.
Grinevich V.B., Sas E.I. Physiological effects of bile acids. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2017; 1(2): 87–91. [In Russian].
26. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Пенкина И.А. и др. Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Терапевтический Архив*. 2019; 2(91): 48–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105.
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Penkina I.A. et al. Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 2(91): 48–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105. [In Russian].
27. Кошурникова А.С. Роль микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта в генезе гормонально-метаболических расстройств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 125(1): 91–94.
Koshurnikova A.S. Status of the microbial landscape of the upper gastrointestinal tract and its role in the formation of metabolic disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; 125(1): 91–94. [In Russian].
28. Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. *Медицинский альманах*. 2015; 1: 46–50.
Martynov V.L., Khayrdinov A.Kh., Kazarina N.V. Insufficiency of Bauhin's valve as the reason for small bowel bacterial overgrowth syndrome. *Meditsinskii al'manakh*. 2015; 1: 46–50 [In Russian].
29. Щербинина М.Б., Гладун В.Н., Фещенко С.И. и др. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и микробной контаминации кишечника при холелитиазе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; (4): 11–15.
Shcherbinina M.B., Gladun V.N., Feshchenko S.I. et al. Interrelation of morphological changes of a mucous membrane of a duodenum and bowel microflora contents at cholelithiasis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011; (4): 11–15. [In Russian].
30. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В. и др. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 135(11): 31–34.
Zvenigorodskaya L.A., Petrakov A.V., Nilova T.V. et al. The role of bile acids in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes type2. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; (11): 31–34. [In Russian].
31. Чернин В.В. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. Новые аспекты. Тверь: Триада. 2013; 232 с.
Chernin V.V. Symbiotic digestion of man. *Physiology. Clinic, diagnosis and treatment of its disorders. New aspects. Tver': Triada*. 2013; 232 p. [In Russian].
32. Conradas V.M., Jorens P.J., De Clerck L.S. et al. Selectiv intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Europ. J. Heart. Fail*. 2004; 6(4):483–491. doi: org/10.1016/j.ejheart.2003.12.004.
33. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Прянишникова А.С. и др. Патогенетическое лечение желчнокаменной болезни. *Фарматека* 2011; 12: 80–86.
Agafonova N.A., Yakovenko E.P., Pryanishnikova A.S. et al. Pathogenetic treatment of cholelithiasis. *Pharmateca*. 2011; 12: 80–86 [In Russian].
34. Hakansson A., Molin G. Gut Microbiota and Inflammation. *Nutrients*. 2011; 3(6): 637–682. doi: 10.3390/nu3060637.
35. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г. и др. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки. *Врач*. 2009; (10): 27–31.
Seliverstov P.V., Radchenko V.G., Safronenkova I.G. et al. Liver-intestine relationships in colonic microflora dysbalance. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2009; (10): 27–31. [In Russian].
36. Bala L., Ghoshal U.C., Ghoshal U. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using 1H NMR spectroscopy. *Magn. Reson. Med*. 2006; 56(4): 738–744. DOI: 10.1002/mrm.21041
37. Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. Москва МИА, 2009; 875 с. ISBN: 5894817064
Parfenov A.I. Enterology. A guide for doctors. Moscow MIA. 2009; 875 p. ISBN: 5894817064 [In Russian].

**И.Т. Муркамилов*^{1,2}, И.С. Сабиров²,
В.В. Фомин³, Ж.А. Муркамилова²**

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

²— ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

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

ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**I.T. Murkamilov^{1,2}, I.S. Sabirov², V.V. Fomin³,
Zh.A. Murkamilova²**

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

²— Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

Резюме

Одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов гломерулопатии является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), который выявляется при нефробиопсии у 5-20% больных с нефротическим синдромом (НС) и у 15% взрослых больных с хроническим гломерулонефритом. ФСГС рецидивирует в трансплантированной почке у 30-50% больных. Среди взрослых больных ФСГС преобладают мужчины. Плохой прогноз ФСГС объясняется неоднородностью заболевания и усугубляется плохим ответом на лечение. По современным данным ФСГС характеризуется склерозом мезангиальной матрицы, гиалинозом, повреждением капилляров, увеличением пенистых клеток и их адгезией между гломерулярным пучком и капсулой Боумена. В 2004 году было предложено следующие гистологические варианты ФСГС: верхушечный, перихилярный, коллабирующий, клеточный и классический. Каждый гистологический вариант ФСГС различается по этиологии, ответу на лечение и по прогнозу. Клиническая диагностика первичного ФСГС должна базироваться на исключении вторичных причин заболевания. Очаговые склеротические изменения в клубочках могут быть вызваны разными факторами и встречаться при различных состояниях, в том числе, и при уже имеющейся патологии почек. По данным международных рекомендаций при терапии ФСГС следует ориентироваться на величину суточной протеинурии. Для больных с ФСГС без выраженной протеинурии рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). При ФСГС и НС наряду с иАПФ или БРА II используется иммуносупрессивная терапия. Взрослым больным глюкокортикоиды (ГК) назначаются ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг сутки, максимальная доза составляет 80 мг при ежедневном приеме и 120 мг при альтернирующем режиме. Резистентность к ГК констатируется при отсутствии эффекта через 16 недель. При наличии противопоказаний или непереносимости ГК используется ингибиторы кальцинейрина. Рекомендуемая начальная доза циклоспорина составляет 2мг/кг/сутки, принимается два раза в сутки с постепенным увеличением до 3,5-4 мг/кг/сутки. Длительность терапии при удовлетворительной переносимости циклоспорина составляет более шести месяцев. После достижения полной ремиссии дозу циклоспорина снижают постепенно по 0,5 мг/кг/сутки до минимально эффективной дозы (1,5-2 мг/кг/сутки) и проводят такую поддерживающую терапию в течение 1-2 лет. Возможен вариант терапии с использованием более низких доз ГК и циклоспорина, либо комбинация микофенолата мофетила с высокой дозой дексаметазона.

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, гломерулонефрит, нефротический синдром, иммуносупрессанты, моноклональные антитела

Конфликт интересов

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

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.01.2020 г.

Принята к публикации 21.01.2020 г.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. ФОКАЛЬНО-СЕКМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 38-46. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-38-46

Abstract

One of the most prognostically unfavorable variants of glomerulopathy is focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), which is detected by nephrobiopsy in 5-20% of patients with nephrotic syndrome (NS) and in 15% of adult patients with chronic glomerulonephritis. FSGS recurs in a transplanted kidney in 30-50% of patients. Among adult patients with FSGS, men predominate. A poor prognosis of FSGS is explained by the heterogeneity of the disease and is exacerbated by a poor response to treatment. According to current data, FSGS is characterized by sclerosis of the mesangial matrix, hyalinosis, damage to capillaries, an increase in foam cells and their adhesion between the glomerular bundle and the Bowman capsule. In 2004, the following histological variants of FSGS were proposed: apical, perichillary, collaborating, cellular and classical. Each histological variant of FSGS differs in etiology, response to treatment, and prognosis. The clinical diagnosis of primary FSGS should be based on the exclusion of secondary causes of the disease. Focal sclerotic changes in the glomeruli can be caused by various factors and occur in various conditions, including the existing kidney pathology. According to international recommendations for the treatment of FSGS, one should focus on the amount of daily proteinuria. For patients with FSGS without pronounced proteinuria, the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) is recommended. In FSGS and NS, immunosuppressive therapy is used along with ACE inhibitors or ARB II. For adult patients, glucocorticoids (HA) are prescribed daily in a single dose at a dose of 1 mg / kg per day, the maximum dose is 80 mg with a daily intake and 120 mg with an alternating regimen. Resistance to HA is detected in the absence of effect after 16 weeks. In the presence of contraindications or intolerance to HA, calcineurin inhibitors are used. The recommended initial dose of cyclosporine is 2 mg / kg / day, taken twice a day with a gradual increase to 3.5-4 mg / kg / day. The duration of therapy with satisfactory tolerance to cyclosporine is more than six months. After achieving complete remission, the dose of cyclosporin is gradually reduced by 0.5 mg / kg / day to the minimum effective dose (1.5-2 mg / kg / day) and such maintenance therapy is carried out for 1-2 years. A treatment option is possible using lower doses of HA and cyclosporine, or a combination of mycophenolate mofetil with a high dose of dexamethasone.

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, immunosuppressants, monoclonal antibodies

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.01.2020

Accepted for publication on 21.01.2020

For citation: Murkamirov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 38-46. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-38-46

БМК — базальная мембрана клубочков, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГК — глюкокортикоиды, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИК — ингибиторы кальцинейрина, НОФР — Научное общество нефрологов России, ПЗТ — почечная заместительная терапия, ПН — почечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз, ЦФП — циркулирующие факторы проницаемости

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании сложных молекулярных механизмов и путей, ответственных за поддержание здорового состояния подоцитов при структурной и функциональной целостности клубочкового фильтрационного барьера. Структурные нарушения подоцитов, изменения актинового цитоскелета, сглаживание ножек и слияние фильтрационных щелей приводят к развитию протеинурии, что характерно для большинства протеинурических форм гломерулопатии [1, 2]. Протеинурия, непосредственно повреждает эпителий канальцев, что в свою очередь стимулирует синтез вазоактивных молекул, таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), эндотелин-1 и остеоопонтин [3]. В основе развития нефросклероза лежит ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани. Изменения тубулоинтерстициального компонента нефрона является

важнейшим элементом прогрессирования хронической болезни почек. Вырабатываемые почечными канальцами в избыточных количествах вазоактивные молекулы, MCP-1 и эндотелин-1 секретируются через базальные отделы клеток в интерстиций, что приводит к развитию воспалительной реакции, которая при большинстве форм нефрита предшествует развитию нефросклероза [3, 5]. В структуре морфологических вариантов поражения клубочков особое место занимает фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), в основе которого лежит подоцитопатия [4, 5]. По современным данным ФСГС характеризуется склерозом мезангиальной матрицы, гиалинозом, повреждением капилляров, увеличением пенистых клеток и их адгезией между гломерулярным пучком и капсулой Боумена [6,7]. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества нефрологов России (НОФР) для ФСГС характерно

склерозирование отдельных сегментов (очагов) в части клубочков, причем остальные клубочки в начале заболевания не изменяются, т.е. повреждена только часть отдельного клубочка [5]. Считается, что ФСГС является наиболее распространенным типом поражения клубочков, приводящим к терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), которая требует почечной заместительной терапии (ПЗТ). Важно отметить, что проблема ФСГС заключается в том, что он рецидивирует в трансплантированной почке у 30-50% больных. ФСГС выявляется у 15% взрослых больных хроническим гломерулонефритом, при этом среди взрослых больных ФСГС преобладают мужчины. ФСГС — самая частая причина стероидрезистентного нефротического синдрома (НС) у детей [5]. Вместе с тем, в ранее проведенных аналитических исследованиях отмечено, что ФСГС самая частая причина НС и у взрослых [8]. В настоящее время ФСГС подразделяется на первичную (идиопатическую) и вторичную формы [5]. Причины первичной ФСГС показаны в таблице 1, причем в формировании вторичного ФСГС этиологическую роль играют множественные факторы.

Подоциты являются высокодифференцированными и специализированными клетками, имеющими сложную структуру. Подоциты обертываются во круг клубочковых капилляров и являются основным компонентом гломерулярного фильтрационного барьера. Как изложено выше, важнейшими моментами патогенеза ФСГС является структурно-функциональные изменения подоцитов [9, 10]. Этот факт подтверждается результатами экспериментальных исследований, где тяжесть повреждения подоцитов и степень подоцитопении тесно коррелирует с гистологической моделью повреждения [11]. Патогенетические механизмы ФСГС все еще полностью не установлены, тем не менее отмечено, что мутации генов (*ACTN4*, *INF2*, *COQ6*, *NPHS2*, *CD2AP*, *CD2AP*, *PDSS2*, *Glepp1*, *LMBX1*, *COL4A3/COL4A4*, *LAMB2*, *A3243G*) кодирующие состояние белков щелевой мембраны подоцитов, лежат в основе развития наследственных форм этого заболевания [12, 13]. У нескольких семей обнаружены и описаны разнообразные мутации генетических факторов при ФСГС [14]. В публикации А.А. Мельника (2019) была отчетлива изложена роль подоцитарной дисфункции в формировании протеинурии при ФСГС [8]. В частности отмечено, что утрата менее 20% подоцитов может компенсироваться резидентными клубочковыми эпителиальными клетками, которые мигрируют из ниши, прилегающей к капсуле Боумена в клубочек, и заменяют поврежденные подоциты при некрозе или апоптозе [8]. Еще в 1974 году R.J. Shalhoub предположил существование циркулирующего в крови «фактора проницаемости», продуцируемого Т-клетками и вызывающего дисфункцию подоцитов с последующим развитием протеинурии, а также воздействующей на базальную мембрану клубочков

Таблица 1. Факторы развития вторичного ФСГС
Table 1. Factors for the development of secondary focal segmental glomerulosclerosis

1	Генетически обусловленный/ Genetically conditioned
1.1.	Семейные мутации (<i>NPHS1</i> , <i>ACTN4</i> , <i>CD2AP</i> , <i>INF2</i> , <i>NPHS2</i> , <i>TRPC6</i> , <i>WT-1</i> , <i>LIMP2</i> , митохондриальные цитопатии и др.)/ Family mutations (<i>NPHS1</i> , <i>ACTN4</i> , <i>CD2AP</i> , <i>INF2</i> , <i>NPHS2</i> , <i>TRPC6</i> , <i>WT-1</i> , <i>LIMP2</i> , mitochondrial cytopathy, etc.)
1.2.	Спорадические мутации (<i>NPHS1</i> -нефрин, <i>NPHS2</i> -подоцин, <i>ACTN4</i> , <i>CD2AP</i> и др.)/ Sporadic mutations (<i>NPHS1</i> -nephrine, <i>NPHS2</i> -the podocin, <i>ACTN4</i> , <i>CD2AP</i> , etc.)
2	Ассоциированный с вирусами/ Associated with viruses
	ВИЧ, парвовирус В19, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна-Барра, вирус Коксаки и др./ HIV, Parvovirus B19, cytomegaloviruses, Epstein-Barr virus, Coxsackie virus, etc.
3	Вызванные лекарствами/ Caused by medication
	Героин, интерферон-α, адриамицин, доxorубин, литий, анаболические стероиды, такролимус, памидронат, валпроиевая кислота и др./ Heroin, Interferon -α, adriamycin, doxorubicin, lithium, anabolic steroids, tacrolimus, pamidronate, valproic acid etc.
4	Структурно-функциональные изменения клубочков/ Structural-functional changes of tangles
4.1.	При уменьшении массы почечной ткани (олигомеганефрония, односторонняя агенезия, дисплазия почечной ткани, кортикальный некроз, рефлюкс-нефропатия, нефрэктомия, хроническая трансплантационная нефропатия, низкий вес при рождении, поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов и др.)/ With a decrease in the mass of renal tissue (oligomeganephronia, unilateral agenesis, renal dysplasia, cortical necrosis, reflux-nephropathy, nephrectomy, chronic transplant nephropathy, low birth weight, late stage of any kidney disease with a decrease in the mass of active nephrons, etc.)
4.2.	При изначально нормальном числе нефронов (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, врожденные «синие» пороки сердца, серповидно-клеточная анемия и др.)/ With initially normal number of nephrons (arterial hypertension, diabetes, obesity, congenital «blue» heart defects, sickle cell anemia, etc.)
5	Злокачественные новообразования (лимфома и др.)/ Malignant tumors (lymphoma, etc.)
6	Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях/ Non-specific FSGS-like changes caused by kidney shrivelling in glomerular diseases
	Очаговый пролиферативный ГН, наследственный нефрит (синдром Альпорта), мембранозная нефропатия, тромботические микроангиопатии и др./ Focal proliferative GN, hereditary jade (Alport syndrome), membrane nephropathy, thrombotic microangiopathy, etc.

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГН — гломерулонефрит
Note: HIV is a human immunodeficiency virus; FSGS — focal-segmental glomerulosclerosis; GN — glomerulonephritis.

(БМК) или активированные мезангиальные клетки [15]. При ФСГС повреждение подоцитов происходит также при воздействии циркулирующих факторов проницаемости (ЦФП) или внешних повреждающих агентов. ЦФП — это группа белков, изменяющих проницаемость клубочка [15]. В качестве ЦФП рассматривают кардиотропин-подобный цитокин-1 (из семейства интерлейкина-6) и растворимый рецептор к урокиназе [5]. При ФСГС и других непролиферативных гломерулопатиях активность ЦФП зависит от баланса между продукцией этих факторов (в результате Т-клеточной дисрегуляции) и потерей с мочой их ингибиторов (предположительно липопротеинов высокой плотности). Мишенью ЦФП могут являться белки щелевидной диафрагмы подоцитов, участвующие в поддержании целостности структуры и селективности гломерулярного фильтра [5]. Так, при длительном и/или выраженном воздействии ЦФП активируются механизмы апоптоза, подоциты погибают, теряется их связь с БМК, затем они слущиваются в мочевое пространство, оголяя в этих местах участки БМК [5]. Как правило, в местах слущивания подоцитов с БМК происходит развитие очагов фиброза в гломерулах. В зонах сегментарного (очагового) склероза фильтрация меняет свое направление в сторону интерстиция, окружающего клубочек [5]. В итоге образуется глобальный склероз клубочков и интерстициальный фиброз [16]. В дальнейшем подоциты в ходе повреждения подвергаются трансдифференциации, приобретая свойства фибробластов, и участвуют в синтезе внеклеточного матрикса, ускоряя формирование очагов фиброза [2,5,17]. По данным D. Yu et al. (2005) подоциты могут обнаруживаться в моче у больных с протеинурическими формами гломерулопатии, отражая тяжесть повреждения клубочков [18]. Возможно, при первичной форме ФСГС на всех стадиях прогрессирования заболевания особую роль играют провоспалительные цитокины, источником выработки которых являются также и поврежденные подоциты. Обсуждая детали формирования вторичной формы ФСГС, следует отметить, что в повреждении подоцитов немаловажную роль играют гемодинамические механизмы: адаптивная внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация с увеличением объема клубочков, что ведет к повышению механической нагрузки на подоциты [19]. Гиперпродукция ангиотензина II и усиление синтеза трансформирующего ростового фактора бета-1 вызывают активацию апоптоза, реорганизацию цитоскелета и дедифференциацию подоцитов [5]. Как при первичной, так и при вторичной форме ФСГС если потеря подоцитов находится в диапазоне 20–40%, то появляются повреждения, характерные для ФСГС, тогда как, потеря более 40% подоцитов приводит к глобальному склерозу [5,8,20]. Тем не менее отмечено, что число подоцитов снижено при классическом варианте ФСГС и напротив, увеличено при коллабирующем и клеточном варианте заболевания [21].

В 2004 году было предложено пять гистологических вариантов ФСГС, которые полностью основываются на световой микроскопии [22]. Хотя данная классификация охватывает большую часть первичных и некоторых вторичных форм ФСГС [23], уместно будет отметить, что гистологические варианты ФСГС различаются по этиологии, ответу на лечение и по прогнозу [5, 8]. Как видно из таблицы 2, пятилетняя почечная выживаемость при верхушечном варианте ФСГС составляет 76%, а при классическом варианте трехлетняя почечная выживаемость равна 65% [5, 8]. Редкость спонтанных ремиссий при первичной форме ФСГС обосновывает необходимость достижения медикаментозной ремиссии, хотя возможны и спонтанные ремиссии при верхушечном варианте ФСГС или при невыраженной протеинурии [5]. Есть сведения о том, что перихилярный вариант ФСГС нередко выявляется у лиц с ожирением, а также при уменьшении доли функционирующих нефронов и гиперфильтрации [24]. Клинически перихилярный вариант проявляется чаще всего неполным НС [20]. При нефробиопсии перихилярный вариант ФСГС требует предварительного исключения клеточного, верхушечного и коллапсирующего варианта [23]. По данным ряда авторов, одной из редких форм (до 5%) первичного ФСГС является клеточный вариант [25]. Диагноз клеточного варианта ставится только тогда, когда исключены верхушечный и коллапсирующий варианты ФСГС [23]. При множественном повреждении клубочков, процесс приобретает сходство с пролиферативным гломерулонефритом [26]. Гистологически клеточный вариант ФСГС характеризуется слиянием отростков подоцитов и клинически проявляется нефротической протеинурией [23].

Впервые коллапсирующая гломерулопатия была описана М.А. Weiss и соавторами в 1986 году, при изучении клинико-морфологического комплекса тяжелого НС и быстро прогрессирующей ПН у больных негроидной расы [27]. Эти же исследователи сообщают об обнаружении ФСГС у некоторых больных с вирусными инфекциями, парвовируса В19, а также у пожилых лиц. Гломерулярный коллапс сопровождается выраженной гипертрофией и гиперплазией подоцитов [23]. Важной составляющей этого гистологического подтипа является тубулоинтерстициальное повреждение, развитие которого обычно положительно коррелирует со степенью гломерулярного склероза. По данным отдельных авторов, понятие коллапсирующего варианта ФСГС применяют в случаях когда в клубочках демонстрируется сегментарная или тотальная облитерация просвета капилляров, сморщивание и коллапс БМК, причем эти изменения ассоциированы с гипертрофией и гиперплазией подоцитов [28, 29]. Стоит отметить, что при гистологическом исследовании в коллапсировавших дольках выявляется сморщивание и незначительное утолщение БМК, а подлежащие подоциты характе-

Таблица 2. Морфологическая классификация ФСГС [5]
Table 2. Morphological classification of FSGS [5]

Вариант/ Option	Частота встречаемости/ Frequency of occurrence	Характеристика/ Characteristic
Верхушечный/ Characteristic	17%	В большинстве случаев выраженная протеинурия, НС, положительный ответ на ГК терапию. Полные ремиссии НС отмечаются у 50% больных. Прогноз благоприятный, пятилетняя почечная выживаемость 76% In most cases, expressed proteinuria, NS, a positive response to GC therapy. Complete remissions of the NS are noted in 50% of patients. The prognosis is favorable, five-year renal survival is 76%
Перихиллярный/ Perihilar	26%	Редко развивается НС, в основном выявляется АГ Rarely developed NS, mostly detected AG
Коллабирующий/ Collaborating	11%	Свойственна высокая протеинурия, тяжелый НС, быстрое снижение почечной функции. Положительный ответ на ГК наблюдается только у 25% больных It is characterized by high proteinuria, heavy NS, rapid decline in renal function. Only 25% of patients have a positive response to the GC
Клеточный вариант/ Cellular version	3%	По ответу на терапию и скорости прогрессирования ХБП занимает промежуточное положение между tip-lesion и коллабирующей нефропатией Responding to therapy and the rate of progression of CKD occupies an intermediate position between tip-lesion and collaborating nephropathy
Классический/ Classic	42%	У 67% больных развивается НС, у 80% — АГ, полные ремиссии достигаются у 13% больных. Прогноз благоприятный, трехлетняя почечная выживаемость 65% 67% of patients develop NS, у 80% — AG, complete remission is achieved in 13% of patients. The prognosis is favorable, three-year renal survival is 65%

Примечание: ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГК — глюкокортикоиды; НС — нефротический синдром; ХБП — хроническая болезнь почек; АГ — артериальная гипертензия

Note: FSGS — focal segmental glomerulosclerosis; GK — glucocorticoids; NS — nephrotic syndrome; CKD — chronic kidney disease; AG is hypertension

ризуются заметной гипертрофией и выраженным слиянием их отростков. Кроме того, при ФСГС из-за нарушения целостности актинового цитоскелета выявляются клетки с пустой цитоплазмой. В интактных капиллярах также отмечается выраженное слияние отростков подоцитов. В других исследованиях было отмечено, что коллапсирующий вариант ФСГС редко выявляется среди жителей европейской популяции, тогда как, у афроамериканцев частота встречаемости коллапсирующего варианта ФСГС довольно высока [23, 30].

Диагностика ФСГС

ФСГС представляет собой целую группу патологических состояний, объединенных не конкретным этиологическим фактором, а характером гистологических изменений. Клиническая диагностика первичного ФСГС должна базироваться на исключении вторичных причин заболевания. Сегментарные (очаговые) склеротические изменения в клубочках могут быть вызваны различными факторами и встречаться при различных состояниях, в том числе при уже имеющейся патологии почек. В частности, при полудунном гломерулонефрите, иммуноглобулин-А нефропатии, синдроме Альпорта и др. Этот факт отражает конечную точку в гистопатологической эволюции различных биологических процессов. Поэтому очень важно исключить вторичность характера развития ФСГС [5].

Лекарственная терапия ФСГС

Целью фармакологической терапии ФСГС является достижения полной или частичной ремиссии, следовательно, удлинения додиализного периода заболевания. Согласно рекомендациям НОНР при терапии ФСГС следует ориентироваться на величину суточной протеинурии [5].

При ФСГС без выраженной протеинурии (суточная протеинурия ниже 500 мг) рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Возможно назначение статинов, либо продолжение терапии статинами (если ранее они назначались) [5]. Антипротеинурический эффект иАПФ/БРА II, как блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) объясняется уменьшением апоптоза и гипертрофии, торможением перестройки актинового цитоскелета подоцита, сохранением экспрессии нефрина, уменьшением синтеза α -3 цепи коллагена IV типа, снижением проницаемости эндотелия и уменьшением синтеза внеклеточного матрикса [31, 32].

При ФСГС с выраженной протеинурией или НС показано назначение препаратов блокирующих РААС (при отсутствии противопоказаний к иАПФ или БРА II). Если при величине суточной протеинурии свыше 3,5 г или в результате максимальной консервативной терапии не удастся ее снизить, следует начинать иммуносупрессивную терапию [5]. В качестве начальной терапии рекомендуется назначать высоко-

кие дозы не менее 4-х недель. Если наблюдается тенденция к снижению величины суточной экскреции белка с мочой — продолжать ГК в высоких дозах при удовлетворительной их переносимости максимально до 16 недель или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель [5]. Предпочтительнее отдается ГК короткого действия — преднизолону. ГК стабилизируют клеточные мембраны, уменьшают проницаемость капилляров, тормозят миграцию моноцитов, нейтрофилов, макрофагов в очаг воспаления и их фагоцитарную активность, а также восстанавливают заряд селективности подоцитов. Длительный прием ГК сопровождается торможением процесса апоптоза, повышением стабильности актинового цитоскелета и уменьшением сглаживания ножек подоцитов [5]. Взрослым больным преднизолон назначается ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг/сут) [5, 33]. Стоит отметить, что рефрактерность к ГК констатируется при отсутствии снижения протеинурии через 16 недель (4 мес). В случаях полной и неполной ремиссии поддерживающая терапия ГК продолжается около 24 месяцев, при необходимости она может быть продлена до 5 лет [5]. Больные с ФСГС считаются стероидзависимыми, если они имели два эпизода рецидива на протяжении двух недель после завершения ГК терапии [5]. Развитие временной резистентности к ГК при рецидивах НС часто обусловлено наслоением вирусной, бактериальной, микотической инфекции, требующей целенаправленной терапии [34]. В таких случаях показано обследование с целью выявления активных инфекций и иммунодефицитного состояния [35]. У больных с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз ГК (язвенное поражение слизистой желудка, стероидный остеопороз, неконтролируемая гипергликемия, психозы, катаракта, гирсутизм и др.) предлагается в качестве препаратов первой линии использовать ингибиторы кальцинейрина (ИК) [5, 33]. По рекомендации НОНР начальная доза циклоспорина составляет 2мг/кг/сутки в два приема с 12-часовым перерывом. Суточная дозировка постепенно увеличивается до 3,5-4 мг/кг/сут на протяжении более шести месяцев. Важно отметить, что суточная доза циклоспорина не должна превышать 5 мг/кг. При терапии циклоспорином необходимо контролировать показатели гемодинамики (при длительном приеме), активности печеночных трансаминаз и концентрацию креатинина в сыворотке крови. После достижения полной ремиссии дозу циклоспорина снижают постепенно по 0,5 мг/кг/сутки до минимально эффективной дозы (1,5-2 мг/кг/сутки) и проводят такую поддерживающую терапию в течение 1-2 лет [5].

Проникнув в клетку, циклоспорин связывается с белком циклофилином, затем образующиеся комплексы конкурентно ингибируют фосфатазную активность кальцинейрина, что, в свою очередь, подавляет

дефосфорилирование и транслокацию в ядро нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов [36]. Это сопровождается подавлением транскрипции генов провоспалительных цитокинов и нарушает пролиферацию и дифференциацию Т-лимфоцитов [36]. Терапия циклоспорином обеспечивает ремиссию ФСГС у значительной части больных [5, 8, 37, 38]. Большинство этих больных, как правило, стероид-резистентны, у стероид-чувствительных больных ответ на терапию ИК лучше. Согласно рекомендациям, ИК (циклоспорин А) назначается при сохранении суточной протеинурии более 3 г, несмотря на терапию ГК, а также в случаях, когда взрослые больные не достигли хотя бы частичной ремиссии после 8 недель ежедневного приема преднизолона [5]. Имеются единичные наблюдения, где у больных ФСГС резистентных к ГК назначение ИК уменьшало рецидив заболевания до 60-80%, [39, 40]. Необходимо помнить, что KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) для инициального лечения ФСГС рекомендует ГК и иммуносупрессивную терапию только при первичной форме ФСГС [41]. Молекулярные исследования последних лет позволили лучше понять нефропротективный потенциал ИК. Циклоспорин оказывает воздействие на подоциты не связанное с Т- и В-клетками [42]. В частности, ИК — циклоспорин ингибирует кальцинейрин-опосредованное дефосфорилирование синаптоподина (защищает его от гидролиза) и, таким образом, стабилизирует актиновый цитоскелет подоцитов [43]. Накопленные результаты многочисленных клинических исследований показали, что назначение циклоспорина больным с ФСГС в настоящее время считается вполне оправданным [44, 45]. При достижении частичной или полной ремиссии предлагается продолжить лечение ИК (циклоспорин) как минимум в течение 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы [5, 45]. Применение циклоспорина возможно как в виде монотерапии (при наличии противопоказаний к ГК), так и в сочетании с ГК (малых дозах). Если у отдельных лиц при применении циклоспорина в течение шести месяцев ответа на терапию не наблюдается, то должен рассматриваться вопрос о замене циклоспорина другим препаратом [5]. В частности, у больных резистентных к ГК и непереносимостью циклоспорина предлагается комбинация микофенолата мофетила с высокой дозой дексаметазона или лечение изолированно микофенолата мофетиллом [5]. Имеются сообщения о целесообразности перевода больных с лечения ИК (циклоспорином) в случае развития нефротоксичности на мофетила микофенолат, что сопровождается улучшением показателей почечных функций [46]. По данным М.С. Игнатовой и соавт. (2017) при НС возможно наслоение мофетила микофенолата на циклоспорин, что, по-видимому, может усиливать действие обоих препаратов, а также уменьшить нефротоксический эффект ИК [13]. Касаюсь патогенетической терапии первичной ФСГС, необходимо указать на возможности использования цитостатиков. Если

у больных ФСГС отмечалась резистентность к ГК, применение циклофосфида является потенциальным вариантом лечения [5, 8]. Препарат может быть назначен в дозе 500 мг/м². Возможность использования азатиоприна при первичной форме ФСГС не рассматривается, так как он обладает большим числом нежелательных эффектов. Хотя до 2000 года альтернативой циклоспорину считались алкилирующие препараты (циклофосфамид и хлорбутин), вызывающие у больных ФСГС (30% стероидрезистентных и 70% стероидозависимых) длительную стойкую ремиссию. Необходимо помнить, что больные с ФСГС, как и мембранозной нефропатией, входят в группу риска системных тромбоэмболических осложнений [5]. В связи с чем целесообразно использование малых доз антикоагулянтов (ривароксабана или варфарина), особенно при выраженной протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии, приеме больших доз ГК и петлевых диуретиков.

Дискутабельным вопросом в лечении ФСГС является применение ритуксимаба, представляющего собой комплекс химерных моноклональных антител, действующих избирательно на поверхностный антиген В-лимфоцитов CD20. Кроме того, ритуксимаб имеет прямое защитное действие на подоциты [47]. Ритуксимаб вводят в виде 2 или 4 инъекций в дозе 375 мг/м² в неделю или раз в две недели. В исследовании Т. Nakagawa и соавт. (2016) показано, что при применении ритуксимаба у трех больных со стероидрезистентным НС получили полную ремиссию: у двух больных после одного курса; у одного — после двух курсов терапии [48]. В другом исследовании была показана эффективность терапии ритуксимабом в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и иммуносупрессантами у восьми из десяти больных со стероидрезистентным НС: с достижением полной длительной ремиссии у семи пациентов, частичной ремиссии — у одного [49]. В этом исследовании у двух пациентов эффект от терапии получен не был, и развилась терминальная стадия хронической ПН [49]. В проспективном исследовании C.S. Wang и соавт. (2017) было использовано гуманизированное анти-CD20 моноклональное антитело — офатумамаб — у пяти больных с стероидрезистентным НС [50]. Было установлено, что офатумамаб показал свою эффективность у четырех больных, а у одного пациента не удалось завершить лечение из-за реакций развившихся во время инфузии препарата [50]. Возможность достижения и удержание ремиссии НС при применении офатумамаба получено в ходе рандомизированного контролируемого исследования, где офатумамаб сравнивался с ритуксимабом [51, 52]. Следует отметить, что применение ритуксимаба при первичной форме ФСГС является дополнительным методом терапии, а его вопрос соотношения «риск-польза» в клинической нефрологии все еще остается открытым, хотя практический опыт лечения ритуксимабом при мембранозной нефропатии накапли-

вается. Ряд исследователей сообщает об эффективности применения плазмафереза для удаления антигенов, иммунных комплексов, цитокинов, фибриногена и других биологически активных веществ [13]. Тем самым улучшается функция макрофагально-фагоцитарной системы, реологические свойства крови, также повышается чувствительность к иммуносупрессивной терапии. Обычно применяется не более 3–4 сеансов плазмафереза с интервалами 1–2 дня с общим объемом удаленной плазмы — 1 объем циркулирующей плазмы с заменой объема выведенной плазмы 10 — 20% альбумином и реополиглобулином [13]. Подытоживая представленные данные, хочется отметить, что в ближайшем будущем в арсенале нефрологов-клиницистов появится возможность применения при ФСГС таких препаратов, как мизорин, адалимумаб, фрезолумаб и др. [8, 13].

Заключение

Несмотря на достигнутые определенные успехи в диагностике и лечении ФСГС, прогноз при этой форме гломерулопатии остается неблагоприятным. ФСГС является исходом многих патологических процессов в клубочке. В рутинной клинической практике нефрологов лечение ФСГС создает определенные трудности, а терапия вторичных форм заболевания любого происхождения требует установления характера морфологических изменений почек, хотя на основании только морфологической формы не всегда возможно установить первичность или вторичность ФСГС. Исследования генетических маркеров у пациентов с ФСГС в реальной клинической практике является невозможным. Более подробный анализ структурно-функциональных состояний подоцитов и результаты контролируемых проспективных исследований в ближайшем будущем повлияют на исходы ФСГС.

Вклад авторов:

И.Т. Муркамилов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов

И.С. Сабиров (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): разработка концепции и дизайна

В.В. Фомин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): разработка концепции и дизайна

Ж.А. Муркамилова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор и анализ первичных клинических данных

Author Contribution:

I.T. Murkamilov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions

I.S. Sabirov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): concept and design development

V.V. Fomin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): concept and design development

Zh.A. Murkamilova — (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection and analysis of primary clinical data

Список литературы / References:

- Saleem M.A. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 750–765. DOI:10.1038/s41581-019-0217-5
- Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.В. и др. Мочевые биомаркеры повреждения подоцитов: значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив.* 2015; 6(87): 34–39. DOI: 10.17116/terarkh201587634-39
Chebotareva N.V., Bobkova I.N., Neprintseva N.V. et al. Urinary biomarkers for podocyte injury: Significance for evaluating the course and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Therapeutic Archive.* 2015;6(87):34–39. DOI: 10.17116/terarkh201587634-39 [in Russian]
- Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология.* 2010; 14(4): 9–22. DOI:https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-4-9-22
Smirnov A.V. Glomerulopathy treatment by cyclosporine: the right approach with the wrong rationale. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2010; 14(4): 9–22. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-4-9-22 [in Russian]
- Beaudreuil S., Lorenzo H.K., Elias M. et al. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10: 97–107. Published 2017 May 10. DOI:10.2147/IJNRD.S126844
- Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фокально-сегментарного гломерулосклероза. *Нефрология.* 2015; 19(1): 78–85. DOI:https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-1-56-61
Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Tsygin A.N. et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2015; 19(1): 78–85. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-1-56-61 [in Russian]
- Chashmnam S., Kalantari S., Nafar M., & Boroumandnia N. The Metabolomics Signature Associated with Responsiveness to Steroid Therapy in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Pilot Study. *Revista de Investigación Clínica.* 2019; 71: 2: 106–115. DOI:10.24875/RIC.18002668
- Li M., Alfieri C.M., Morello W. et al. Assessment of increased glomerular permeability associated with recurrent focal segmental glomerulosclerosis using an in vitro model of the glomerular filtration barrier. *Journal of Nephrology.* 2019; 1–9. DOI:10.1007/s40620-019-00683-2
- Мельник А.А. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: генетический анализ и целевая терапия. *Почки.* 2018; 7(1): 35–49. DOI:10.22141/2307-1257.7.1.2018.122218.
Melnik A.A. Focal segmental glomerulosclerosis: genetic analysis and targeted therapy. *По́чки.* 2018; 7(1): 35–49. DOI:10.22141/2307-1257.7.1.2018.122218. [in Russian]
- Feng D., DuMontier C., Pollak M.R. Mechanical challenges and cytoskeletal impairments in focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2018; 314: 5: F921–F925. DOI:https://doi.org/10.1152/ajprenal.00641.2017
- Lu C.C., Wang G.H., Lu J. et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies.* Springer, Singapore. 2019; 195–232. DOI:https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_10
- Wharram B.L., Goyal M., Wiggins J.E. et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(10): 2941–52. DOI:10.1681/ASN.2005010055
- Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet.* 2010; 10: 375(9722): 1287–1295. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60236-X
- Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62:(6): 29–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44
Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62:(6): 29–44. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44 [in Russian]
- Sánchez de la Nieta M.D., Arias L.F., de la Torre M. et al. Familial focal and segmentary hyalinosis. *Nefrologia.* 2003;23(2):172–6. PMID: 12778884. [in Spanish]
- Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet.* 1974; 304: 7880: 556–560. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91880-7
- Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З., Сарвилина И.В. и др. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология.* 2017; 21(5): 22–27. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24
Batiushin M.M., Gadaborsheva H.Z., Sarvilina I.V. et al. The relationship of MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2017; 21(5): 22–27. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24 [in Russian]
- Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и др. Оценка дисфункции подоцитов по степени нефринурии при протеинурических формах хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив.* 2011; 6(83): 18–23
Chebotareva N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. et al. Estimation of podocyte dysfunction by nephrinuria severity in proteinuric forms of chronic glomerulonephritis. *Therapeutic Archive.* 2011; 6(83): 18–23. [in Russian]
- Yu D., Petermann A., Kunter U. et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005; 16: 6: 1733–1741. DOI:10.1681/ASN.2005020159
- Löwik M.M., Groenen P.J., Levtschenko E.N. et al. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis — a review. *European journal of pediatrics.* 2009; 168: 11: 1291. DOI:https://doi.org/10.1007/s00431-009-1017-x
- D'Agati V.D., Kaskel F.J., Falk R.J. Focal segmental glomerulosclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2011; 365: 25:2398–2411. DOI: 10.1056/NEJMra1106556
- Shankland S.J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney international.* 2006; 69: 12:2131–2147. DOI:https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000410
- D'Agati V., Fogo A., Bruijn J., Jennette J.C. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(2): 368–382. PMID: 14750104. DOI:10.1053/ajkd.2003.10.024
- Самусева Е.С. Первичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС): проблемы патоморфологической диагностики. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2011; 2(30): 52–60
Samuseva J.S. Primery focal segmental glomerulosclerosis (FSGS): problems of pathomorphological diagnostics. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2011; 2(30): 52–60

24. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic *Kidney Int.* 2001; 59: 4: 1498–1509. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x>
25. Stokes M.B., Valeri A.M., Markowitz G.S., & D'Agati V.D. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. *Kidney international.* 2006; 70: 10: 1783–1792. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001903>
26. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international.* 1994; 46: 4: 1223–1241. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1994.388>
27. Weiss M.A., Daquiao E., Margolin E.G., Pollak V.E. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular «collapse»: A new clinicopathologic entity? *American Journal of Kidney Diseases.* 1986; 7: 1: 20–28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(86\)80052-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(86)80052-X)
28. Fogo A.B., Lusco M.A., Najafian B., Alpers C.E. *AJKD Atlas of Renal Pathology: focal segmental glomerulosclerosis.* American Journal of Kidney Diseases. 2015; 66: 2: e1–e2. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.04.007>
29. Nili F., Saboori F., Jahanzad I., Mehrazma M. Electron microscopic findings suggestive of focal and segmental glomerulosclerosis in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Ultrastructural pathology.* 2019; 43: 1: 6–12. DOI: <https://doi.org/10.1080/01913123.2019.1584258>
30. Thomas D.B., Franceschini N., Hogan S.L. et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney international.* 2006; 69: 5: 920–926. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000160>
31. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney international.* 2004; 65: 6: 2309–2320. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x>
32. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of internal medicine.* 2008; 148: 1: 30–48. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190>
33. Samuel S., Bitzan M., Zappitelli M. et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014; 63: 3: 354–362
34. Ныrkova П.А., Савенкова Н.Д. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология.* 2015; 19(1): 30–40
Nyrkova P.A., Savenkova N.D. Studies of cytostatic therapy efficiency for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2015; 19(1): 30–40 [in Russian]
35. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра. С-Пб., Эскулап. 1999; 256 с.
Savenkova N.D., Papayan A.V. Nefroticheskij sindrom v praktike pediatria. S-Pb., Jeskulap. 1999; 256 p. [in Russian]
36. Macian F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(6): 472–484. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1632>
37. Козловская Л.В. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспорина. *Клиническая нефрология.* 2010; 3: 56–61
Kozlovskaya L.V. Chronic glomerulonephritis: arguments for cyclosporine use. *Clinical nephrology.* 2010; 3: 56–61 [in Russian]
38. Козловская Л.В. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: фокус на циклоспорин. *Клиническая нефрология.* 2010; 5: 23–28
Kozlovskaya L.V. Focal segmental glomerulosclerosis: focus on cyclosporine *Clinical nephrology.* 2010; 5: 23–28 [in Russian]
39. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999; 56(6): 2220–2226. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x>
40. Niaudet P., Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5(4): 1049–1056. PMID: 7849244
41. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Kidney Int Suppl.* (2011); 2012 Jun; 2(2): 181–185. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.19>
42. Shen X., Jiang H., Ying M. et al. Calcineurin inhibitors cyclosporin A and tacrolimus protect against podocyte injury induced by puromycin aminonucleoside in rodent models. *Scientific reports.* 2016; 6: 32087. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep32087>
43. Klaassen I., Özgören B., Sadowski C.E. et al. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. *Pediatric nephrology.* 2015; 30: 9: 1477–1483. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3109-3>
44. Giglio S., Provenzano A., Mazzinghi B. et al. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015; 26: 1: 230–236. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111155>
45. Fu Y.F., Liu G.L. Mycophenolate Mofetil Therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol.* 2001; 55(4): 318–321. PMID: 11334319
46. Uliniski T., Ranchin B., Said M-H. Switch from cyclosporine A (CyA) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and CyA-induced nephrotoxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003; 18(Suppl 4): 261
47. Gulati S., Pokhariyal S., Sharma R.K. et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(10): 2013–2017. PMID: 11572890
48. Nakagawa T., Shiratori A., Kawaba Y. et al. Efficacy of rituximab therapy against intractable steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatrics International.* 2016; 58: 10: 1003–1008. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12948>
49. Kamei K., Okada M., Sato M. et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(7): 1181–1187. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2765-z>
50. Wang C.S., Liverman R.S., Garro R. et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(5): 835–841. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3621-8>
51. Ravani P., Bonanni A., Ghiggeri G.M. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open.* 2017; 7: e013319. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013319>
52. Solomon S., Zolotnitskaya A., Del Rio M. Ofatumumab in post-transplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in a child. *Pediatric transplantation.* 2019; C. e13413. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.13413>

**А.Л. Гудим*¹, Л.Б. Постникова¹, В.А. Костров¹,
А.А. Миронов², Н.И. Кубышева³**

¹ — ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород, Россия

² — ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

³ — ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

A. L. Gudim*¹, L. B. Postnikova¹, V. A. Kostrov¹, A. A. Mironov², N. I. Kubysheva³

¹ — City Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod, Russia

² — National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³ — Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

QUALITY OF LIFE AND PHYSICAL WORKING CAPACITY IN PULMONARY SARCOIDOSIS

Резюме

Цель: изучить качество жизни (КЖ) и физическую работоспособность (ФР) у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД). **Материалы и методы.** Обследовано 80 пациентов с СОД в возрасте 35 (39; 45) лет (мужчины — 43 (53,8%); женщины — 37 (46,3%)) с длительностью заболевания 3 (2; 4) года. Гистологически саркоидоз подтвержден в 75% случаев. КЖ оценивали с помощью опросника SF-36. Всем больным проведено общеклиническое обследование, компьютерная томография органов грудной клетки, спирометрия и кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ). ФР определяли по величине пикового потребления кислорода (VO_2 peak) по результатам КПНТ. **Результаты.** Снижение КЖ по уровню психологического и физического компонентов здоровья наблюдалось у 29 (36,3%) пациентов. Наиболее значимое снижение КЖ отмечено за счет шкал «общее состояние здоровья» — 67 (47; 77) баллов, «психологическое здоровье» — 72 (54; 84) балла и «жизнеспособность» — 72,5 (50; 82,5) балла. В группе пациентов с низким уровнем КЖ преобладали женщины ($p=0,008$) старше 40 лет ($p=0,044$) с наличием клинически значимых проявлений ($p=0,012$) и сопутствующими заболеваниями ($p=0,049$). Пациенты с высоким и низким уровнем КЖ не имели различий по рентгенологическим стадиям СОД, лабораторным показателям и параметрам спирометрии. Независимыми факторами, ассоциированными с низким уровнем КЖ выступали женский пол (ОШ 3,26, 95% ДИ 1,15-9,23; $p=0,026$) и наличие клинических проявлений саркоидоза (ОШ 3,63, 95% ДИ 1,06-15,47; $p=0,041$). С помощью нагрузочного тестирования установлено, что самый низкий показатель физического ($p=0,037$) и психологического компонентов здоровья ($p=0,033$) соответствовал детренированным пациентам. **Заключение.** Факторами, снижающими КЖ больных с саркоидозом, явились женский пол и клинически значимое течение заболевания. Дополнительно у пациентов с низким уровнем КЖ следует использовать КПНТ для определения ФР и механизмов ее снижения. Такой диагностический алгоритм может оптимизировать выбор терапии больных с саркоидозом.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, качество жизни, физическая нагрузка, кардиопульмональное нагрузочное тестирование

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.10.2019 г.

Принята к публикации 25.12.2019 г.

Для цитирования: Гудим А.Л., Постникова Л.Б., Костров В.А. и др. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 47-56. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-47-56

*Контакты: Андрей Леонидович Гудим, e-mail: andr6665@mail.ru

*Contacts: Andrei L. Gudim, e-mail: andr6665@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7133>

Abstract

Objective To study the quality of life (QOL) and physical working capacity (PWC) in patients with pulmonary sarcoidosis. **Materials and methods.** Eighty patients with pulmonary sarcoidosis were examined (mean age 35 (39; 45) years), including 43 men (53.8 %) and 37 women (46.3 %). The duration of sarcoidosis was 3 (2; 4) years. Seventy-five percent of patients had pathologically proven sarcoidosis. All patients completed the SF-36 questionnaire; physical examination, chest computed tomography, spirometry and cardiopulmonary exercise testing (CPET) were conducted. PWC was determined according to the peak oxygen uptake (VO_2 peak) via CPET. **Results.** 29 (36,3%) patients had reduction of QOL (psychological and physical components of health). The most significant decrease of QOL was noted on the scale «general health» — 67 (47; 77) scores, «mental health» — 72 (54; 84) scores and «vitality» — 72.5 (50; 82.5) scores. Female patients ($p=0.008$) over 40 years of age ($p=0.044$) with clinically significant symptoms ($p=0.012$) and comorbidities ($p=0.049$) had a lower QOL. Patients with high or low QOL did not have differences in radiology stages, laboratory test results and lung function parameters. The female sex (OR 3.26, 95 % CI 1.15–9.23; $p=0.026$) and the clinical manifestations of sarcoidosis (OR 3.63, 95 % CI 1.06–15.47; $p=0.041$) were the independent factors of low QOL. Pulmonary sarcoidosis patients with exercise intolerance had the most significant reduction of the physical ($p=0.037$) and psychological components of health ($p=0.033$). **Conclusion.** Factors of QOL reduction in patients with sarcoidosis were female sex and clinically significant pulmonary sarcoidosis. In patients with low QOL, CPET can be used to determine the PWC and mechanisms of its reduction. The presented diagnostic algorithm will optimize the choice of therapy for patients with sarcoidosis.

Key words: *pulmonary sarcoidosis, quality of life, physical exercise, cardiopulmonary exercise testing*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 03.10.2019

Accepted for publication on 25.12.2019

For citation: Gudim A. L., Postnikova L. B., Kostrov V. A. et al. QUALITY OF LIFE AND PHYSICAL WORKING CAPACITY IN PULMONARY SARCOIDOSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 47-56. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-47-56

д.в. — должная величина, КЖ — качество жизни, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, сГКС — системные глюкокортикостероиды, СОД — саркоидоз органов дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФР — физическая работоспособность, VO_2 peak — пиковое потребление кислорода, SF-36 — опросник SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study 36)

Введение

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём с активацией Т-клеток, избыточным высвобождением хемокинов, провоспалительных цитокинов и поражением различных органов [1].

Чаще саркоидоз поражает органы дыхания (до 95%) и отличается разнообразием клинических проявлений. Отмечается высокая доля больных с бессимптомным (до 70%) и/или доброкачественным течением саркоидоза, при котором наблюдается спонтанная ремиссия в течение 2-х лет от дебюта болезни. Но в отдельных случаях саркоидоз может приобретать хронический характер, и при прогрессирующем течении приводить к формированию стойких функциональных нарушений, снижающих качество жизни (КЖ) и ограничивающих физическую работоспособность (ФР) пациентов [1].

Исследование КЖ — один из важных инструментов в оценке субъективного состояния больного. Понятие «КЖ» является многогранным и охватывает оценку всех сфер деятельности человека. Современная медицина использует более узкое понятие — «КЖ, связанное со здоровьем», т.е. оценка параметров, ассоциированных и не ассоциированных с заболеванием, позволяющих дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психо-

логическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус. КЖ зависит от способности пациента выполнять основные физиологические функции, наличия боли, субъективного ощущения благополучия, здоровья или нездоровья. Инструментами оценки КЖ являются общие и специфические анкеты [2]. Показано, что определение КЖ пациентов в комплексе с другими методами обследования имеет важное клиническое значение и может использоваться в оценке эффективности проводимого лечения при различных хронических заболеваниях, в том числе и саркоидозе [3].

Саркоидоз влияет на психофизиологическое состояние пациентов и на самооценку здоровья, независимо от тяжести симптомов. В исследованиях, посвящённых данной проблеме, отмечено снижение общего уровня КЖ, а также зарегистрировано уменьшение физического и психологического благополучия, показателей шкалы независимости и социальных взаимоотношений [3, 4].

Особый интерес в настоящее время представляет изучение физической работоспособности (ФР) больных с саркоидозом и определение ее связи с КЖ. Marcellis R.G., et al. (2011) продемонстрировали, что уровень КЖ, который оценивали с помощью опросника Всемирной организации здравоохранения (WHOQOL-BREF)), у пациентов с саркоидозом различался в зависимости от показателей мышечной силы (тест с 6-ти минутной ходьбой, динамометрия

мышц верхних и нижних конечностей) [5]. В работе Pilzak K., et al. (2018) у пациентов с саркоидозом была выявлена зависимость между КЖ, оцениваемым с использованием опросника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study 36), и тестом с 6-ти минутной ходьбой [6]. Авторы исследования отметили, что уровень ФР ассоциируется не только с КЖ, но и с повседневной физической активностью [7].

В других исследованиях для оценки ФР у пациентов с саркоидозом был использован более информативный диагностический метод — кардиопульмональное нагрузочное тестирование с газовым анализом (КПНТ). В частности, уровень ФР, определяемый по величине пикового потребления кислорода (VO_2 peak), у больных с саркоидозом снижался на 20–30% от должных величин (д.в.), в том числе и у лиц без нарушений функции внешнего дыхания. Кроме того, при проведении нагрузочных тестов у пациентов с саркоидозом выявляются нарушения ритма сердца, изменения вентиляционно-перфузионного отношения, повышение градиента альвеолярно-артериального давления кислорода и снижение дыхательного резерва [1, 8, 9], которые также могут влиять на КЖ. Несмотря на имеющиеся литературные данные, свидетельствующие о снижении КЖ и ФР у больных с саркоидозом [7, 10], значимость этих исследований ограничена. Это связано с небольшим числом обследуемых пациентов (от 30 до 200), неоднородностью клинико-рентгенологических фенотипов саркоидоза, использованием различных опросников для оценки КЖ и нагрузочных тестов для определения ФР (тест с 6-ти минутной ходьбой, тредмил-тест, пробы с изометрической нагрузкой, КПНТ) [2, 7, 10, 11]. Поэтому целью настоящего исследования было получение дополнительных знаний и информации об особенностях КЖ и ФР у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД).

Материалы и методы

Открытое одномоментное обсервационное сравнительное исследование было проведено на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38» (г. Нижний Новгород). Всего обследовано 80 больных с саркоидозом в возрасте от 21 до 64 лет (35 (29; 45) лет). Соотношение мужчин и женщин 1:0,9 (мужчины — 43 (53,8%); женщины — 37 (46,3%)). Стаж заболевания составил 3 (2; 4) года. Гистологическое подтверждение имели 60 (75%) пациентов. Критериями включения в исследование служили: диагноз «СОД», установленный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению саркоидоза [1], возраст 18 — 65 лет, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: острые респираторные заболевания и тяжелые хронические неинфекционные заболевания на момент обследования, ограничивающие ФР (хроническая сердечная недоста-

точность II — IV функциональный класс по NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), хроническая дыхательная недостаточность II–III ст., декомпенсированные формы сахарного диабета, онкологические заболевания).

У всех больных оценивали клинические симптомы, вероятные факторы риска, особенности дебюта СОД (острое или хроническое течение), внелёгочные проявления саркоидоза, сопутствующие заболевания, прием системных глюкокортикостероидов (сГКС). Оценка КЖ проводилась с помощью неспецифического опросника SF-36, основу которого составляют 36 вопросов и 8 шкал. Шкалы опросника объединены в два суммарных показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Физический компонент здоровья включает следующие шкалы — физическое и ролевое физическое функционирование, шкала боли, общее состояние здоровья; психологический компонент здоровья — психологическое здоровье, ролевое эмоциональное функционирование, социальное функционирование, жизнеспособность. Суммарно шкалы оцениваются в баллах от 0 до 100. Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше КЖ по данному параметру. Комплексное исследование показателей функции внешнего дыхания и КПНТ с газовым анализом проводили при помощи системы Quark «COSMED» (Италия) с соблюдением стандартов исследования Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного обществ (ERS) [12, 13]. Среди спирометрических показателей оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), модифицированный индекс — $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, пиковую объемную скорость и среднюю объемную скорость на участке кривой «поток–объем» форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ. При проведении нагрузочного тестирования использовали ступенчато-возрастающий протокол, предварительно индивидуально подобранный таким образом, чтобы тестирование длилось от 8 до 12 минут [12]. Оценивали следующие параметры КПНТ: VO_2 peak и потребление кислорода на уровне анаэробного порога (VO_2 AT, %), максимальную нагрузку, частоту дыхательных движений, дыхательный объем, минутную вентиляцию, дыхательный резерв (BR), частоту сердечных сокращений, кислородный пульс (отношение VO_2 к частоте сердечных сокращений, мл/уд/мин) конечно-экспираторное парциальное давление выдыхаемого CO_2 и O_2 ($PetCO_2$ и $PetO_2$, мм. рт ст), вентиляционный эквивалент для CO_2 (Ve/VCO_2). Кроме того, анализировались диагностически значимые изменения на электрокардиограмме (ЭКГ).

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский госу-

дарственный университет им. Н.И. Лобачевского» (протокол № 33 от 28.02.2019). Все исследуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы R 3.5.2. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме (Q_1 — 25-ый; Q_3 — 75-ый квартиль), качественные — абсолютных и процентных значений. Для сравнения количественных данных использовался критерий U-Манна-Уитни; номинальные переменные, имеющие две категории — точный критерий Фишера; номинальные, имеющие более двух категорий — хи-квадрат

с поправкой на правдоподобие (χ^2). Классификацию переменных осуществляли кластерным анализом, метод — К-средних. Многофакторный анализ проводили с помощью бинарной логистической регрессии. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первом этапе работы у всех пациентов провели комплексную оценку КЖ. По результатам анкетирования (SF-36) у больных с СОД показатели КЖ отличались от 100%-ого уровня «идеального» здоровья —

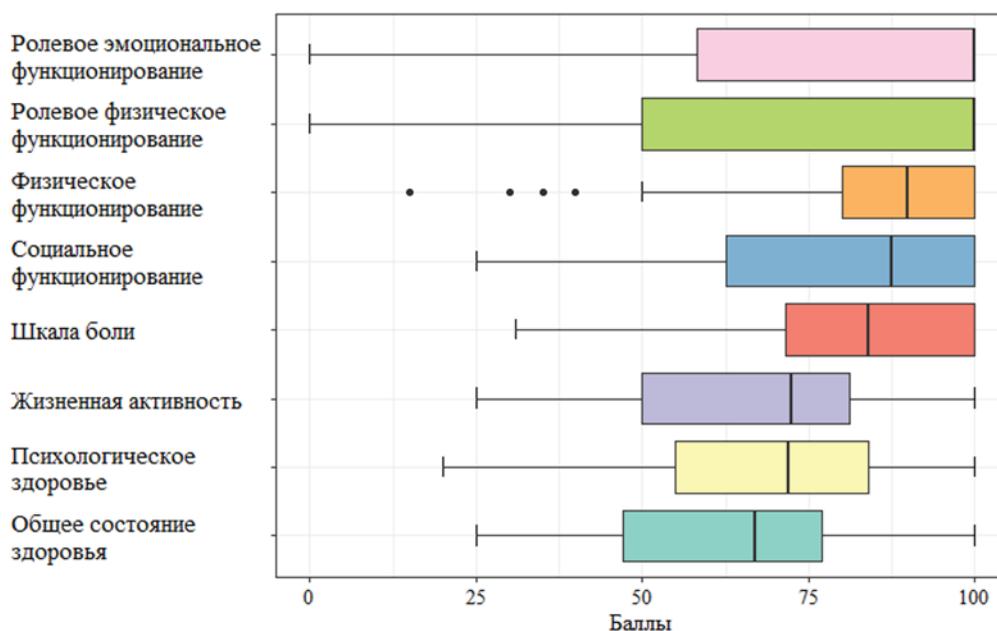


Рисунок 1. Показатели КЖ у пациентов с СОД, с учетом изучаемых шкал (опросник SF-36)

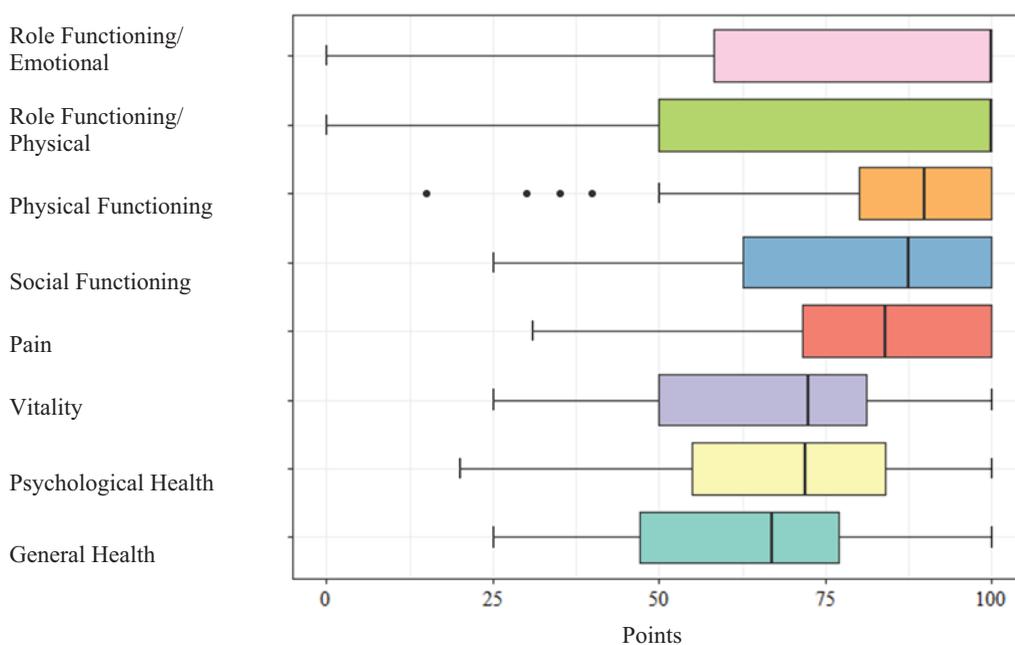


Figure 1. QOL scores in patients with pulmonary sarcoidosis, taking into account the scales studied (SF-36 Questionnaire)

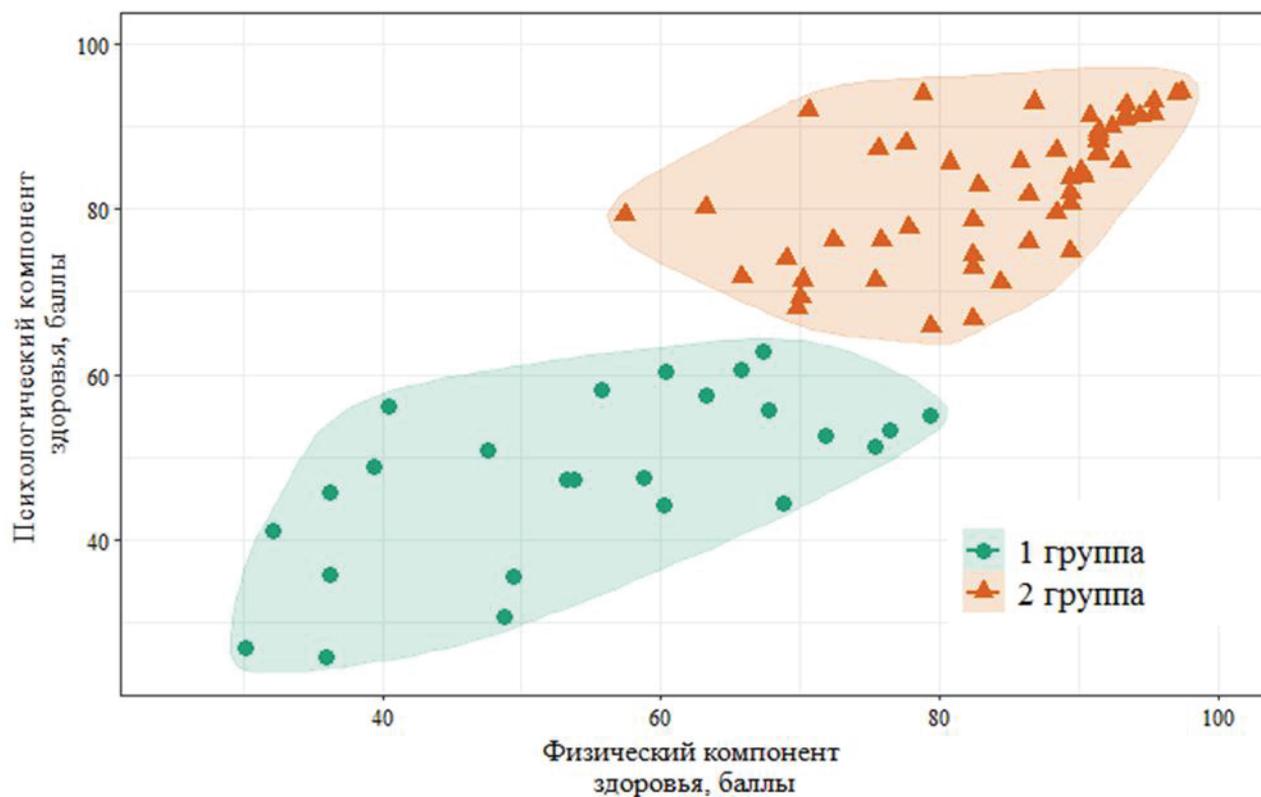


Рисунок 2. Диаграмма рассеивания компонентов здоровья, определяющих уровень КЖ жизни, у пациентов с саркоидозом (кластерный анализ метод К-средних)

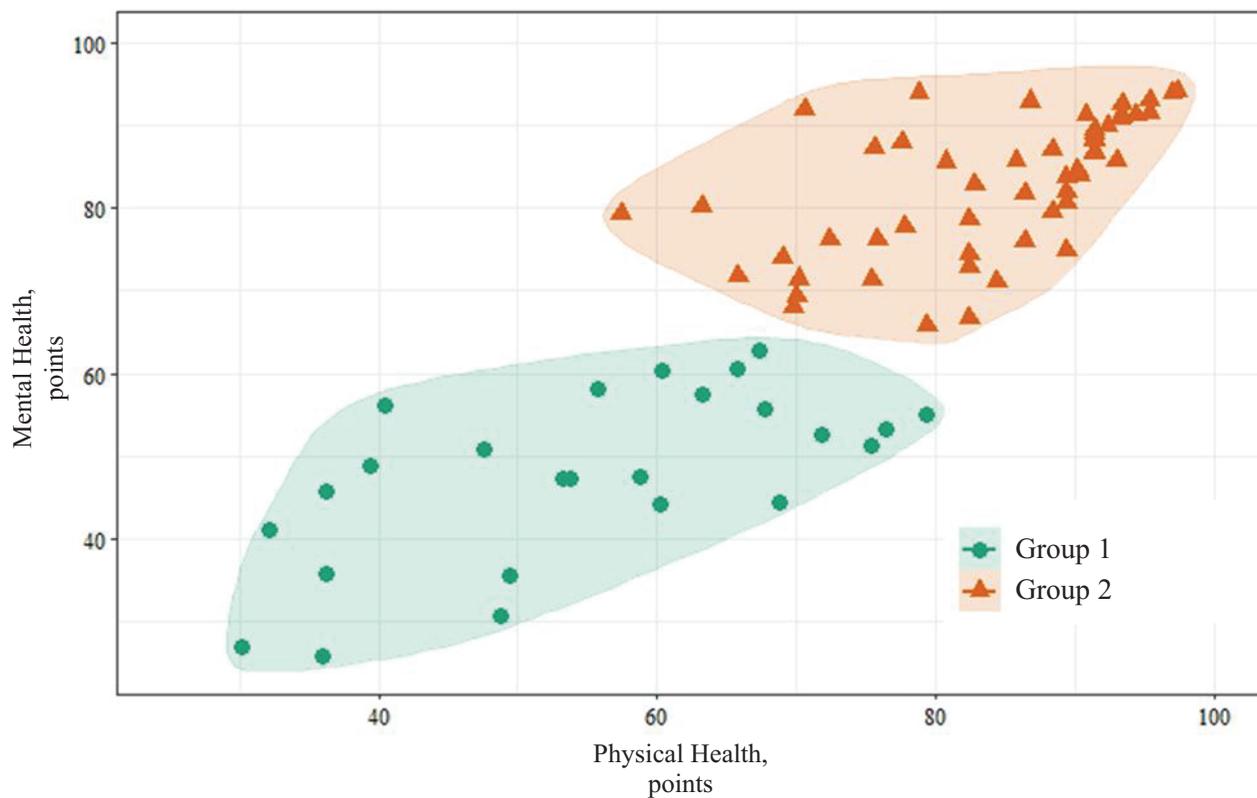


Figure 2. Scatter diagram for health indicators that determine the QOL level in patients with sarcoidosis (k-means cluster analysis)

физический компонент здоровья составил 79,1 (63,9; 90,3) баллов, а психологический — 76,2 (55,9; 87,8) баллов. Статистически значимых различий между анализируемыми компонентами здоровья не зарегистрировано ($p=0,211$).

Мы обратили внимание на высокие уровни КЖ по шкалам ролевого физического (100 (50; 100) баллов) и эмоционального функционирования (100 (50; 100) баллов). При этом существенное снижение КЖ определялось по шкалам «общее состояние здоровья» (67 (47; 77) баллов), «психологическое здоровье» (72 (54; 84), баллов) и «жизненная активность» (72,5 (50; 82,5), баллов) (рис. 1).

Для выделения групп в анализируемой совокупности пациентов на основании сходства и различий по показателям КЖ в исследовании применен кластерный анализ методом К-средних. Критериями кластеризации служили две переменные: физический и психологический компонент здоровья. На основании полученных кластеров условно выделили 2 группы больных: 1 группа ($n=26$) — со сниженным уровнем КЖ, 2 группа ($n=54$) — с высоким уровнем КЖ (рис. 2).

В 1-й группе медианы обоих компонентов здоровья не превышали 60 баллов (физический компонент — 55,7 (40,2; 67,5) баллов, психологический компонент — 48,1 (41; 55,9) баллов). Психологический компонент здоровья в этой группе пациентов был

значимо ниже физического компонента ($p=0,039$). Во 2-й группе медианы психологического (85,1 (76,1; 93) баллов) и физического компонентов здоровья (87,6 (77,8; 91,4) баллов) превышали 80 баллов и между собой не имели различий ($p=0,224$).

Пациенты с высоким уровнем КЖ были моложе — 34,5 (29; 40) лет, чем больные с низким уровнем КЖ — 40,5 (32; 50) лет ($p=0,044$). Различия между группами определялись и по гендерному признаку (табл. 1).

В 1-й группе преобладали женщины, во 2-й группе было больше мужчин ($p=0,008$). Респонденты с низким уровнем КЖ чаще предъявляли жалобы на усталость ($p < 0,001$), кашель ($p=0,033$) и одышку ($p=0,001$), а отличительной особенностью 2-й группы явилось преобладание бессимптомного течения саркоидоза ($p=0,012$). Среди пациентов 1-й группы чаще встречались сопутствующие заболевания ($p=0,049$), среди которых сердечно-сосудистые заболевания составили 77,7%. По частоте внелегочных проявлений, длительности заболевания, рентгенологических стадий СОД, приема сГКС анализируемые группы больных были сопоставимы. Показатели общего анализа крови у пациентов с СОД были в пределах референсных значений и не имели различий между группами. В большинстве случаев параметры функции внешнего дыхания в покое у обследованных больных

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с СОД в зависимости от уровня КЖ
Table 1. Comparative characteristics of patients with pulmonary sarcoidosis depending on the QOL level

Показатель/Parameter	1 группа/Group 1 (n=26)	2 группа/Group 2 (n=54)	p
Возраст, лет/Age, years	40,5 (32; 50)	34,5 (29; 40)	0,044
Мужчины / Женщины/Males/females	8 (30,8) / 18 (69,2)	35 (64,8)/19 (35,2)	0,008
Стаж заболевания, лет/Disease duration, years	3 (2; 5)	3 (4; 4)	0,37
Рентгенологические стадии/ Radiographic stages	1 2 3	7 (13) 45 (83,3) 2 (3,7)	$\chi^2=0,566$, df=2, $p=0,754$
Внелегочные проявления/Extrapulmonary manifestations	5 (19,2)	5 (9,3)	0,28
Острое или подострое начало/Acute and subacute onset	1 (3,8)	5 (9,3)	0,658
Бессимптомное течение/Asymptomatic course	4 (15,4)	25 (46,3)	0,012
Усталость/Fatigue	19 (73,1)	10 (18,5)	<0,001
Кашель/Cough	18 (69,2)	23 (42,6)	0,033
Одышка/Dyspnea	10 (38,5)	4 (7,4)	0,001
Сопутствующие заболевания/Comorbidities	10 (38,5)	9 (16,7)	0,049
Терапия сГКС, в том числе и в анамнезе/ sGCS, including in past medical history	11 (42,3)	14 (25,9)	0,198
Эритроциты, * $10^{12}/л$ / RBC, * $10^{12}/л$	4,5 (4,3; 4,87)	4,8 (4,5; 5,12)	0,099
Лейкоциты, * $10^9/л$ / WBC, * $10^9/л$	6,3 (6; 7,4)	6,4 (5,3; 7,3)	0,861
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	140 (133; 149)	145 (138; 157)	0,123
Тромбоциты, * $10^9/л$ / PLT, * $10^9/л$	217,5 (204; 241)	225 (204; 259)	0,622
Скорость оседания эритроцитов, мм/час/ Erythrocyte sedimentation rate, mm/hour	9 (4; 13)	5 (3; 13)	0,204

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартилей — Me (Q1; Q3) или абсолютных значений и процентов — n (%), p — уровень статистической значимости различий между группами; χ^2 — хи-квадрат; df — степень свободы
Note: data are presented as median and quartiles (Me (Q1; Q3)) or absolute and percentage values (n (%)), p — statistical significance of differences between the groups; χ^2 — chi-square; df — degree of freedom

соответствовали нормальным значениям (>80% д.в.) и были сопоставимы между группами (табл. 2).

Снижение ФЖЕЛ легкой степени диагностировано в трех случаях (1-я группа — 1 больной, 2-я группа — 2 больных; $\rho=1$), легкие обструктивные нарушения (ОФВ1 60-80% д.в.) у 7-ми пациентов (1 группа — 1 больной, 2 группа — 6 больных; $\rho=0,418$).

С целью выявления факторов, влияющих на КЖ, провели анализ бинарной логистической регрессии с прямым и обратным пошаговым включением переменных, для которых были выявлены различия между группами. По результатам проведенного анализа было установлено, что только женский пол (ОШ 3,26, 95% ДИ 1,15-9,23; $\rho=0,026$) и наличие клинически значимых проявлений саркоидоза (ОШ 3,63, 95% ДИ 1,06-15,47; $\rho=0,041$) являются независимыми факторами увеличения вероятности снижения КЖ. В остальных случаях статистически значимого влияния переменных не установлено ($\rho > 0,05$).

На втором этапе был проведен сравнительный анализ показателей КППТ. Пациенты 1-й группы

отличались статистически значимым снижением уровня максимальной нагрузки ($\rho < 0,001$), VO_2 peak (мл/мин и мл/мин/кг) ($\rho < 0,001$), дыхательного объема ($\rho=0,002$), минутной вентиляции ($\rho < 0,001$) и кислородного пульса ($\rho=0,012$) по сравнению со 2-й группой. При этом величина VO_2 peak, выраженного в % от д.в. в обеих группах была сопоставима ($\rho=0,494$) (табл. 3).

С целью уточнения влияния причин снижения ФР на КЖ у больных с СОД, в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [12] был проведен анализ результатов нагрузочного тестирования, направленный на выявление ведущих лимитирующих патофизиологических механизмов. В зависимости от типа функциональных ограничений были сформированы следующие группы: пациенты с нормальной ФР ($n=47$), детренированные больные ($n=7$), лица с гемодинамическими ($n=16$) и респираторными ограничениями ($n=9$). У одного больного снижение ФР было связано с ожирением (в анализе этот пациент не учитывался).

Таблица 2. Параметры предтестовой спирометрии у пациентов с СОД в зависимости от уровня КЖ
Table 2. Pre-test spirometry parameters in patients with pulmonary sarcoidosis depending on the QOL level

Параметры/Parameters	1 группа/Group 1 (n=26)	2 группа/Group 2 (n=54)	ρ
ФЖЕЛ, % от д.в./FVC, DV %	101,5 (98; 108)	103,5 (97; 114)	0,488
ОФВ ₁ , % от д.в./FEV ₁ , DV %	96,5 (92; 105)	99 (88; 107)	0,886
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ/FEV ₁ /FVC	0,82 (0,77; 0,86)	0,79 (0,76; 0,84)	0,265
ПОС, % от д.в./PEF, DV %	85,5 (77; 100)	94,5 (86; 106)	0,077
СОС25-75, % от д.в./MEF25-75, DV %	88 (58; 98)	79 (64; 98)	0,7

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартилей Me (Q1; Q5); ПОС — пиковая объемная скорость; СОС25-75 — средняя объемная скорость на уровне 25-75% ФЖЕЛ; ρ — уровень статистической значимости различий между группами

Note: data are presented as median and quartiles (Me (Q1; Q5)); PEF — peak expiratory flow; MEF25-75 — mean forced expiratory flow rate from 25 to 75 % of FVC; ρ — statistical significance of differences between the groups

Таблица 3. Параметры КППТ пациентов с СОД в зависимости от уровня КЖ
Table 3. CPET parameters in patients with pulmonary sarcoidosis depending on the QOL level

Параметры/Parameters	1 группа/Group 1 (n=26)	2 группа/Group 2 (n=54)	ρ
Максимальная нагрузка, ватт/ Maximum exercise, W	122,5 (100; 125)	182,5 (130; 220)	<0,001
VO_2 peak, мл/мин/ VO_2 peak, ml/min	1632,9 (1242,7; 1943)	2222,1 (1692,8; 2828,7)	<0,001
VO_2 peak, мл/мин/кг/ VO_2 peak, ml/min/kg	21,2 (18,1; 26,5)	29,2 (22,4; 33,3)	<0,001
VO_2 peak, % от д.в./ VO_2 peak, DV %	82 (72,5; 93,5)	85 (77; 94)	0,494
Частота дыхательных движений, раз/мин/ Respiratory rate, movements/min	32,2 (27,9; 35,1)	33 (28,4; 39,5)	0,355
Дыхательный объем, л/Respiratory volume, l	1,6 (1,3; 2,5)	2,2 (1,8; 2,7)	0,002
Минутная вентиляция, л/мин/ Minute ventilation, l/min	49,8 (43,6; 66,2)	77,5 (61,2; 93,6)	<0,001
Конечно-эспираторное парциальное давление CO_2 , мм рт.ст./ CO_2 left expiratory tension, mm Hg	38 (34; 40)	39 (35; 42)	0,506
Кислородный пульс, мл/уд/мин / Oxygen pulse, ml/beats/min	10,4 (8,6; 11,6)	12,7 (10,1; 16,5)	0,012
Дыхательный резерв, % / Breathing reserve, %	49 (44; 64)	49 (37; 57)	0,149

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартилей Me (Q1; Q5); ρ — уровень статистической значимости различий между группами

Note: data are presented as median and quartiles (Me (Q1; Q5)); ρ — statistical significance of differences between the groups

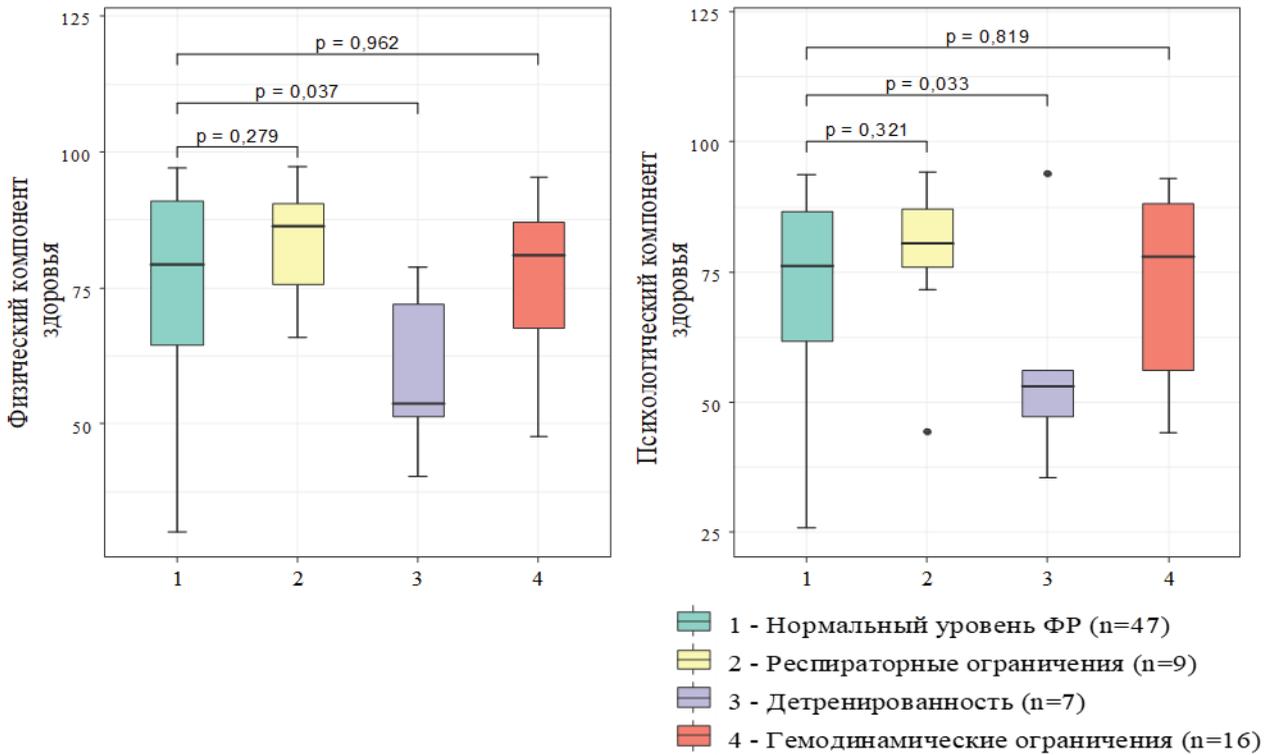


Рисунок 3. Показатели качества жизни у больных с саркоидозом органов дыхания в зависимости от типов функциональных ограничений (n=79)

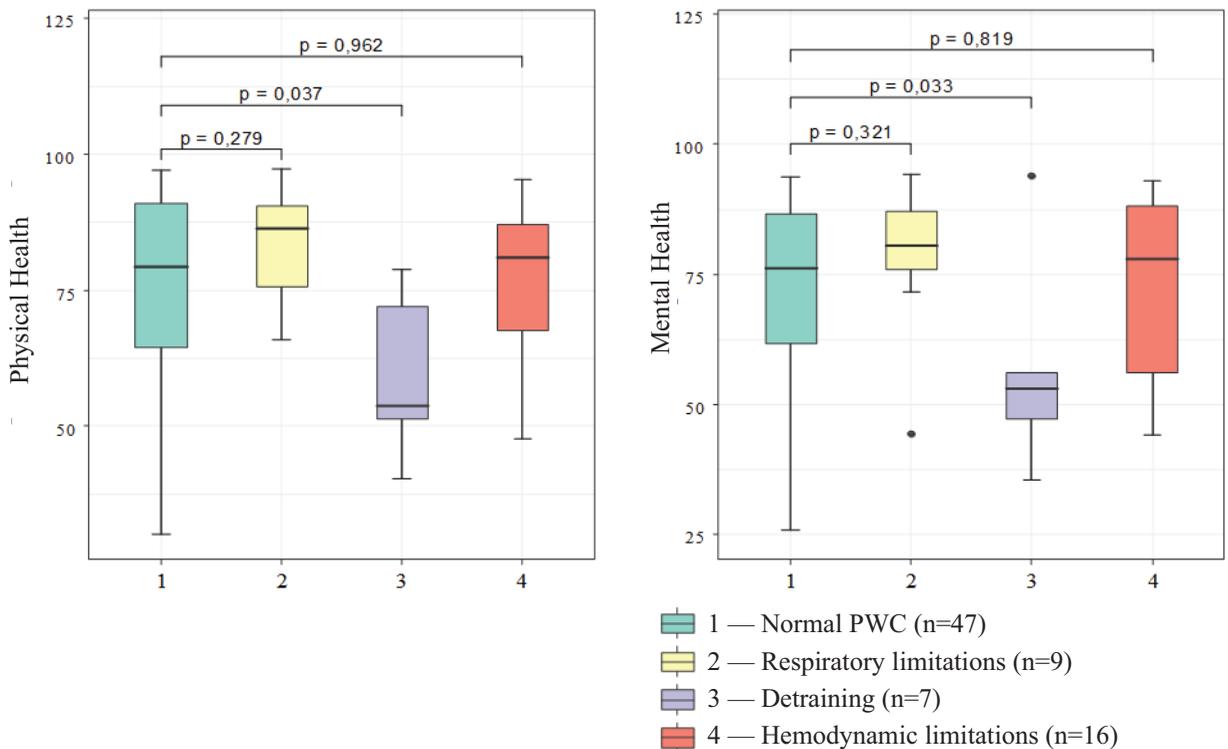


Figure 3. Quality of life parameters in patients with pulmonary sarcoidosis depending on types of functional limitations (n=79)

На рисунке 3 представлены результаты сравнения КЖ (физический и психологический компоненты) больных с саркоидозом с нормальным уровнем ФР и различными типами функциональных ограни-

чений по результатам нагрузочного тестирования. Следует отметить, что самый низкий уровень физического и психологического компонентов здоровья определялся у детренированных лиц относительно

других анализируемых групп ($p < 0,05$). Кроме того, детренированные пациенты с СОД отличались более низкими показателями КЖ по шкалам физического ($p=0,009$) и социального ($p=0,025$) функционирования, ролевого физического ($p=0,03$) и эмоционального ($p=0,011$) функционирования по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень ФР.

Обсуждение

КЖ больного, оцениваемое путем анкетирования, является субъективным, но тем не менее важным для врача диагностическим инструментом. Это объясняется прежде всего тем, что для каждого пациента важны не только лабораторно-инструментальные показатели здоровья, но и ощущения жизненного благополучия в физическом, психологическом и социальном аспектах. В настоящем исследовании 63,7% респондентов с СОД имели высокий балл КЖ по ключевым показателям опросника SF-36, что вероятно связано с особенностями включенных в исследование пациентов (чаще — с бессимптомным течением (36,3%) или минимальными клиническими проявлениями, редко — с внелегочными поражениями (12,5%) и нарушениями вентиляционной функции легких в покое (8,7%), отсутствием изменений легочной паренхимы по типу «сотового легкого» по данным компьютерной томографии высокого разрешения).

В настоящем исследовании не было обнаружено значимых различий КЖ в зависимости от частоты внелегочных проявлений саркоидоза, тогда как в доступной литературе представлены противоположные результаты [14]. Возможно, это связано с локализацией и тяжестью течения внелегочных поражений. Известно, что значимое негативное влияние на КЖ оказывает саркоидоз сердца вследствие высокого риска жизнеугрожающих осложнений и побочных эффектов высоких доз сГКС [15], а также поражения органов зрения и нервной системы, которые могут приводить к стойким функциональным нарушениям. В исследуемой популяции у больных с СОД наблюдалось только наименее тяжелое системное проявление в виде изменений кожи — нодозной эритемы (негранулематозная форма).

Существенный вклад в снижение КЖ у пациентов с саркоидозом могут вносить сопутствующие заболевания и состояния, количество которых с возрастом увеличивается. По данным Визеля А.А., и др. (2018) у пациентов с саркоидозом старше 55 лет распространенность сопутствующих заболеваний превышает 70% [16]. В настоящей работе коморбидная патология встречалась у каждого пятого пациента и ассоциировалась с низким уровнем КЖ.

Результаты настоящего исследования позволили выделить значимые факторы, влияющие на снижение КЖ пациентов с саркоидозом: женский пол и наличие клинически значимых симптомов, что в ряде

случаев согласуется с результатами зарубежных авторов [17, 18].

Максимальная нагрузка и VO_2 peak (мл/мин/кг) по данным нагрузочного тестирования у пациентов с низким КЖ были значительно меньше, чем в группе обследованных с сохранным КЖ. Полученные результаты могут быть связаны с преобладанием в 1-й группе больных женщин, у которых VO_2 peak (мл/мин/кг) закономерно ниже, чем у мужчин. Этот факт подтверждается отсутствием достоверных различий по уровню VO_2 peak, выраженного в % от д.в., между группами, когда учитывались пол, возраст, рост и вес тестируемого, и это свидетельствует о том, что уровень ФР между исследуемыми группами был сопоставим. Аналогичные результаты и их обоснование были представлены в работе Pilzak K., et al. (2018) [6].

Способность к выполнению физической нагрузки зависит не только от состояния поперечнополосатой мускулатуры, но также и от слаженной работы кардиореспираторной системы, которая снабжает ткани кислородом [12, 13]. В настоящей работе впервые проведена сравнительная оценка КЖ у пациентов с саркоидозом не только с учетом ФР, которую оценивали при проведении стандартизированного нагрузочного теста, но и в зависимости от лимитирующего механизма. Такой подход анализа КЖ у больных с СОД, имеющих снижение ФР и различные типы функциональных ограничений, позволил установить, что у детренированных пациентов субъективная оценка здоровья снижена в максимальной степени. Эти данные позволяют сформулировать предположение о том, что активные физические тренировки у пациентов с саркоидозом могут позитивно влиять на КЖ. Определенные доказательства положительного влияния тренировок дыхательных мышц с помощью дыхательных тренажеров с повышением давления на вдохе по 30 мин дважды в день на протяжении 6 недель, в том числе, и на КЖ у больных с саркоидозом были представлены в исследовании Karadalli M.N. et al. (2016) [19].

Заключение

Результаты исследования КЖ у пациентов с СОД продемонстрировали снижение данного индикатора здоровья в 32,5% случаев. Ухудшение КЖ было связано как со снижением психологического, так и физического компонентов здоровья. Факторами, снижающими КЖ больных с саркоидозом, явились женский пол и клинически значимое течение болезни.

Проведение КПНТ с газовым анализом у больных с саркоидозом позволило установить, что снижение ФР у больных с СОД вызвано различными причинами: нарушением работы отдельных звеньев кардиореспираторной системы, слабостью периферической мускулатуры, вентиляционными ограничениями. В то же время было продемонстрировано, что на

субъективную оценку КЖ больными с саркоидозом, прежде всего влияет детренированность. Таким образом, исследование и мониторинг КЖ у пациентов с саркоидозом является ценным мало затратным инструментом для определения групп больных, в том числе, с малосимптомным течением и сохраненной функциональной способностью легких в покое, которым целесообразно проведение КПНТ с газовым анализом для диагностики скрытых ограничений ФР и определения механизмов ее снижения. Такой диагностический алгоритм может оптимизировать выбор терапии больных с саркоидозом.

Вклад авторов

А.Л. Гудим (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7133>): набор клинического материала, сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста

Л.Б. Постникова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7133>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

В.А. Костров: набор клинического материала

А.А. Миронов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-286>): набор клинического материала

Н.И. Кубышева: написание и редактирование текста

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

Author Contribution

A. L. Gudim (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7133>): collection of clinical materials, collection and processing of materials, analysis and interpretation of study results, writing

L. B. Postnikova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7133>): article concept and design, text editing, final manuscript approval

V. A. Kostrov: collection of clinical materials

A. A. Mironov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-286>): collection of clinical materials

N. I. Kubysheva: text writing and editing

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

Список литературы / References:

1. Саркоидоз. Клинические рекомендации. Москва: ПРО; 2019. [Электронный ресурс]. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. (дата обращения: 22.09.2019). Sarcoidosis. Clinical Guidelines. Moscow: RRO; 2019 [Electronic resource]. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. (date of the application: 22.09.2019) [In Russian]
2. Черников А.Ю., Землянский Л.Г. Качество жизни пациентов с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе. Туберкулез и болезни лёгких. 2016;94(12):48-52. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-48-52. Chernikov A.Yu., Zemlyanskikh L.G. Life quality of patients with granulomatous respiratory lesions suffering from sarcoidosis and tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2016;94(12):48-52 [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-48-52. [In Russian]
3. Judson M.A. Quality of life in sarcoidosis. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2017;38(4):546-58. doi: 10.1055/s-0037-1602589.
4. Marcellis R., Lenssen A., Drent M. et al. Association between physical functions and quality of life in sarcoidosis. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease. 2014;31(2):117-28.
5. Marcellis R.G., Lenssen A.F., Elfferich M.D. et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. Eur Respir J. 2011; 38: 628–34.
6. Pilzak K., Żebrowska A., Sikora M. et al. Physical functioning and symptoms of chronic fatigue in sarcoidosis patients. Adv Exp Med Biol. 2018; 1040: 13–21. doi: 10.1007/5584_2017_85.
7. Bahmer T., Watz H., Develaska M. et al. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. Respiration. 2018;95(1):18–26. doi: 10.1159/000481827.
8. Marcellis, R.G.J., Lenssen, A.F., De Vries G.J. et al. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? Lung. 2013;191(1):43-52. doi:10.1007/s00408-012-9432-6.
9. Lopes A.J., Menezes S.L.S., Dias C.M. et al. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2012;45(3):256-63. doi:10.1590/S0100-879X2012007500018.
10. Jastrzębski D., Ziora D., Lubecki M. et al. Fatigue in sarcoidosis and exercise tolerance, dyspnea, and quality of life. Adv Exp Med Biol. 2015; 833: 31-6. doi: 10.1007/5584_2014_18
11. Kostorz S., Jastrzębski D., Sikora M., et al. Predominance of Comorbidities in the Detriment of Daily Activity in Sarcoidosis Patients. Adv Exp. Medicine, Biology — Neuroscience and Respiration. 2018; 1040: 7-12. doi: 10.1007/5584_2017_87.
12. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(2):211-77. doi:10.1164/rccm.167.2.211.
13. Ward S.A., Palange P. (ed.). Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. 2007;40(12):245 p. ISSN 1025-448x.
14. Gvozdenovic B.S., Mihailovic-Vucinic V., Ilic-Dudvarski A. et al. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary sarcoidosis. Respiratory Medicine. 2008;102(11):1636-42. doi: 10.1016/j.rmed.2008.05.001.
15. Birnie D.H., Sauer W.H., Bogun F. et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm. 2014; 11(7):1305-23. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
16. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А. и др. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста. ПМЖ. 2018;10(1):16-20. Vizel I.Yu., Shmelev E.I., Vizel A.A. et al. Comparison of the young and elderly patients with newly revealed sarcoidosis. RMJ. 2018;10(1):16–20 [In Russian].
17. Bourbonnais J.M., Samavati L. Effect of gender on health-related quality of life in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2010;27(2):96-102.
18. Michielsen H.J., Peros-Golubicic T., Drent M. et al. Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population. Respiration. 2007;74 (4):401-5.
19. Karadalli M.N., Boşnak-Güçlü M., Camcıoğlu B. et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Subjects with Sarcoidosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. Respir Care. 2016;61(4):483-94. doi: 10.4187/respcare.04312.

Ф.И. Белялов

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия

ВЫБОР И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМОБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

F.I. Belialov

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

SELECTION OF MEDICATIONS IN COMORBIDITY

Резюме

В статье обсуждается классификация, ранжирующая влияние медикаментозных препаратов на коморбидные заболевания и состояния на пять классов с хорошим, возможным, нейтральным, нежелательным и негативным влиянием. Для удобного использования предложено дополнить классификацию буквенными обозначениями (А, В, С, D, X). Классификация позволяет включить другие специализированные классификации медикаментов (например, разработанные для лечения беременных или пациентов старческого возраста), и призвана помочь практикующим врачам принимать оптимальные клинические решения с учетом принципов персонализированного подхода.

Ключевые слова: коморбидность, классификация медикаментов

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.12.2019 г.

Принята к публикации 15.01.2020 г.

Для цитирования: Белялов Ф.И. ВЫБОР И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМОБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 57-60. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60

Abstract

New classification divides medications on five classes by influence on comorbid diseases and conditions and rates drug's effects as favourable (A), possible (B), neutral (C), undesirable (D), and unfavourable (X). Class A includes drugs used in treatment of comorbid disease, class B embraced drugs with positive influence, class C includes drugs without significant influence or contradictory influence, class D consist of drugs with possible nonsevere adverse effects, and class X includes drugs with severe adverse effects. The more universal drug classification according to influence on comorbid diseases can include and unite other classifications. Classification may help unify marks of positive and negative influences drugs on comorbidity and help practitioners in selection of effective and safe treatment.

Key words: comorbidity, treatment, classification of medicines

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.12.2019

Accepted for publication on 15.01.2020

For citation: Belialov F.I. SELECTION OF MEDICATIONS IN COMORBIDITY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 57-60. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60

*Контакты: Фарид Исмагильевич Белялов, e-mail: fbelyalov@mail.ru

*Contacts: Farid I. Belyalov, e-mail: fbelyalov@mail.ru

В практической работе врача выбор препаратов у пациентов с коморбидными заболеваниями и состояниями нередко вызывает трудности, поскольку требуется учесть разрозненную и часто противоречивую информацию, приведенную в инструкциях к препаратам, клинических рекомендациях и статьях. Имеется дефицит работ, систематизирующих информацию по лечению заболеваний в условиях коморбидности.

Инструкции к препаратам в разделах побочных эффектов, противопоказаний, особых указаний, применения при нарушениях функции почек и печени недостаточно адаптированы для принятия клинических решений и нередко является устаревшими. Разделы коморбидности в разных клинических рекомендациях лаконичны, не всегда достаточно информативны или могут отсутствовать вовсе. Специализированные статьи более подробно описывают проблему, однако выше вероятность неточных положений.

Для удобного оперирования информацией широко используются классификации, группирующие объекты со сходными признаками. Изучение проблемы выбора препаратов для лечения заболеваний в условиях коморбидности позволило предложить классификацию, включающую пять классов с хорошим, возможным, нейтральным, нежелательным и негативным влиянием на коморбидные заболевания и состояния [1].

В целях совершенствования и удобства применения, в настоящей работе предлагается дополнить классификацию буквенными обозначениями, которые используются во многих международных классификациях, и привычны для практикующих врачей (таблица 1). Аналогичный подход применяется в классификациях безопасности препаратов для беременности, впервые предложенной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединённых Штатов Америки (Food and Drug Administration, FDA), и классификации FORTA (Fit iOR The Aged), разделяющей препараты по степени эффективности и безопасности у пациентов пожилого и старческого возраста [2].

Предлагаемая классификация препаратов по влиянию на коморбидные заболевания и состояния яв-

ляется более универсальной и позволяет включить известные специализированные классификации.

Основная проблема корректного ранжирования препаратов заключается в дефиците более надежных рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с выраженными коморбидными заболеваниями. Последние обычно исключаются из исследований лекарственных препаратов для более объективной оценки эффекта лекарства и снижения числа неблагоприятных побочных эффектов [3]. Поэтому основным источником информации являются выводы менее точных наблюдательных исследований и регистров. В последние годы чаще используются математические приемы, повышающие точность результатов наблюдательных исследований с помощью нивелирования различий в группах пациентов [4]. Широко используется мнение экспертов групп, которое преобладает в современных клинических рекомендациях. Например, в авторитетных американских и европейских кардиологических рекомендациях надежными можно признать только 8–14% положений, подтвержденных в крупном рандомизированном исследовании, или мета-анализе последних, а 41–55% основаны только на мнении экспертов.

Часто практикующие врачи испытывают трудности при выборе медикаментов для лечения заболеваний у пациентов с сопутствующим поражением печени. Информацию по таким клиническим ситуациям найти сложнее, нежели при таких сочетаниях, как артериальная гипертензия и дисфункция почек или фибрилляция предсердий у пациентов с коронарными синдромами.

Рассмотрим использование классификации при выборе лечения пациентов с различными типами хронического коронарного синдрома, сердечной недостаточностью и психическими расстройствами в сочетании с выраженной хронической болезнью печени на стадии цирроза. Актуальность проблемы связана с тем, что сердечно-сосудистые заболевания существенно повышают смертность, а психические расстройства снижает качество жизни пациентов с циррозом печени и сохраняются у значительной части после трансплантации печени [5-8].

В работе не ставится задача детально и строго обосновать отнесение препарата в разные рубрики, что

Таблица 1. Классификация препаратов по влиянию на коморбидные заболевания и состояния

Класс	Эффект препарата	Влияние на коморбидные заболевания и состояния
A	ХОРОШИЙ	Препарат можно применять в качестве монотерапии
B	ВОЗМОЖНЫЙ	Умеренное лечебное действие
C	НЕЙТРАЛЬНЫЙ	Препарат не оказывает существенного влияния или данных недостаточно для оценки эффекта
D	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЙ	Редкая опасность ухудшения
X	НЕГАТИВНЫЙ	Высокая частота жизнеопасных осложнений

может быть предметом дискуссии в связи с дефицитом надежных исследований, а продемонстрировать практическую целесообразность, принципы разработки и возможность применения классификации. Классификация препаратов для лечения ишемической болезни сердца в сочетании с циррозом печени представлена в таблице 2.

В класс А включены неселективные бета-адреноблокаторы, которые снижают давление в воротной вене (*v. portae*) за счет сужения сосудов и уменьшения сердечного выброса. Эти препараты являются основными для первичной и вторичной профилактики кровотечений из расширенных вен пищевода, могут снизить смертность и риск гепатоцеллюлярной карциномы [9, 10].

Среди нитратов предпочтительнее использовать изосорбида мононитрат, так как изосорбида динитрат в печени превращается в активный мононитрат с вариабельной биодоступностью (10–90%). Влияние изосорбида мононитрата на портальное давление ниже неселективных бета-адреноблокаторов, поэтому препарат используется в комбинации с бета-адреноблокаторами [11].

Существуют весьма распространенная среди пациентов и врачей настороженность в отношении возможного повреждения печени при употреблении статинов. В то же время многие исследования показывают положительный эффект статинов на течение даже очень тяжелых заболеваний печени, что позволило отнести препараты в класс В. Так показано, что статины снижают выраженность фиброза печени, частоту декомпенсации цирроза печени и даже смертность [12, 13]. Статины также способны немного снизить портальную гипертензию за счет уменьшения внутрипеченочного сосудистого сопротивления [14]. По данным мета-анализа наблюдательных исследований прием статинов ассоциировался с уменьшением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на 37% [15]. Изменение позиции

по статинам отмечено в последних рекомендациях по циррозу печени [16].

Антиагреганты, отнесенные к классу D, могут повысить риск кровотечений в случае витамин К-зависимой коагулопатии, тромбоцитопении, варикозе вен пищевода, эрозивно-язвенных поражений желудка, которые обычно встречаются при выраженном циррозе печени.

Ранолазин, обладающий наряду с антиишемическим эффектом антиаритмическими свойствами, противопоказан при циррозе печени, так как концентрация препарата повышается на 80% уже при умеренной дисфункции печени с увеличением в 3 раза частоты удлинения интервала QT. Последнее особенно опасно при наличии заболеваний сердца.

Недавно закончившееся исследование COMPASS поставило вопрос о возможности применения небольших доз ривароксабана у пациентов со стабильными атеросклеротическими заболеваниями. В этом случае следует учитывать, что ривароксабан не рекомендован пациентам с циррозом печени даже класса В по Чайлд-Пью, поскольку экспозиция препарата увеличивается более чем в 2 раза, и возрастает риск больших кровотечений [17, 18].

В таблице 3 представлена классификация препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности в сочетании с циррозом печени. Наряду с кардиогенной сердечной недостаточностью следует отметить цирротическую кардиомиопатию [19].

Одним из частых жизнеопасных осложнений цирроза печени является кровотечение из варикозных вен пищевода. С целью первичной и вторичной профилактики варикозных кровотечений, снижения смертности рекомендуют неселективные бета-адреноблокаторы, из которых для лечения систолической сердечной недостаточности одобрен только карведилол. Последний снижает портальное давление, в том числе и за счет альфа-блокирующего эффекта. Для коррекции асцита, вызванного

Таблица 2. Классификация препаратов для лечения хронических коронарных синдромов по влиянию на цирроз печени

Класс	Препараты
А	Неселективные бета-адреноблокаторы
В	Бета ₁ -адреноблокаторы, изосорбида мононитрат, статины
С	Антагонисты кальция, молсидомин, нитраты, никорандил, триметазидин
Д	Антиагреганты
Х	Ранолазин, ривароксабан

Таблица 3. Классификация препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности по влиянию на цирроз печени

Класс	Препараты
А	Диуретики, карведилол, спиронолактон
В	Бета ₁ -адреноблокаторы, эплеренон
С	Дигоксин, ивабрадин
Д	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II

преимущественно портальной гипертензией и гипоальбуминемией, используют диуретики и спиронолактон. При развитии болезненной гинекомастии у пациентов, употребляющих спиронолактон, может быть применен эплеренон [20].

Ингибиторы ангиотензиопреобразующего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут уменьшить портальное давление и развитие фиброза, но возрастает риск гипотензии и дисфункции почек при декомпенсации заболевания печени [21-23]. Очевидно, что предложенная классификация не лишена недостатков, и в результате обсуждения и дискуссии может быть существенно улучшена, включая уточнения критериев, позволяющих отнести препарат к тому или иному классу, а также верификации систематически собранными данными доказательной медицины. В работе важно было показать принципы и подходы к разработке и использованию оригинальной классификации.

Предложенная классификация лекарственных препаратов по влиянию на коморбидные заболевания и состояния позволяет унифицировать оценки позитивного и негативного влияния лечения основного заболевания, может существенно облегчить работу врача и оптимизировать терапию пациентов с учетом принципов индивидуального подхода.

Список литературы / References:

1. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 11-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 512 с. ISBN 978-5-9704 5073-4
Belialov F. Treatment of diseases in comorbidity. 11th ed. M: GEOTAR-media. 2019; 512 p. ISBN 978-5-9704-5073-4 [In Russian].
2. Pazan F., Weiss C., Wehling M. et al. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*. 2018; 35(1):61-71. doi: 10.1007/s40266-017-0514-2.
3. Laursen P., Holmvang L., Lønberg J. et al. Comparison between patients included in randomized controlled trials of ischemic heart disease and real-world data. A nationwide study. *American Heart Journal*. 2018; 204:128-38. doi: 10.1016/j.ahj.2018.05.018.
4. Fanaroff A.C., Califf R.M., Windecker S. et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019; 321(11):1069-80. doi: 10.1001/jama.2019.1122.
5. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(23):7223-30. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7223
6. Nardelli S., Pentassuglio I., Pasquale C. et al. Depression, anxiety and alexithymia symptoms are major determinants of health-related quality of life (HRQoL) in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2):239-43. doi: 10.1007/s11011-012-9364-0.
7. Annema C., Drent G., Roodbol P.F. et al. Trajectories of Anxiety and Depression After Liver Transplantation as Related to Outcomes During 2-Year Follow-Up: A Prospective Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*. 2018; 80(2):174-83. doi: 10.1097/PSY.0000000000000539
8. Ratib S., Fleming K.M., Crooks C.J. et al. Causes of death in people with liver cirrhosis in England compared with the general population: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(8):1149-58. doi: 10.1038/ajg.2015.191.
9. Leithead J.A., Rajoriya N., Tehami N. et al. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015; 64:1111-9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306502
10. Thiele M., Albillos A., Abazi R. et al. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int*. 2015; 35(8):2009-16. doi: 10.1111/liv.12782
11. Shi K.Q., Liu W.Y., Pan Z.Z. et al. Secondary prophylaxis of variceal bleeding for cirrhotic patients: a multiple-treatments meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43(8): 844-54. doi: 10.1111/eci.12115.
12. Kim R.G., Loomba R., Prokop L.J., Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients with Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(10): 1521-30. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.039
13. Kamal S., Khan M.A., Seth A. et al. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(10):1495-1505. doi: 10.1038/ajg.2017.170
14. Wright A.P., Adusumalli S., Corey KE. Statin therapy in patients with cirrhosis. *Frontline Gastroenterology*. 2015; 6(4):255-261. doi: 10.1136/flgastro-2014-100500
15. Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. Statins Are Associated with a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 144[2]: 323-332. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.005
16. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A. et al. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017; 65:310-35. doi: 10.1002/hep.28906.
17. Kubitzka D., Roth A., Becka M. et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(1):89-98. doi: 10.1111/bcp.12054
18. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018; 391(10117):205-18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
19. Pudil R., Pelouch R., Praus R. et al. Heart failure in patients with liver cirrhosis. *Heart Failure*. 2013; 4: e391-6. DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.06.002
20. Dimitriadis G., Papadopoulos V., Mimidis K. Eplerenone reverses spironolactone-induced painful gynaecomastia in cirrhotics. *Hepatology International*. 2011; 5(2):738-9. doi: 10.1007/s12072-010-9235-x.
21. Tandon P., Abraldes J.G., Berzigotti A. et al. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2010; 53(2):273-82. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.013.
22. Kim G., Kim J., Lim Y.L. et al. Renin-angiotensin system inhibitors and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Hepatol Int*. 2016; 10(5):819-28. doi: 10.1007/s12072-016-9705-x.
23. Zhu Q., Li N., Li F. et al. Therapeutic effect of renin angiotensin system inhibitors on liver fibrosis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016; 17(1):1470320316628717. doi: 10.1177/1470320316628717.

Д.А. Пунин*, В.А. МилягинФГБОУ ВО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Смоленск, Россия

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОНТУРНОГО АНАЛИЗА ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

D.A. Punin*, V.A. Milyagin

Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk

STATUS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ACCORDING TO THE RESULTS OF A PULSE WAVE CONTOUR ANALYSIS

Резюме

Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний определяет их более тяжелое течение, худший прогноз для пациента, и представляет актуальную проблему для здравоохранения. **Целью** работы явилась оценка состояния сердечно-сосудистой системы по результатам аппланационной тонометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции. **Материалы и методы.** У 60 (56 мужчин, возраст 63,5 [ИКР 59; 70] лет) пациентов с хронической обструктивной болезнью легких была проведена аппланационная тонометрия для оценки параметров центральной гемодинамики. Выраженность обструктивных нарушений определялась методом спирометрии на фоне приема бронхолитика. **Результаты.** При прогрессировании бронхиальной обструкции было выявлено снижение показателей, характеризующих коронарный кровоток, обусловленное, главным образом, увеличением частоты сердечных сокращений и уменьшением длительности диастолы. Кроме того, при более тяжелой бронхиальной обструкции определялись более высокие значения давления аугментации, приведенного к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту, пульсового давления, высоты центрального пульса в точке максимального подъема прямой пульсовой волны, что свидетельствует о более высокой артериальной ригидности у этой группы пациентов. **Заключение.** У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по мере нарастания бронхиальной обструкции наблюдается рост дисбаланса в соотношении нагрузки на миокард и фактическим кровоснабжением, наблюдается повышенная артериальная ригидность с нарушением демпфирующей функции аорты, что способствует развитию сердечно-сосудистой патологии у данной группы пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, спирометрия, контурный анализ пульсовой волны, аппланационная тонометрия, центральная гемодинамика, коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.11.2019 г.

Принята к публикации 15.01.2020 г.

*Контакты: Денис Александрович Пунин, e-mail: pun.92.work@gmail.com

*Contacts: Denis A. Punin, e-mail: pun.92.work@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3424-4540>

Для цитирования: Пунин Д.А., Милягин В.А. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОНТУРНОГО АНАЛИЗА ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 61-67. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-61-67

Abstract

The combination of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease is an urgent public health problem, that determines more severe disease progression, worse prognosis for the patient. **The aim** of the work was to evaluate the status of the cardiovascular system performing a pulse wave contour analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the severity of bronchial obstruction. **Material and Methods.** Applanation tonometry was performed in 60 patients (56 men, age 63.5 [IQR 59; 70] years) with chronic obstructive pulmonary disease to assess central hemodynamic parameters. The severity of obstructive disorders was determined by spirometry after taking bronchodilator. **Results.** In case of progression of bronchial obstruction, a decrease in parameters characterizing coronary blood flow was detected, mainly determined by an increase in heart rate and by a decrease in the duration of diastole. In addition, higher values of augmentation pressure, corrected by heart rate of 75 bpm, pulse pressure, central pulse height at the point of maximum rise of direct pulse wave were determined in patients with more severe bronchial obstruction. These parameters indicate higher values of arterial stiffness in this group of patients. **Conclusion.** In patients with chronic obstructive pulmonary disease and high values of bronchial obstruction there is an imbalance in the ratio of myocardial load and actual blood supply, and increased arterial stiffness with impaired aortic damping function, that contributes to the development of cardiovascular disease in this group of patients. These factors may explain high prevalence of cardiovascular disease in this group of patients.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, pulse wave contour analysis, applanation tonometry, central hemodynamic, subendocardial viability ratio*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 18.11.2019

Accepted for publication on 15.01.2020

For citation: Punin D.A., Milyagin V.A. STATUS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ACCORDING TO THE RESULTS OF A PULSE WAVE CONTOUR ANALYSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 61-67. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-61-67

Aix_{75} — индекс аугментации, приведенный к ЧСС 75 ударов в минуту; $C_{AP_{75}}$ — давление аугментации, приведенное к ЧСС 75 ударов в минуту; C_{DPTI} — центральный индекс времени диастолического давления; C_{MPD} — среднее центральное давление в диастолу; C_{MPS} — среднее центральное давление в систолу; $C_{P_{Tib}}$ — высота центрального пульса в точке максимума подъема прямой пульсовой волны; C_{SEVR} — центральный коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности; C_{TTI} — центральный индекс времени напряжения; DD — длительность диастолы; $DD_{\%}$ — длительность диастолы относительно периода сердечного цикла; ED — длительность систолы; P_{MAX_DPDT} — максимальная скорость подъема периферической пульсовой волны; $SatO_2$ — сатурация крови; AG — артериальная гипертония; $ДАД$ — диастолическое артериальное давление; $ДАД_{ц}$ — центральное диастолическое артериальное давление; $ЖЕЛ$ — жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду; $ПАД$ — пульсовое артериальное давление; $ПАД_{ц}$ — центральное пульсовое артериальное давление; $САД$ — систолическое артериальное давление; $САД_{ц}$ — центральное систолическое артериальное давление; $ССЗ$ — сердечно-сосудистые заболевания; $ХОБЛ$ — хроническая обструктивная болезнь легких; $ЧСС$ — частота сердечных сокращений

Введение

На сегодняшний день большое внимание уделяется коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Такое сочетание нозологий представляет актуальную проблему для здравоохранения из-за высокой распространенности ССЗ среди пациентов с ХОБЛ, сложности терапии и высокой летальности таких больных. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), летальность от ХОБЛ находится на 3 месте в структуре смертности, при этом, по данным исследования TORCH (2007), ССЗ являются причиной смерти каждого четвертого пациента, страдающего ХОБЛ [1]. В ретроспективном исследовании большой группы пациентов (более 900 тысяч человек), проведенном Cazzola M., et al. (2012), были показаны более высокие риски возникновения ССЗ у пациентов с обструктивными заболеваниями, такими как бронхиальная астма и ХОБЛ [2]. Кроме

того, доказан в два раза более высокий риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ при наличии тяжелой бронхиальной обструкции [3].

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ представляется актуальной для выявления ССЗ и назначения адекватного лечения. Одним из современных методов изучения состояния сердечно-сосудистой системы является контурный анализ пульсовой волны, позволяющий оценить уровни центрального артериального давления, параметры артериальной ригидности и выявить дисбаланс между нагрузкой на миокард и коронарной перфузией — параметры, влияющие на прогноз для здоровья и жизни коморбидного пациента [4].

Цель работы: оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ по результатам контурного анализа пульсовой волны в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции.

Материалы и методы

Нами было обследовано 60 пациентов (56 мужчин и 4 женщины, 63,5 [ИКР 59; 70] лет) с подтвержденным диагнозом ХОБЛ на базе пульмонологических отделений Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница» и Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 1».

Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз ХОБЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду менее 70%, модифицированный индекс Тиффно менее 0,7.

Критерии исключения были следующие: сердечная недостаточность II-IV функциональных классов, постоянная форма мерцательной аритмии, отсутствие кооперации пациента при проведении спирометрии. Для оценки легочной вентиляции всем пациентам была выполнена спирометрия через 20 минут после приема препарата сальбутамола в дозе 400 мкг. Оценивались объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и модифицированный индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Параметры центральной гемодинамики определялись методом апplanationной тонометрии (SphygmCor). Оценивались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровни периферического и центрального систолического, диастолического и пульсового артериального давления (САД, ДАД, ПАД, САД_ц, ДАД_ц, ПАД_ц), среднее центральное давление в систолу и в диастолу (С_{MPS}, С_{MPD}), максимальная скорость подъема периферической пульсовой волны (P_{MAX_DPDT}), высота центрального пульса в точке максимума подъема прямой (антеградной) пульсовой волны (C_{P_{Tth}}), давление и индекс аугментации в аорте, приведенные к ЧСС 75 ударов в минуту (C_{AP₇₅}, A_{ix₇₅}), длительность диастолы (DD), длительность систолы (ED), отношение длительности диастолы к длительности сердечного цикла, выраженное в процентах (DD_%). Параметр P_{MAX_DPDT}, по данным литературы, отражает сократительную способность миокарда [5]. C_{AP₇₅} и A_{ix₇₅} выступали в качестве характеристики ригидности артериального русла организма [6]. Для оценки нагрузки на миокард использовался центральный индекс времени напряжения (Central tension time index — C_{TTI}), который определялся как площадь под систолической частью пульсовой кривой [7]. Площадь под диастолической частью пульсовой кривой, или индекс времени центрального диастолического давления (Central diastolic pressure time index — C_{DPTI}), использовался в качестве показателя субэндокардиальной перфузии. Отношение C_{DPTI} к C_{TTI}, выраженное в процентах и называемое центральным коэффициентом субэндокардиальной жизнеспособности (central subendocardial viability ratio — C_{SEVR}), характеризовало соотноше-

ние коронарного кровотока и нагрузки на миокард (потребности миокарда в кислороде) [8]. Апplanationная тонометрия проводилась утром до приема гипотензивных препаратов и по истечении времени действия применяемых бронхолитиков.

Пациенты были распределены на 3 равные группы по 20 человек относительно тертилей ОФВ₁. В первую группу вошли пациенты с ОФВ₁ менее первого тертиля, который составил 43,10%; в третью группу — пациенты с ОФВ₁ более второго тертиля, равного 56,37%; во вторую группу вошли пациенты со значением ОФВ₁ в диапазоне между первым и вторым тертилем.

Данные представлены в виде Me (ИКР), где Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25-й процентиль — 75-й процентиль. Для сравнения показателей гемодинамики в исследуемых группах был применен критерий Краскела-Уоллиса. Для апостериорных парных сравнений использован критерий Данна. Для корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась в пакетах программ MS Office Excel 2007 и Statistica 10.

Результаты

Характеристика исследуемой группы: 56 мужчин и 4 женщины в возрасте 63,5 [59; 70] лет; рост — 172 [167; 175,3] см; масса тела — 69,5 [60; 83,3] кг; индекс массы тела (ИМТ) — 24,4 [21,3; 26,1] кг/м²; табачная нагрузка — 50 [35; 60] пачка/лет; выраженность одышки по шкале mMRC — 2 [1; 2]; выраженность симптоматики по результатам оценочного теста ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT тест) — 19,5 [14; 26] балла. Уровень сатурации крови (SatO₂) в покое составил 95 [93; 96] %. У 43 пациентов (71,7%) по данным анамнеза и результатам обследования выявлена артериальная гипертензия (АГ). Параметры легочной вентиляции и апplanationной тонометрии представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Параметры спирометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (n=60) после приема бронхолитика

Table 1. Spirometry parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (n=60) after the use of bronchodilator

Параметр / Parameter	Значение параметра, Me (ИКР) / Value, Me (IQR)
ОФВ ₁ , л / FEV ₁ , L	1,5 [1,4; 1,8]
ОФВ ₁ , % / FEV ₁ , %	53,1 [38,5; 58,5]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % / FEV ₁ /FVC, %	46 [37,3; 52,7]
ЖЕЛ, л / VC, L	3,5 [3; 4,4]
ЖЕЛ, % / VC, %	90,3 [80,9; 107,4]

Группы пациентов с различной выраженностью бронхиальной обструкции не отличались по возрасту, антропометрическим показателям и табачной нагрузке. Группы пациентов были сопоставимы по количеству больных с гипертонией (15 (75%) пациентов в первой группе, по 14 (70%) — во второй

и третьей группах). Характеристика групп пациентов с ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции представлена в таблице 3.

Показатели гемодинамики в трех группах пациентов, полученных при делении пациентов по уровню ОФВ₁, представлены в таблице 4.

У пациентов с наиболее выраженной бронхиальной обструкцией (группа 1) выявлен самый низкий уровень показателя эффективности коронарного кровотока (C_SEVR) среди трех групп как за счет снижения показателя (C_DPТИ), характеризующего уровень давления в коронарных артериях на протяжении всей диастолы и продолжительность коронарного кровотока, так и за счет увеличения показателя нагрузки на миокард (C_ТТИ). Снижение коронарного кровотока в первой группе определялось главным образом абсолютным (DD) и относительным (DD_%) уменьшением длительности диастолы за счет увеличения ЧСС. Кроме того, снижение площади диастолической части центральной пульсовой волны и увеличение площади систолической части пульсовой волны происходило за счет более раннего возвращения к сердцу отраженных волн, образующихся на периферии, в результате увеличения жесткости магистральных артерий. Об этом свидетельствует увеличение давления аугментации центрального систолического давления, приведенного к ЧСС 75 ударов в минуту, у пациентов с более выраженным нарушением бронхиальной обструкции. При этом статистически значимых различий в уровнях центрального артериального давления не выявлено. При более выраженной бронхиальной обструкции наблюдалось увеличение скорости максимального подъема периферической пульсовой волны (P_MAX_DPДТ) и величины давления в точке максимального подъема центральной пульсовой волны (C_P_ТТн). Увеличение этих показателей и периферического пульсового давления свидетельствует о нарушении демпфирующей функции аорты в результате повышения ее жесткости в группе пациентов с наиболее выраженной бронхиальной обструкцией.

Таблица 2. Параметры гемодинамики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (n=60)

Table 2. Hemodynamic parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (n=60)

Параметр / Parameter	Значение параметра, Ме (ИКР) / Value, Me (IQR)
Периферическая гемодинамика / Peripheral hemodynamic parameters	
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	132 [120,8; 145]
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	83,5 [75; 90]
ПАД, мм рт. ст. / PBP, mm Hg	47 [41; 60]
ЧСС, уд. в мин. / HR, bpm	75 [69; 85]
P_MAX_DPДТ, мм рт. ст. / с / mm Hg/s	729 [610; 978,3]
Центральная гемодинамика / Central hemodynamic parameters	
САД _ц , мм рт. ст. / SBP _с , mm Hg	121 [110; 130,3]
ДАД _ц , мм рт. ст. / DBP _с , mm Hg	85 [76; 94]
ПАД _ц , мм рт. ст. / PBP _с , mm Hg	35,5 [31; 45,3]
C_MPS, мм рт. ст. / mm Hg	112,5 [100,8; 120]
C_MPD, мм рт. ст. / mm Hg	95,5 [85; 102,3]
C_P_ТТн, мм рт. ст. / mm Hg	26 [23; 34]
C_AP ₇₅ , мм рт. ст. / mm Hg	9,5 [6; 12]
Aix ₇₅ , %	25 [19; 30,3]
ED, мс / ms	278 [258,8; 299]
DD, мс / ms	522,5 [454,8; 587,3]
DD _% , %	64 [62; 67]
C_ТТИ, мм рт. ст.*с/мин / mm Hg*s/min	2364 [2054; 2660]
C_DPТИ, мм рт. ст.*с/мин / mm Hg*s/min	3704 [3328; 4035]
C_SEVR, %	156 [138,8; 179]

Таблица 3. Характеристика пациентов с ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции
Table 3. Characteristics of groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease and different severity of bronchial obstruction

Показатель / Parameter	Группа 1 (ОФВ ₁ < 43,10%) n=20 / Group 1 (FEV ₁ < 43.10%) n=20	Группа 2 (ОФВ ₁ = 43,10 - 56,37%) n=20 / Group 2 (FEV ₁ = 43.10 - 56.37%) n=20	Группа 3 (ОФВ ₁ > 56,37%) n=20 / Group 3 (FEV ₁ > 56.37%) n=20	H	p для тенденции
Возраст, лет / Age, years	69 [62,3; 71]	61,5 [58; 67,3]	63,5 [61; 70]	5,11	0,0777
Рост, см / Height, cm	170,5 [168,8; 175]	170,5 [165,5; 178]	172 [169,3; 175]	0,21	0,8994
Масса тела, кг / Weight, kg	62 [57,8; 76]	72 [66,5; 92,3]	75 [63; 84,3]	4,41	0,1105
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	21,8 [20,3; 24,5]	24,6 [21,7; 30]	25,1 [21,9; 26,1]	4,77	0,0922
Табачная нагрузка, пачка/лет / Smoking history, pack/years	54 [33,8; 67,4]	47,5 [33,8; 51,3]	45 [41,5; 55,3]	1,75	0,4167
SatO ₂ , %	93 [92; 94,3]	95 [94,8; 96,3]	95 [95; 96]	9,71*	0,0078

* — различия значимы между группами 1 и 2, 1 и 3 при p < 0,05

* — difference is significant between the groups 1 and 2, 1 and 3 at p < 0,05

Таблица 4. Параметры апplanationной тонометрии у пациентов с ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции

Table 4. Applanation tonometry parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different severity of bronchial obstruction

Показатель / Parameter	Группа 1 (ОФВ ₁ < 43,10%) n=20 / Group 1 (FEV ₁ < 43,10%) n=20	Группа 2 (ОФВ ₁ = 43,10- 56,37%) n=20 / Group 2 (FEV ₁ = 43,10- 56,37%) n=20	Группа 3 (ОФВ ₁ > 56,37%) n=20 / Group 3 (FEV ₁ > 56,37%) n=20	Н Убрать столбик	р для тенден- ции
Периферическая гемодинамика / Peripheral hemodynamic parameters					
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	138 [120; 147,8]	135 [120,8; 145,5]	132 [121,8; 137,8]	0,70	0,7032
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	79 [70; 85,8]	86 [80; 91,8]	85 [77,3; 92,3]	5,04	0,0804
ПАД, мм рт. ст. / PBP, mm Hg	60 [47,5; 70,5]	44,5 [40,8; 54,3]	44,5 [40; 51,8]	7,37	0,0251
ЧСС, уд. в мин. / HR, bpm	90 [76; 95,3]	71 [68,3; 78]	70 [67,8; 76,8]	19,69*	0,0001
P_MAX_DPDT, мм рт. ст./с / mm Hg/s	996 [674,8; 1188]	641 [578,5; 769,5]	702,5 [620,3; 837,5]	8,73**	0,0127
Центральная гемодинамика / Central hemodynamic parameters					
САД _ц , мм рт. ст. / SBP _ц , mm Hg	118,5 [108; 132]	123,5 [114,8; 137,5]	120 [112,8; 126,3]	0,67	0,7168
ДАД _ц , мм рт. ст. / DBP _ц , mm Hg	80 [71; 87,3]	87,5 [81; 92,8]	86 [78,3; 93,3]	4,19	0,1232
ПАД _ц , мм рт. ст. / PBP _ц , mm Hg	42 [34,8; 50]	33,5 [30,8; 42,3]	33,5 [29,5; 40]	4,84	0,0890
C_MPS, мм рт. ст. / mm Hg	108 [97,5; 120,5]	114,5 [106; 124,3]	111,5 [102,8; 116,3]	0,99	0,6098
C_MPD, мм рт. ст. / mm Hg	92 [82,3; 99,3]	97,5 [89,8; 103,5]	96,5 [86,5; 102,5]	2,56	0,2787
C_P _{Тит} , мм рт. ст. / mm Hg	33,5 [25,5; 37,8]	25 [22,8; 31,3]	25,5 [22; 29,5]	6,41	0,0406
C_AP ₇₅ , мм рт. ст. / mm Hg	11,5 [9,8; 16]	8 [6; 11]	8,5 [4,8; 11]	7,90***	0,0193
Aix ₇₅ , %	28 [23,8; 32]	22 [19; 29,3]	24 [17; 30,3]	2,31	0,3143
ED, мс / ms	273,5 [250,8; 291,8]	290,5 [277,5; 304,3]	272 [259,5; 287]	3,36	0,1865
DD, мс / ms	392,5 [371,5; 502,5]	554 [482; 593,3]	571 [514,8; 609]	21,95*	<0,0001
DD _% , %	60 [57; 63,3]	65,5 [63,8; 67,3]	67 [64; 69,3]	26,65*	<0,0001
C_TTI, мм рт. ст.*с/мин / mm Hg*s/min	2472 [2272; 2934]	2372 [2005; 2660]	2168 [1976; 2428]	7,54***	0,0231
C_DPDI, мм рт. ст.*с/мин / mm Hg*s/min	3267 [3020; 3726]	3793 [3625; 4063]	3778 [3494; 4130]	11,16*	0,0038
C_SEVR, %	135 [111,5; 142,8]	165 [147; 180,5]	175 [162,3; 190,5]	29,71*	<0,0001

Примечание: * — различия достоверны между группами 1 и 2; 1 и 3 при p < 0,05; ** — различия значимы между группами 1 и 2 при p < 0,05; *** — различия достоверны между группами 1 и 3 при p < 0,05

Note: * — difference is significant between the groups 1 and 2, 1 and 3 at p < 0,05; ** — difference is significant between the groups 1 and 2 at p < 0,05; *** — difference is significant between the groups 1 and 3 at p < 0,05

Выявлена умеренная корреляционная связь между ОФВ₁ и C_SEVR, ОФВ₁ и длительностью диастолы, между ОФВ₁ и ЧСС, между ОФВ₁ и сатурацией, между сатурацией и ЧСС.

Графическое представление выявленных зависимостей представлено на рисунках 1-5.

Обсуждение

Анализ взаимосвязи показателей апplanationной тонометрии и выраженности обструктивных нарушений вентиляции свидетельствует о росте несоответствия между фактическим кровоснабжением миокарда и нагрузкой на миокард у пациентов с ХОБЛ при прогрессировании заболевания. Ухудшение кровоснабжения миокарда по мере снижения ОФВ₁ может найти объяснение в патофизиологических процессах, которые развиваются при наличии бронхиальной обструкции. Имеются данные как

о снижении сократительной способности миокарда у пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, так и о негативном влиянии гипоксии и персистирующего воспаления на сократимость миокарда [9]. Вероятно, что в основе снижения кровоснабжения миокарда лежит рост ЧСС, увеличивающийся по мере падения ОФВ₁, что косвенно подтверждается определением корреляционной связи между этими показателями. С одной стороны, рост ЧСС является компенсаторным механизмом для сохранения перфузии тканей, и носит адаптационный защитный характер при систолической дисфункции миокарда. С другой стороны, особенность кровоснабжения миокарда в диастолу ведет к тому, что по мере роста ЧСС сокращается время перфузии крови по коронарным артериям, негативно сказываясь на кровоснабжении сердечной мышцы [10, 11]. Однако нельзя исключить и другие механизмы взаимного влияния данных параметров на снижение коронарного кровотока. Например, М.А. Макаровой и соавторами (2013) было

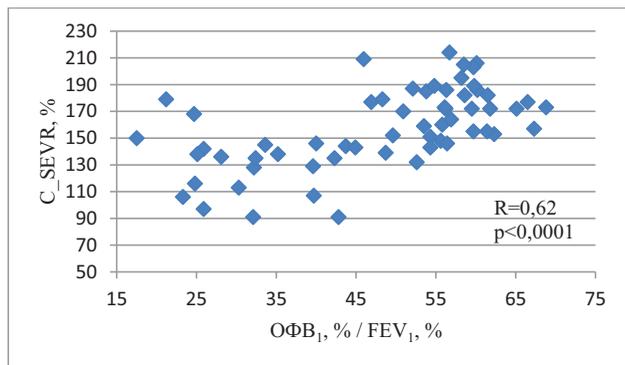


Рисунок 1. График рассеяния C_SEVR относительно ОФВ₁
Figure 1. Scatter plot of C_SEVR relative to FEV₁

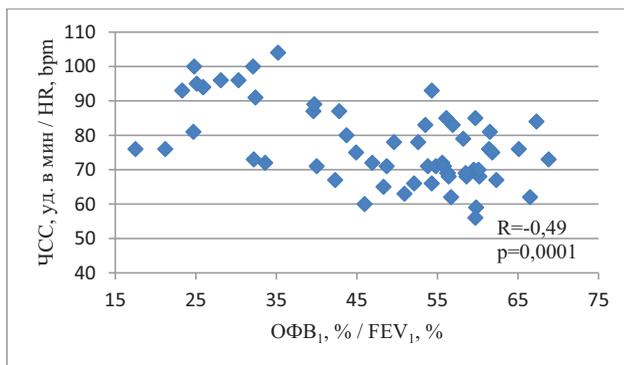


Рисунок 2. График рассеяния ЧСС относительно ОФВ₁
Figure 2. Scatter plot of HR relative to FEV₁

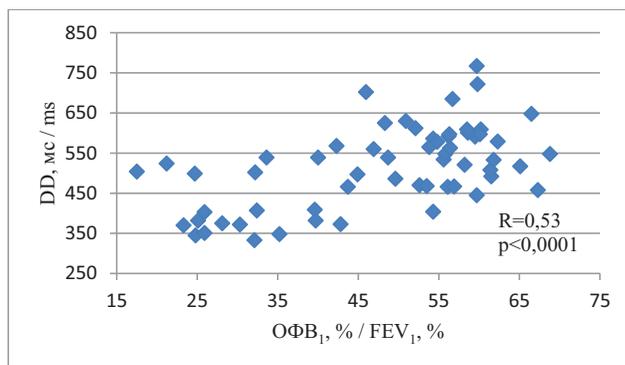


Рисунок 3. График рассеяния DD относительно ОФВ₁
Figure 3. Scatter plot of DD relative to FEV₁

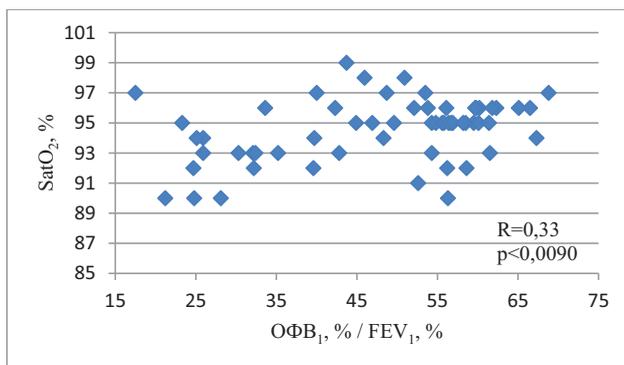


Рисунок 4. График рассеяния SatO₂ относительно ОФВ₁
Figure 4. Scatter plot of SatO₂ relative to FEV₁

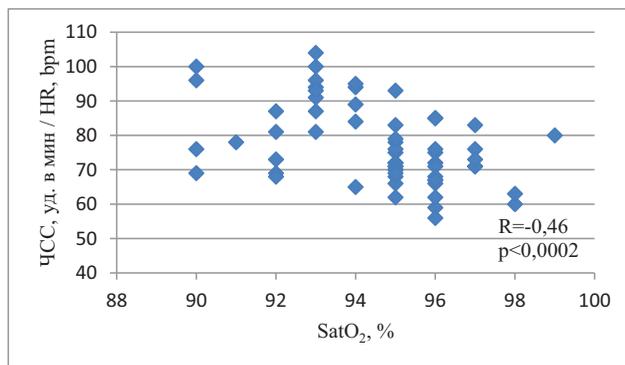


Рисунок 5. График рассеяния ЧСС относительно SatO₂
Figure 5. Scatter plot of HR relative to SatO₂

показано влияние гипоксии на развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ [12]. Нарушение функции эндотелия приводит к повышенному риску образования тромбов в артериальном русле, и к дисбалансу вазоконстрикторных и вазодилатационных механизмов [13]. Кроме того, есть данные о связи персистирующего воспаления и повышения ЧСС [14]. Если принять во внимание возраст пациентов, возможно предположить увеличение частоты

сердечных катастроф у больных ХОБЛ по мере снижения вентиляционной функции легких, что хорошо согласуется с результатами, полученными канадскими исследователями (Sin D., et al., 2005), показавшими более высокий риск возникновения коронарных событий у пациентов с ХОБЛ при прогрессировании бронхиальной обструкции [15]. Более высокие значения C_{AP75} и пульсового давления в группе пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией свидетельствуют о более высокой степени артериальной ригидности. Высокие значения P_{MAX_DPDT} у этой группы пациентов, вероятно, определяются не повышенным сердечным выбросом, а нарушением демпфирующей функции жесткой стенки аорты. В таком случае не происходит снижение энергии сердечного выброса за счет расширения аорты в систолу, вся энергия доходит до периферии и приводит к быстрому подъему пульсовой волны. Нарушение демпфирования пульсовой волны так же подтверждается повышенным уровнем высоты центрального пульса в точке максимального подъема прямой пульсовой волны (C_{P_{Tlh}}). Доказано, что повышение сосудистой ригидности, приводящее к увеличению энергии сердечного выброса, оказывает повреждающее действие на органы-мишени и является общепризнанным фактором риска раз-

вития сердечно-сосудистых событий [4], что отчасти может объяснять высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ.

Выводы

У пациентов с тяжелой обструкцией наблюдается повышенная артериальная жесткость с нарушением демпфирующей функции аорты, в результате чего нарушается перевод энергии систолы на диастолу, что приводит к повышению давления аугментации центральной пульсовой волны ($C_{AP_{75}}$), высоты центрального пульса в точке максимума подъема антеградной пульсовой волны ($C_{P_{Th}}$), максимальной скорости подъема периферической пульсовой волны (P_{MAX_DPDT}).

У пациентов с ХОБЛ по мере нарастания бронхиальной обструкции наблюдается рост дисбаланса в соотношении между нагрузкой на миокард и фактическим кровоснабжением, что так же может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ.

Вклад авторов

Д.А. Пунин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3424-4540>): разработка дизайна работы, проведение исследований (спирометрия, аппланационная тонометрия), статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных, формулировка выводов, подготовка рукописи

В.А. Милягин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0383-1072>): систематический обзор по проблеме и выбор направления исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных и формулировка выводов.

Author Contribution

D.A. Punin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3424-4540>): study design development, conducting research (spirometry, applanation tonometry), statistical processing, analysis and interpretation of the data, making up the conclusions, manuscript preparation

V.A. Milyagin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0383-1072>): a systematic review of the problem and the choice of research direction, study design development, data analysis and interpretation, making up the conclusions

Список литературы / References:

- McGarvey L., John M., Anderson J. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007; 62(5):411-415. DOI: 10.1136/thx.2006.072348
- Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respiratory Medicine*. 2012; 106(2):249-256. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.021
- Mannino D., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008; 32(4):962-969. DOI: 10.1183/09031936.00012408
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588-2605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
- Morimont P., Lambermont B., Desai T. et al. Arterial dP/dtmax accurately reflects left ventricular contractility during shock when adequate vascular filling is achieved. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012; 12: 13 DOI: 10.1186/1471-2261-12-13
- Nichols W., O'Rourke M., McDonald D. (2005). *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles*. 5th ed. London: Hodder Arnold; 2005.
- Sarnoff S., Braunwald E., Welch G. et al. Hemodynamic Determinants of Oxygen Consumption of the Heart with Special Reference to the Tension-Time Index. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1957; 192(1):148-156. DOI: 10.1152/ajplegacy.1957.192.1.148
- Buckberg G., Fixler D., Archie J., Hoffman J. Experimental Subendocardial Ischemia in Dogs with Normal Coronary Arteries. *Circulation Research*. 1972; 30(1):67-81. DOI: 10.1161/01.res.30.1.67
- Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапшина А.Ю. и др. Клиникопатогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Пульмонология*. 2014; (5): 5-1. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-5-10
- Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапшина А.Ю. et al. Clinical and pathogenic aspects of arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. *Russian Pulmonology*. 2014;(5):5-10. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-5-10 [In Russian]
- Kannel W., Kannel C., Paffenbarger R., Cupples L. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study. *American Heart Journal*. 1987; 113(6):1489-1494. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90666-1
- Amsterdam E., Hughes J., DeMaria A. et al. Indirect assessment of myocardial oxygen consumption in the evaluation of mechanisms and therapy of angina pectoris. *The American Journal of Cardiology*. 1974; 33(6):737-743. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90214-8
- Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; (3):36-40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40
- Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2013; (3):36-40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40. [In Russian]
- Vanhoutte P. Endothelial Control of Vasomotor Function. *Circulation Journal*. 2003; 67(7):572-575. DOI: 10.1253/circj.67.572
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Белова О.А. и др. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(6):819-826. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826
- Shalnova S.A., Deev A.D., Belova O.A. et al. Heart rate and its association with the main risk factors in the population of men and women of working age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):819-826. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826 [In Russian].
- Sin D., Man S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(1):8-11. DOI: 10.1513/pats.200404-032ms

Е.Н. Скрябина, Н.А. Магдеева*, Ю.М. Корнева

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

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ ГИПЕРОСТОЗ ПОЗВОНОЧНИКА, ИЛИ БОЛЕЗНЬ ФОРЕСТЬЕ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИЛИ НЕДОСТАТОЧНАЯ ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ?

E.N. Skryabina, N.A. Magdeeva*, Y.M. Korneva

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

ANKYLOSING SPINAL HYPEROSTOSIS OR FORESTIER DISEASE: DIFFICULTY IN DIAGNOSING OR LACK OF KNOWLEDGE?

Резюме

В статье продемонстрирован клинический случай заболевания, встречающегося преимущественно в старших возрастных группах — анкилозирующего гиперостоза позвоночника (АГП), или болезни Форестье. Редкость и малая изученность АГП и связанное с этим отсутствие настороженности в отношении данного заболевания, делает его диагностический поиск сложной задачей. Заболевание чаще встречается у пожилых людей, что требует дифференциальной диагностики с дегенеративными изменениями позвоночника. АГП — малосимптомное заболевание. Клиническая симптоматика определяется не столько гиперостозом самих связок и сухожилий, сколько развитием реактивного воспаления этих структур в процессе оссификации, перегрузкой еще подвижных сегментов позвоночника, смежных с анкилозированными позвонками. Определяющее значение для этого заболевания имеет поражение передней продольной связки позвоночника, непрерывность ее оссификации на протяжении не менее четырех позвонков (в отличие от травмы, опухоли). Важно отсутствие или малая выраженность анкилоза дугоотростчатых суставов, сакроилита, симметричности паравертебральных оссификаций, свойственных анкилозирующему спондилиту. Имеет значение отсутствие или слабая выраженность дегенеративных изменений межпозвонковых дисков, выявляемых при остеохондрозе. Для этой патологии не характерно наличие лабораторных и клинических признаков воспаления, поражения других органов и систем. В настоящее время не разработаны стандарты лечения АГП, что также усложняет выбор тактики ведения пациентов. Недостаточный объем информации по данному заболеванию делает необходимым более широкое освещение патологии с целью совершенствования навыков диагностики, назначения своевременного и полноценного лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий гиперостоз позвоночника, болезнь Форестье, оссификация передней продольной связки позвоночника

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 29.10.2019 г.

Принята к публикации 25.12.2019 г.

Для цитирования: Скрябина Е.Н., Магдеева Н.А., Корнева Ю.М. АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ ГИПЕРОСТОЗ ПОЗВОНОЧНИКА, ИЛИ БОЛЕЗНЬ ФОРЕСТЬЕ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИЛИ НЕДОСТАТОЧНАЯ ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ? Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 68-73.
DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-68-73

Abstract

The article demonstrates a clinical case of a disease that occurs mainly in older age groups — ankylosing spinal hyperostosis (AHP) or Forestier disease. The rarity and lack of knowledge of AHP and the associated lack of alertness in relation to this disease makes its diagnostic a difficult task. The disease is more common in older people, which requires differential diagnosis with degenerative changes of the vertebrae. AHP is a low-symptom

*Контакты: Надежда Анатольевна Магдеева, e-mail: magnad4@yandex.ru

* Contacts: Nadezhda A. Magdeeva, e-mail: magnad4@yandex.ru

disease. Clinical symptoms are determined not so much by hyperostosis of the ligaments and tendons by themselves, but by the development of reactive inflammation of these structures during the process of ossification, overloading of still moving segments of the spine adjacent to ankylosed vertebrae. Of particular importance for this disease is the defeat of the anterior longitudinal ligament, the continuity of its ossification for at least four vertebrae (in contrast to trauma, tumors). Important is absence or low severity of ankylosis of the arched joints, sacroiliitis, characteristic of ankylosing spondylitis. The absence or weak severity of degenerative changes in the intervertebral discs detected in osteochondrosis matters. The presence of laboratory and clinical signs of inflammation, damage to other organs and systems is not typical to this pathology. At present time we have no treatment standards for AHP, which also makes the choice of patient management tactics complicated.

The insufficient amount of information about this disease makes wider coverage of the pathology necessary in order to improve diagnostic skills, prescribing timely and complete treatment.

Key words: *ankylosing spinal hyperostosis, Forestier disease, ossification of the anterior longitudinal ligament*

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 29.10.2019

Accepted for publication on 25.12.2019

For citation: Skryabina E.N., Magdeeva N.A., Korneva Y.M. ANKYLOSING SPINAL HYPEROSTOSIS OR FORESTIER DISEASE: DIFFICULTY IN DIAGNOSING OR LACK OF KNOWLEDGE? The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 68-73. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-68-73

АГП — анкилозирующий гиперостоз позвоночника,

Анкилозирующий гиперостоз позвоночника (АГП), или болезнь Форестье — редкое невоспалительное заболевание, сопровождающееся оссификацией передней продольной связки позвоночника. Оно является частью диффузного идиопатического гиперостоза скелета, для которого характерна множественная оссификация сухожилий, связок, апоневроз, капсул суставов. АГП чаще развивается у пожилых (94,5% случаев пациенты старше 60 лет) [1]. Заболевание возникает без каких-либо внешних причин и поэтому называется идиопатическим. Редкая встречаемость затрудняет изучение причинных факторов АГП. Пожилой возраст служит основанием предполагать, что АГП развивается в результате происходящих в соединительной ткани процессов старения. Значительно реже аналогичные изменения встречаются в молодом или среднем возрасте, и в этом случае являются проявлением некоторых эндокринных или метаболических заболеваний.

Соответствующую картину под названием «анкилозирующего старческого гиперостоза» позвоночника впервые описали J. Forestier и J. Rots-Querol в 1950 г. В последующем этот патологический процесс обозначили термином «болезнь Форестье».

В большинстве случаев болезнь манифестирует с поражения грудного отдела позвоночника, чаще захватывая его центральную часть, затем в процесс вовлекаются поясничный и шейный отделы [2-4]. Оссификация начинается в основном с правой стороны, что предположительно связано с отсутствием пульсации аорты, которая препятствует обызвествлению тканей позвоночника слева.

Диагноз АГП основывается главным образом на анализе рентгенологических изменений [5]. Решающее значение имеет боковая проекция, позволяющая получить изображение позвоночника и передней продольной связки. Отличительными особенностями

заболевания являются: оссификация с резким утолщением передней продольной связки вдоль всей передней поверхности позвонков от затылочной кости до крестца, непрерывность и протяженность оссификации на уровне нескольких позвоночных сегментов, отсутствие существенных изменений тел позвонков и межпозвоночных промежутков, симметричности паравертебральных оссификаций. Менее характерно для АГП формирование остеофитов, оссификаций задней продольной связки, капсул дугоотростчатых суставов.

АГП — малосимптомное заболевание. Однако могут встречаться изнуряющие ежедневные боли во многих отделах позвоночника, не поддающиеся традиционной терапии.

Клиническая симптоматика — боли, дискомфорт, скованность в разных отделах позвоночника — определяется не столько гиперостозом самих связок и сухожилий, сколько развитием реактивного воспаления этих структур в процессе оссификации, перегрузкой еще подвижных сегментов позвоночника, смежных с анкилозированными позвонками. При поражении грудного отдела позвоночника могут наблюдаться ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки, при вовлечении в процесс шейного отдела — дисфагия, дизартрия в связи со сдавлением пищевода, гортани, трахеи. В случае гипертрофии задней продольной связки возникает угроза сдавления спинного мозга с развитием миелопатии, парезов и параличей [6]. Маркеры воспалительной активности АГП не выходят за пределы нормы.

Поскольку четкие представления о факторах, вызывающих АГП, пока отсутствуют, его специфическое лечение является предметом поисков и исследований. Для облегчения состояния пациентов применяется симптоматическая терапия, включающая назначение противовоспалительных препаратов

(мелоксикама, цефекоксиба, ибупрофена), магнитотерапию, лазеротерапию, водолечение (сероводородные и радоновые общие лечебные ванны), массаж, лечебная физическая культура (ЛФК). Иррадирующие боли купируют локальным введением глюкокортикостероидов и анестетиков, аппликациями противовоспалительных средств, назначением ультрафонофореза гидрокортизоновой мази. При неблагоприятном течении болезни, особенно сопровождающимся сдавлением внутренних органов, возможно проведение оперативного лечения: доступом по Кловарду удаляют увеличенную в объеме оссифицированную переднюю продольную связку и устанавливают фиксирующую пластину по передней поверхности тел позвонков.

Редкость данной патологии делает целесообразным освещение отдельных клинических случаев заболевания с целью улучшения его диагностики и поиска оптимальной тактики лечения.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее особенности симптоматики и диагностики АГП.

Больная П., 58 лет, продавец, поступила в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» с жалобами на постоянную боль по передней поверхности шеи, не связанную с движениями и не усиливающуюся в покое, ощущение «обруча» на шее, затруднение глотания, особенно твердой пищи, нарушение фонации голоса, охриплость, затруднение движений в шейном отделе позвоночника при его сгибании вперед и в сторону.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2016 году (в возрасте 56 лет) наблюдалась у невролога с жалобами на боли в шее и, связанные с ними, затруднения движений позвоночника. Был установлен диагноз остеохондроза шейного отдела позвоночника, проводилось медикаментозное, физиотерапевтическое лечение с положительным эффектом. Выявленные изменения при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в шейном отделе позвоночника — оссификация передней продольной связки протяженностью 35 мм — должным образом оценены не были (Рис. 1). Летом 2018 года (в возрасте 58 лет) перенесла острое респираторное заболевание, осложнившееся гнойным отитом. Больная успешно проходила лечение у ЛОР-врача, однако вскоре стала отмечать вышеуказанные жалобы. Амбулаторно была сделана фиброларингоскопия, выявившая подвижность голосовых и черпаловидных связок, симметричность их при фонации, широкую голосовую щель, свободные синусы, отсутствие изменений надгортанника и подкладочного пространства. По задней стенке ротоглотки (на уровне верхнего края надгортанника) визуализировалось подслизистое образование до 2 см в диаметре с неизменной и смещаемой над ним слизистой.

Для уточнения диагноза была проведена компьютерная томография (КТ) гортани, гортаноглотки и шейного отдела позвоночника в обычном режиме.

Выявлены выраженные структурные изменения в шейном отделе позвоночника с выпрямлением шейного лордоза, фрагментарной оссификацией задней продольной связки, выступающей в позвоночный канал. По вентральной поверхности тел позвонков определялись массивные костные разрастания оссифицированной передней продольной связки толщиной до 9 мм справа и 11 мм слева, размером в аксиальной плоскости до 14×26 мм, сливающиеся между собой в вертикальном направлении, формируя костный массив протяженностью до 77 мм (увеличенный по сравнению с 2016 годом более, чем в 2 раза). Дорзальные отделы стенки ротоглотки и пищевода оттеснены костными разрастаниями вентрально, имели асимметричную локализацию. Левые отделы верхнего и среднего констрикторов глотки, небно-глоточной миндалины, черпалонадгортанниковой складки, преддверной складки и задней стенки глотки утолщены относительно правых отделов на 0,3–2,6 мм. Просвет ротоглотки асимметричен за счет уменьшения размера слева. Надгортанник расположен слегка косо со смещением левых отделов вентрально. Его каудальный отдел слева был в два раза шире правой половины. В заключении исследования было отмечено, что деформация отделов ротоглотки и асимметрия дорзальных структур, формирующих заднюю стенку с утолщением и увеличением объема слева, обусловлены воздействием обезображивающего оссифицирующего лигаментоза передней продольной связки шейного отдела позвоночника. Выявлено неполное смыкание голосовых связок во время фонации с диастазом между ложными связками 0,2 мм, между истинными — 1,3 мм (Рис. 2, 3).

При осмотре в стационаре внешний вид больной без особенностей. Отмечается небольшая сглаженность физиологических изгибов позвоночника. Движения в грудном и поясничном отделах позвоночника без ограничений: симптом Томайера 3 см, симптом Шюббера, Отта — 5 см, экскурсия грудной клетки — 5 см. Некоторые отклонения выявлены со стороны шейного отдела: расстояние подбородок — грудина 3 см, угол бокового наклона шейного отдела позвоночника в обе стороны менее 45 градусов. Болезненность остистых отростков на протяжении всего позвоночника отсутствуют. Суставы не изменены, движения в них не ограничены. Патологии со стороны внутренних органов не обнаружено.

С целью исключения заболевания из группы серонегативных спондилоартритов исследовались лабораторные показатели: общий анализ крови (ОАК) и общий анализ мочи (ОАМ) — без патологических изменений; С-реактивный белок, уровень глюкозы, холестерина, щелочная фосфатаза, ревматоидный фактор в пределах нормы, антиген HLA-B27 не выявлен.

При МРТ-исследовании крестцово-подвздошных сочленений патологических отклонений не отмечено. С помощью повторной КТ дополнительно была



Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника. Оссификация передней продольной связки на протяжении 35 мм
Figure 1. Magnetic resonance imaging of the cervical spine. Ossification of the anterior longitudinal ligament over 35 mm



Рисунок 2. Компьютерная томограмма шейного отдела позвоночника в аксиальной плоскости. Стрелкой указана оссификация передней продольной связки по передней поверхности тела позвонка размером 14,9×26,1 мм
Figure 2. Computer tomogram of the cervical spine in the axial plane. The arrow indicates the ossification of the anterior longitudinal ligament along the front surface of the vertebral body with a size of 14.9 × 26.1 mm

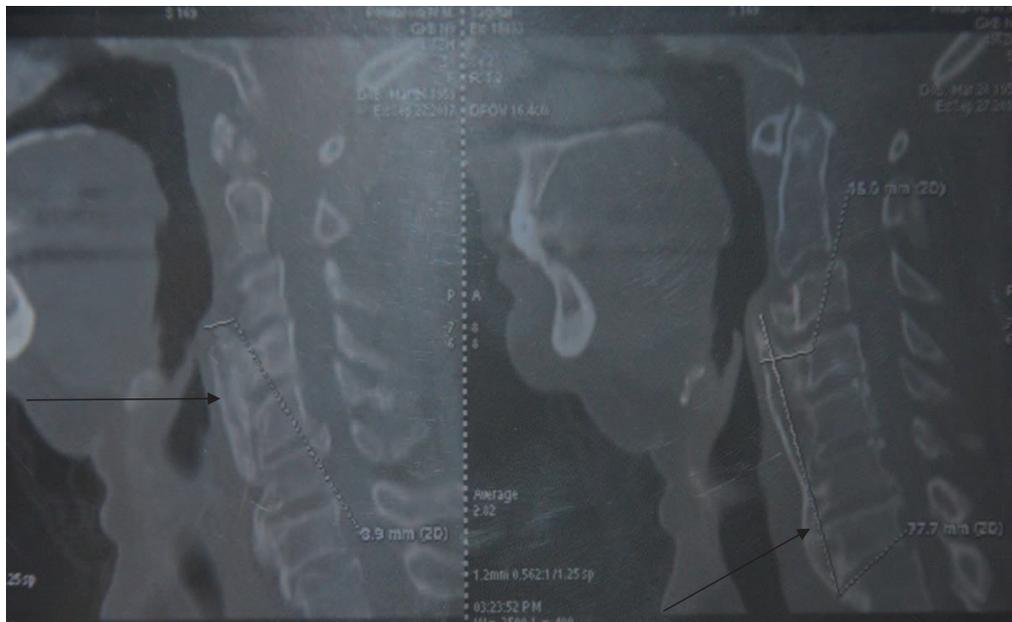


Рисунок 3. Компьютерная томограмма шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Стрелками указаны костные разрастания передней продольной связки, сливающиеся между собой в вертикальном направлении, образуя массив длиной 77,7 мм, шириной до 16,0 мм
Figure 3. Computer tomogram of the cervical spine in lateral projection. The arrows indicate the bone growths of the anterior longitudinal ligament, merging together in the vertical direction, forming an array of 77.7 mm long, up to 16.0 mm wide

выявлена оссификация передней продольной связки по переднему контуру тел позвонков на всем протяжении грудного и поясничного отделов позвоночника, наиболее выраженная на уровне Th5 — Th10, Th12-L3 позвонков, изменений формы тел позвонков не отмечено.

Проведенное обследование больной позволило выставить диагноз: *Анкилозирующий гиперостоз позвоночника (болезнь Форестье)*.

Больной было проведено лечение эторикоксибом 60-90 мг/сут, магнитотерапией, которое привело к полному исчезновению болей в области шеи и затруднения глотания. В дальнейшем больной показано наблюдение ревматолога и, при необходимости, проведение консервативного, либо оперативного лечения.

Обсуждение

В настоящее время все больше уделяют внимания изменениям, происходящим в организме пожилых людей, в том числе наличию хронического воспаления, болевого синдрома, подбору адекватной, безопасной терапии. Боли в спине возникают практически у каждого человека в течение жизни, но наиболее часто — у людей старшего возраста. Болевой синдром может быть обусловлен совершенно различными патологическими процессами. Однако, врачи, особенно первичного звена, при обращении по поводу болей в спине у пациентов старших возрастных групп не всегда уделяют достаточно внимания диагностике, связывая имеющиеся симптомы с наиболее распространенными дегенеративно-дистрофическими заболеваниями. Информированность и широкий кругозор врачей будут способствовать не только ранней диагностике, но и позволят повысить приверженность пациентов к лечению, уменьшить полипрагмазию, что особенно важно у пожилых пациентов. В нашей работе продемонстрирован клинический случай заболевания, встречающегося преимущественно в старших возрастных категориях.

Редкость и малая изученность АГП, и связанное с этим отсутствие настороженности в отношении данного заболевания, делают диагностический поиск крайне сложным для врача и, порой, тяжелым — для пациента [7]. Усложняет диагностику и во многом схожесть АГП с некоторыми заболеваниями, сопровождающимися поражением позвоночника (опухоль, травмы, остеохондроз, анкилозирующий спондилит и др.) В этой связи необходимо использовать наиболее информативные методы исследования — КТ и МРТ с учетом диагностических признаков (D. Resnica и Y. Niwayama, 1988), помогающих легче ориентироваться в особенностях симптоматики и дифференциальной диагностики АГП [6]. Отмечая преимущественное поражение передней продольной связки при АГП, авторы считают первым признаком заболевания непрерывность ее оссифи-

кации на протяжении не менее четырех позвонков. Данное условие позволяет отличить АГП от таких патологических состояний, как инфекции, опухоли, травмы, характеризующихся локальными процессами в позвоночнике. Вторым признаком, по мнению авторов, является отсутствие анкилоза дугоотростчатых суставов и сакроилиита, свойственных анкилозирующему спондилиту. К этому можно добавить и отсутствие симметричности паравертебральной оссификации, клинических и лабораторных признаков воспаления при АГП. Третьим признаком АГП с точки зрения указанных авторов, является отсутствие (или слабая выраженность) дегенеративных изменений межпозвонковых дисков (снижения их высоты, краевого склероза тел позвонков), выявляемых при остеохондрозе.

Помимо этих признаков можно также отметить и характерное для АГП отсутствие поражения других органов и систем, за исключением эктопической оссификации энтезисов, связок и сухожилий.

Все особенности АГП, включая возрастные, соответствуют признакам, которые были отмечены у нашей пациентки, что позволяет говорить о правомочности диагноза АГП.

Выводы

Редкость и малая изученность АГП делают необходимым более широкое обсуждение данной патологии для формирования навыков диагностики, своевременного и полноценного оказания помощи больным.

Отличительными особенностями АГП являются: пожилой возраст больных, непрерывность оссификации передней продольной связки не менее четырех позвонков, отсутствие или слабая выраженность дегенеративных изменений межпозвонковых дисков, рентгенологических признаков анкилоза дугоотростчатых суставов, симметричности паравертебральных оссификаций поражения других органов и систем.

В нашем случае диагноз был установлен через год после проведенного МРТ-исследования, при котором не была произведена должная оценка оссификации передней продольной связки. По данным литературы путь к постановке диагноза АГП сложный и длительный: выявляются остеохондроз, объемные процессы пищевода и гортани при проведении повторных КТ, в некоторых случаях устанавливается трахеостома и рекомендуется биопсия образования, прежде чем диагноз АГП будет верифицирован [4, 5-6].

Вклад авторов

Е.Н. Скрябина: концепция статьи, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации

Н.А. Магдеева: анализ, интерпретация данных, написание рукописи, проверка интеллектуального содержания

Ю.М. Корнева: сбор, анализ данных, интерпретация результатов

Contribution of Authors

E.N. Scriabin: article concept, analysis, data interpretation, manuscript writing, intellectual content verification, manuscript approval for publication

N.A. Magdeeva: analysis, data interpretation, manuscript writing, intellectual content verification

Yu.M. Korneva: data collection, analysis, interpretation of results

Список литературы/References:

1. Dutta S., Biswas K.D., Mukherjee A., et al. Dysphagia Due to Forestier Disease: Three Cases and Systematic Literature Review. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2014; 66(Suppl. 1):379-84. doi:10.1007/s12070 -011-0334-3
2. Holton K.F., Denard P.J., Yoo J.U. et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: The MrOS Study. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41(2):131–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.001.
3. Sham S., Rajeswari S., Tamilselvelam T.N. et al. Forestier disease. *Indian J Rheumatol*. 2014; 9(2):86-7. doi: 10.1007/s12070-011-0334-3.
4. Mazieres B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier/Rotes — Querol disease): what's new? *Joint Bone Spine*. 2013; 80(5):466-70. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.011.
5. Старкова А.С., Эрдес Ш.Ф. Сложности в диагностике идиопатического гиперостоза скелета (болезни Форестье). *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (Прил1):80-2. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-80-82
Starkova A.S., Erdes S.F. Difficulties in the diagnosis of idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(Suppl. 1): 80-2. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-80-82 [In Russian]
6. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (Избранные). 2-е изд. М.: МЕДпресс — информ. 2010; 270 с. ISBN: 978-5-98322-996-9
Bunchuk N.V. Rheumatic diseases of the elderly (Selected). 2nd ed. М.: MEDpress — inform. 2010; 270 p. ISBN: 978-5-98322-996-9 [In Russian]
7. Логинов Н.В. Диффузный идиопатический скелетный гиперостоз: сложности диагностики у пациента с дисфагией и диспноэ. *Российский медико-биологический вестник имени Академика И.П. Павлова*. 2018; 26(4): 528-32. DOI:10.23888/PAVLOVJ2018264528-532.
Loginov N.V. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnostic difficulties in a patient with dysphagia and dyspnea. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni Akademika I.P. Pavlova*, 2018; 26(4): 528-32. DOI:10.23888/PAVLOVJ2018264528-532 [In Russian].

**В феврале 2020 года ФГБОУ ВО «Курский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
отмечает 85-летие со дня основания**

В день юбилея примите самые теплые и сердечные поздравления и пожелания от коллектива редакции журнала «Архивъ внутренней медицины».

КГМУ, имеющий богатейшие традиции в подготовке медицинских кадров, прошел большой и славный путь, задавая и сохраняя высокие стандарты медицинского образования. Высококвалифицированный профессорско-преподавательский состав, широкий спектр направлений подготовки и специальностей создают условия и возможности для обновления и совершенствования процесса обучения студентов и аспирантов, постоянного повышения качества подготовки специалистов медицинского профиля.

В этот юбилейный день хочется выразить искреннюю благодарность ректору университета, профессору *Лазаренко Виктору Анатольевичу*, профессорско-преподавательскому составу и всем сотрудникам университета за нелегкий труд, который так необходим людям.

Желаем всем сотрудникам и студентам университета дальнейших успехов, благополучия, реализации новых проектов в сфере образования, науки и охраны здоровья нашего населения.

**А.А. Якушев*¹, И.Г. Федоров^{1,2}, Л.Ю. Ильченко²,
С.С. Шмыкова², Н.В. Ильин², Г.Г. Тотолян²,
И.О. Сиренова¹, И.Г. Никитин^{2,3}**

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

²— Кафедра госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³— Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

СИНДРОМ ФИШЕРА-ЭВАНСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

**A.A. Yakushev*¹, I.G. Fedorov^{1,2}, L.Yu. Ilchenko², S.S. Shmycova²,
N.V. Ilin², G.G. Totolyan², I.O. Sirenova², I.G. Nikitin^{2,3}**

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

²— 2nd Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

³— Federal state autonomous institution «Centre of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

FISHER-EVANS SYNDROME. CASEREPORT IN PHYSICIAN'S PRACTICE

Резюме

В статье приведены особенности диагностики и лечения редкой патологии, сочетающей аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру с аутоиммунной гемолитической анемией — синдром Фишера-Эванса. Пациентка П., 68 лет госпитализирована в стационар бригадой скорой медицинской помощи с направительным диагнозом «Острый панкреатит». Геморрагический и анемический синдромы являлись ведущими в клинической картине заболевания. При физикальном осмотре у П. выявлены геморрагические высыпания в виде полосы в области паховых складок, передней поверхности бедер и голеней. В ходе дифференциально-диагностического поиска был установлен диагноз синдром Фишера-Эванса. Начальные пероральная и пульс-терапия преднизолоном эффекта не оказали. Пациентке регулярно проводилось переливание тромбоцитарной массы. При включении в терапию элтромбопаг отмечено улучшение состояния пациентки, а также тенденция к нарастанию уровня тромбоцитов. На 35-е сутки пациентка была выписана из стационара.

Нами рассмотрены различные клинические варианты тромбоцитопении, встречающиеся в реальной клинической практике.

Ключевые слова: синдром Фишера-Эванса, клинические варианты тромбоцитопений, преднизолон, элтромбопаг

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.11.2019 г.

Принята к публикации 22.01.2020 г.

Для цитирования: Якушев А.А., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю. и др. СИНДРОМ ФИШЕРА-ЭВАНСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 74-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80

*Контакты: Андрей Александрович Якушев, e-mail: dgin1260@yandex.ru

*Contacts: Andrey A. Yakushev, e-mail: dgin1260@yandex.ru

Abstract

The article presents the clinical features and treatment options for autoimmune thrombocytopenic purpura associated with autoimmune hemolytic anemia in the context of Fisher-Evans syndrome. Patient P. was admitted to the emergency department by an ambulance team with a direct diagnosis of acute pancreatitis. Leading clinical syndromes were hemorrhagic and anemic syndromes. A physical examination also revealed a strip-formed hemorrhagic rash in the area of inguinal folds, the anterior surface of the thighs and lower legs. During the differential diagnostic search, the diagnosis of Fisher-Evans syndrome was established. Initial oral and pulse therapy with prednisone was not effective. The patient received platelet transfusions regularly. When eltrombopag was included in therapy, there was an improvement in the patient's condition, as well as a tendency to increase the level of platelets. On the 35th day, the patient was discharged from the hospital.

We examined various clinical variants of thrombocytopenia, I meet in real clinical practice.

Key words: Fisher-Evans syndrome, clinical features of thrombocytopenias, prednisone, eltrombopag

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.11.2019

Accepted for publication on 22.01.2020

For citation: Yakushev A.A., Fedorov I.G., Ilchenko L.Yu. et al. FISHER-EVANS SYNDROME. CASEREPORT IN PHYSICIAN'S PRACTICE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 74-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80

АД — артериальное давление, ГКС — глюкокортикостероиды, ГЭО — гастроэнтерологическое отделение, ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, КТ — компьютерная томография, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ОАК — общий клинический анализ крови, ОАМ — общий клинический анализ мочи, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФКС — фиброколоноскопия, ФЭС — синдром Фишера-Эванса, ЭГДС — эзофагогастроудоденоскопия, HELLP-синдром — (Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy) гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения (в III триместре беременности)

Введение

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\lambda$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него [1]. Типичным проявлением ИТП является развитие на фоне полного здоровья петехий или пурпуры через несколько дней или недель после перенесенного инфекционного заболевания.

Комбинация ИТП с аутоиммунной гемолитической анемией, именуется синдромом Фишера-Эванса (ФЭС). Заболевание впервые описал J.A. Fisher в 1947 г., предположивший иммунный генез анемии и тромбоцитопении. В 1951 г. R.Evans исследовал 24 пациента в возрасте от 3 до 78 лет с изолированной АИГА, изолированной тромбоцитопенией (в некоторых случаях была также отмечена нейтропения) и различными вариантами их сочетаний [2].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6-3,9 случаев на 100 000 населения в год, распространенность колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. Дети болеют чаще взрослых, а пик заболеваемости приходится на пять лет.

Несмотря на то, что первые случаи развития ФЭС были описаны в педиатрии, его манифестация может наблюдаться в любом возрасте. Согласно исследованию, проведенному в Дании с 1977 г. по 2017 г., медиана заболеваемости ФЭС составила 58,5 лет [3].

ФЭС является диагнозом исключения ввиду того, что по отношению к другим заболеваниям может быть как первичным, так и вторичным. Описана ассоциация с такими патологическими состояниями как системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, лимфо-пролиферативные заболевания и др. Не исключается связь ФЭС с контаминацией хеликобактера пилори. Ниже представлено описание клинического случая пациентки П., 69 лет с ФЭС первичного характера.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., до 2018 г. чувствовала себя удовлетворительно. В анамнезе имелась компенсированная гипертоническая болезнь с максимальным артериальным давлением (АД) 150 и 90 мм рт. ст., без сердечно-сосудистых событий; а также распространенный остеохондроз с дорсалгией, по поводу чего систематически в течение полугода принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Кроме того обращало на себя внимание немотивированное снижение массы тела на 20 кг с 2017 г. (с 73 кг до 53 кг).

Наследственный и лекарственный анамнез без особенностей: у пациентки и ее родственников отсутствовали аллергические и аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования.

Весной 2018 г. Пациентка П., отметила появление слабости и одышки при небольшой физической нагрузке, в связи с чем обратилась к терапевту по месту жительства.

При амбулаторном обследовании в общем анализе крови выявлено снижение уровня гемоглобина до 95 г/л, лейкоциты составили $5,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты не определялись. Без исследования содержания сывороточного железа был назначен препарат железа, который пациентка принимала 2 месяца без эффекта. За 2 недели до госпитализации появились боли тупого характера в эпигастральной области и левом подреберье без четкой связи с приемом пищи и физической активностью, а также периодическое повышение температуры до 38 °С, без ознобов, длительностью до 1-2 часов, дважды в неделю, самостоятельно проходящее. Диспепсические и дизурические явления отсутствовали. Стул оформленный, без примесей крови.

П. обратилась в поликлинику по месту жительства, откуда бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в городскую клиническую больницу им. В.М. Буянова с направительным диагнозом «Острый панкреатит» (?). На этапе обследования в приемном отделении данных за острую хирургическую патологию получено не было (выполнены: обзорная рентгенография и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, общие клинический анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ), консультация хирурга). В связи с неясной причиной болевого синдрома в животе госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение (ГЭО).

В ГЭО у пациентки сохранялись жалобы на слабость, утомляемость, дискомфорт в эпигастральной области. Состояние П. расценивалось как средней степени тяжести. Температура — 36,8 °С. Индекс массы тела составлял 18,75 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, без желтушного оттенка. Лимфоузлы не увеличены. На коже, в области паховых складок и на передней поверхности обоих бедер имелись геморрагические высыпания в виде полосы шириной 4 см; аналогичные высыпания меньшей интенсивности — в области голени (рисунок 1).

В легких дыхание везикулярное, тахипноэ — до 24 дыхательных движений в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, тахикардия — частота сердечных сокращений 100 уд/мин, гипотония (АД — 90 и 60 мм рт.ст.). Язык влажный. Живот нормальных размеров, мягкий, нерезко болезненный при пальпации в верхней половине живота, в правом подреберье. Печень и селезенка перкуторно и пальпаторно не увеличены.

По данным ОАК установлена нормохромная микроцитарная анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 94 г/л), лейкопения — $3,3 \times 10^9$ /л без сдвига в лейкоцитарной формуле и тяжелая тромбоцитопения — 14×10^9 /л. В анализе крови отмечался ретикулоцитоз (25%), в связи с чем был заподозрен и впоследствии подтвержден пробой Кумбса гемолитический характер анемии.

В ОАМ обнаружен уробилиноген (3,2 мкмоль/л), качественная реакция на билирубин — отрицательная; белок, глюкоза не выявлены.

Исследованы биохимические показатели крови: аламинная (9 МЕ/л) и аспарагиновая (27 МЕ/л) аминотрансферазы, общий билирубин (15 мкмоль/л), конъюгированный билирубин (2 мкмоль/л), неконъюгированный билирубин (13 мкмоль/л), щелочная фосфатаза (108 МЕ/л), лактатдегидрогеназа (230 МЕ/л), общий белок (66 г/л), мочевины (7 ммоль/л), креатинин (92 мкмоль/л), сывороточное железо (11 мкмоль/л), глюкоза (5,2 ммоль/л), α -амилаза (108 МЕ/л) — отклонений не выявлено. В коагулограмме обнаружено более чем пятикратное увеличение содержания D-димеров (3020 мкг/л), остальные исследуемые параметры (протромбиновый индекс (100%), тромбиновое время (17,4 с), фибриноген (2,2 г/л), международное нормализованное отношение (1)) — в пределах референсных значений.

При проведении бактериологического исследования биологических сред (кровь, моча) роста микрофлоры не получено.

ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии левого желудочка, тахикардия — 98 уд/мин.

При УЗИ органов брюшной полости и почек патологических изменений печени, билиарной системы, селезенки, почек не выявлено; отмечена лишь повышенная эхогенность поджелудочной железы.

Учитывая длительный прием НПВС, анемию, проведены эндоскопические исследования.



Рисунок 1.
Петехиальная сыпь на нижней конечности у пациентки П.
Figure 1.
Petechial rash on the lower extremity in patient P.

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены: розетка кардии смыкается неполностью, поверхностный гастрит (слизистая оболочка желудка диффузно умеренно гиперемирована, истончена, сосудистый рисунок усилен); изменений слизистой пищевода, двенадцатиперстной кишки не обнаружено. При фиброколоноскопии (ФКС) проведен осмотр всех отделов толстой кишки, эндоскоп введен в купол слепой кишки. Слизистая кишки бледно-розовая, гладкая, сосудистый рисунок не изменен, лишь на отдельных участках сигмовидной кишки слизистая сегментарно гиперемирована, с поверхностно располагающимися контактно кровоточащими единичными эрозиями до 2-3 мм на фоне четко прослеживающейся сосудистой сети. Биопсия слизистой кишки пациентке не проводилась ввиду высокого риска кровотечения.

Пациентка была также всесторонне обследована в связи с онконастороженностью: при компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки патологических изменений выявлено не было.

Для исключения онкогематологического заболевания проведена стерильная пункция. Пунктат костного мозга богат клеточными элементами, отсутствовали бласты, количество плазматических клеток 2%. Мегакарициты присутствовали в достаточном количестве (0,5%). Обращало на себя внимание нарушение отснуровки тромбоцитов от них.

Также с целью исключения системной красной волчанки у пациентки с наличием лихорадки, геморрагических высыпаний, тромбоцитопении проведено определение антифосфолипидных, волчаночных антител; получены отрицательные результаты.

Учитывая тяжелую степень тромбоцитопении, геморрагические проявления и необходимость проведения инвазивных методов обследования (стерильная пункция, ЭГДС, ФКС, заборы крови) неоднократно проводилось переливание тромбоцитарной массы (в количестве 1 дозы, ежедневно, в течение 20 дней). После трансфузии при контрольном определении через 2 часа уровень тромбоцитов повышался до $80 \times 10^9/\text{л}$, однако на следующие сутки возвращался к исходным цифрам. Динамику изменения показателей анализа крови представлена в таблице 1. На основании проведенного обследования у пациентки П. был установлен диагноз первичного ФЭС, начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС) — 44 мг метипреда.

Однако на 14-е сутки терапии ГКС отмечено усиление геморрагического синдрома, проявлявшегося экхимозами сливного характера на правой верхней конечности и животе, кровоизлиянием в конъюнктиву правого глаза. Состояние пациентки было расценено как нестабильное, в связи с чем продолжено переливание тромбоцитарной массы в той же дозе, а также проведена пульс-терапия ГКС в течение трех суток — преднизолоном в дозе 300 мг/сутки внутривенно.

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей у пациентки П.

Table 1. Dynamics of the main laboratory parameters in patient P.

Показатели, референсные значения / Indicators, reference-isolated values	23.06.18	25.06.18	26.06.18	09.07.2018	21.07.2018	25.07.18
Гемоглобин / Hemoglobin (112-153 г/л)	94	93	87	93	105	106
Эритроциты / Erythrocytes ($3.8-5.15 \times 10^{12}/\text{л}$)	3.60	3.31	3.13	3.39	3.68	3.54
Гематокрит / Hematocrit (34.9-45.6%)	28.6	26.9	26.0	28.6	31.4	30.4
Средний объем эритроцитов/ The average volume of erythrocytes (82-98 фл)	79.4	81.0	83.1	84.0	85.3	86.0
Среднее содержание гемоглобина / The average hemoglobin content (26.7-33 пр)	26.1	28.2	27.2	27.4	28.5	30.0
Тромбоциты / Platelets ($150-375 \times 10^9/\text{л}$)	14	10	11	9	16	81
Лейкоциты / Leukocytes ($3.4-10.8 \times 10^9/\text{л}$)	3.3	3.10	1.90	6.80	4.50	5.40
Железо / Fe (9.0-30.4 мкмоль/л)	-	-	10.5	-	10.4	-
Прокальцитонин / Procalcitonin (0.05-0.50 нг/мл)	-	0.11	-	-	-	-
С-реактивный белок / CRP (0.1-7.0)	-	17.9	17.7	3.9	1.6	-

Ввиду отсутствия положительной динамики в состоянии пациентки на 25-е сутки госпитализации дополнительно в лечение П. включен стимулятор тромбоцитопоэза — элтромбопаг однократно в дозе 50 мг per os (в период 25–35 суток госпитализации). Начато постепенное снижение дозы ГКС.

Пациентка была выписана на 35-е сутки с заключительным диагнозом первичного, остро развившегося ФЭС (тромбоцитопения крайне тяжелой степени, анемия легкой степени, минимальная лейкопения). Осложнения: эрозивный сигмоидит. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2 ст., 2 степени, риск 3 (анамнестически). Хроническая болезнь почек 3а (скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ –54.73 мл/мин/1.73 м²). Хронический гастрит, недостаточность кардии. Распространенный остеохондроз с дорсалгией.

На фоне проведенного лечения состояние П. стабилизировалось (сохранялась нормальной температура, площадь и интенсивность геморрагических высыпаний уменьшилась, выраженность слабости также уменьшилась), уровень тромбоцитов, гемоглобина, лейкоцитов с тенденцией к нарастанию (таблица 1).

Пациентке было рекомендовано продолжить прием элтромбопага в дозе 50 мг в сутки с приемом пищи; 16 мг метипред (8 мг в 07.00 ч и 8 мг в 10.00 ч); омега-3 20 мг вечером; ребамипид 100 мг трижды в сутки; эналаприл 10 мг дважды в сутки. Направлена к гематологу по месту жительства для дальнейшего ведения и коррекции проводимой терапии. При проведении инвазивных методов обследования и лечения с целью профилактики геморрагических осложнений пациентке П. целесообразно проводить переливание тромбоцитарной массы. Рекомендуются избегать инсоляции; приема препаратов, блокирующих функцию тромбоцитов; исключить НПВС, избегать контактов с больными с вирусными инфекциями. Проведение вакцинопрофилактики должно решаться строго индивидуально.

Обсуждение

На этапе первичного осмотра у пациентки П. клиническая картина была обусловлена анемическим синдромом. Трудности первичной диагностики заключались в необходимости проведения дифференциального диагноза между стабильно текущим хроническим заболеванием и жизнеугрожающей подострой патологией. Наличие тахипноэ, гипотонии, тахикардии на фоне лихорадки требовали исключения синдрома органной дисфункции. В связи с этим решался вопрос о месте нахождения пациентки — в отделении общего профиля или интенсивной терапии.

В клинической практике для оценки синдрома органной дисфункции используется шкала SOFA. По данным литературы, важнейшим аспектом в ле-

чении полиорганной недостаточности, включая сепсис, является его своевременная диагностика. С целью скрининга органной дисфункции у постели больного, разработаны критерии Quick SOFA. У нашей пациентки имелось 2 балла (систолическое АД при поступлении 90 мм рт.ст., ЧДД — 24/мин), что также указывало на высокую вероятность (80%) наличия сепсиса.

Изменения лабораторных показателей (цитопения и высокий уровень D-димеров) не исключали возможность генерализованного ответа организма на неуточненный инфекционный агент. Однако, классические симптомы воспаления у пациентки отсутствовали. При инструментальной диагностике инфекционного очага выявлен не был.

Немаловажную роль в диагностике сепсиса отводится определению биомаркеров. Уровень прокальцитонина у П. составил 0,11 нг/мл, что указывает с высокой степенью достоверности на отсутствие сепсиса. Существенным подтверждением этого явились отрицательные результаты посевов биологических сред. Таким образом, тяжесть состояния пациентки, наиболее вероятно, была обусловлена хроническим заболеванием.

Дифференциально-диагностический поиск включал: гемобластозы, миелодиспластические паранеопластические синдромы, апластическую анемию. Отсутствие спленомегалии, нормальный уровень активности лактатдегидрогеназы позволяли исключить миелофиброз, острый лейкоз и др.

Отсутствие проявлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания при наличии гемолитической анемии ставило под сомнение у больной такой редкой патологии как пароксизмальная ночная гемоглобинурия. А учитывая преобладание геморрагического синдрома, не исключалась патология собственно тромбоцитов в качестве основного фактора, обуславливающего клиническую картину.

Этиология геморрагического синдрома разнообразна. Различают васкулиты, тромбоцитопатии, коагулопатии. Тип кровоточивости в этих случаях имеет микроциркуляторный характер и встречается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, болезни фон Виллебранда, недостаточности факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II), некоторых вариантах гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтами.

Следует также подчеркнуть то, что тромбоцитопения может быть как первичной патологией, так и протекать на фоне онкопроцесса. Согласно результатам тщательно проведенного инструментального обследования (КТ органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, почек, малого таза, щитовидной железы, ЭГДС, ФКС), признаков опухолевого процесса обнаружено не было.

В анализируемом случае ведущим патологическим симптомом у пациентки П. в клинической картине являлась панцитопения в сочетании с геморрагическим, анемическим синдромами. Гипертермия,

по-видимому, носила неспецифический характер. Учитывая клиническую картину и, принимая во внимание результаты проведенного обследования у пациентки П., нами был установлен ФЭС.

Таким образом, дифференциальная диагностика тромбоцитопений представляет собой весьма трудную задачу. На рисунке 2 представлены наиболее часто встречающиеся заболевания, ассоциированные с тромбоцитопениями.

Прежде всего, на наш взгляд, следует исключить urgentную патологию, требующую экстренной госпитализации. Особую категорию пациентов составляют больные инфекционной патологией. Наличие отягощенного эпидемиологического анамнеза, продромального периода, лихорадки являются надежными маркерами диагностики данного состояния. Основной причиной тромбоцитопении в отделениях реанимации является сепсис, осложненный синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наиболее часто обусловленным пневмонией, уросепсисом, инфекцией мягких тканей.

Учитывая особую медико-социальную значимость, следует обращать внимание на женщин детородного возраста. Наиболее частой причиной является гестационная тромбоцитопения, она характеризуется

спонтанным регрессом после родов и не ассоциирована с неблагоприятными исходами для матери и ребенка. Однако не стоит забывать о таких тяжелых состояниях как эклампсия/преэклампсия и HELP-синдром.

Помимо характерных для гестации тромбоцитопений, у женщин не исключается наличие гематологической патологии, в том числе ИТП.

Вторым этапом в диагностике тромбоцитопении следует считать исключение технической ошибки при проведении собственно лабораторного анализа, что требует оценки морфологической характеристики и подсчета тромбоцитов по Фолио.

Наличие спленомегалии характерно для патологии как гепатобилиарной зоны вследствие портальной гипертензии, так и гематологической патологии. Дифференциальный диагноз строится с учетом печеночно-клеточной функции (содержания протромбина, общего белка и фракций, активности ферментов цитолиза и холестаза), исключения вторичной портальной гипертензии. В трудных случаях проводится стерильная пункция.

Диагностика лекарственно-индуцированных тромбоцитопений сложна. По мнению ряда авторов, наличие антитромбоцитарных антител не является надежным маркером данной патологии. Лишь

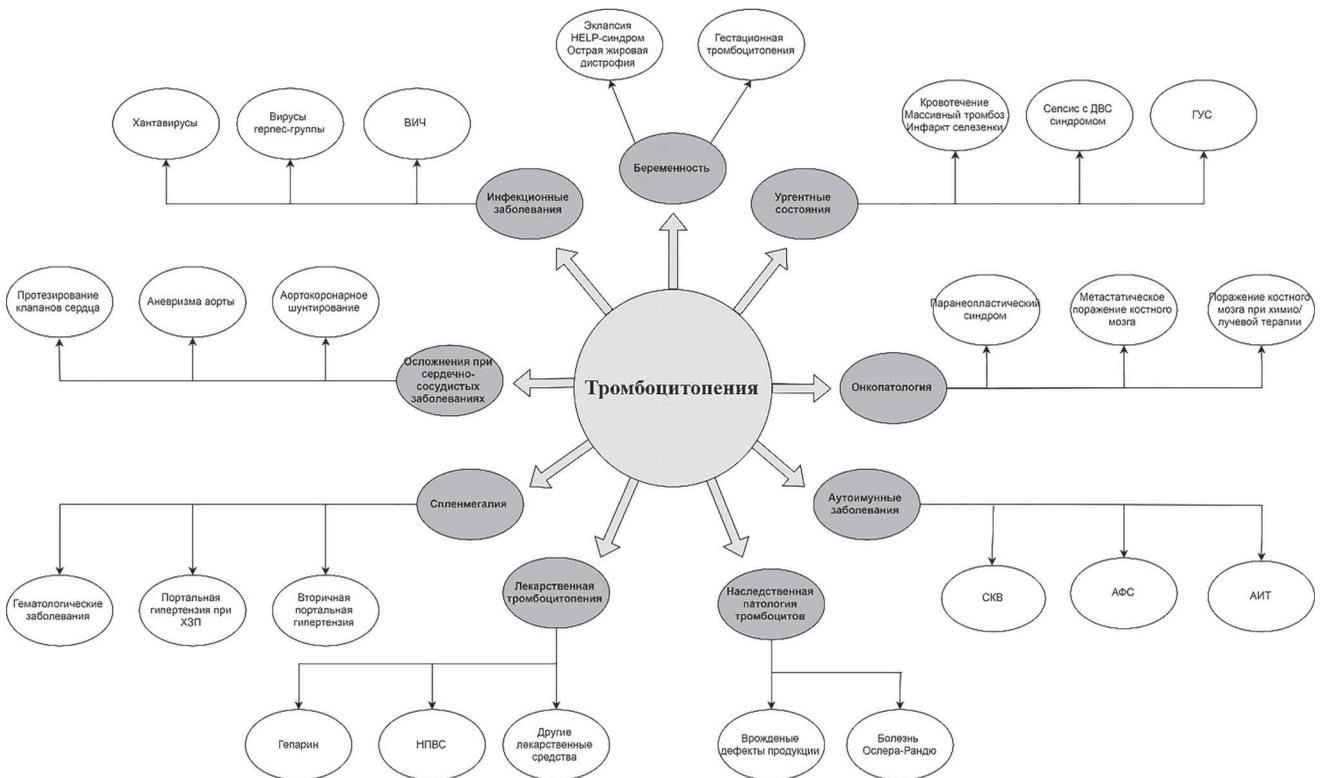


Рисунок 2. Состояния, ассоциированные с тромбоцитопенией
Figure 2. Conditions that associated with thrombocytopenias

Примечание: АИТ — аутоиммунный тиреоидит (autoimmune thyroiditis), АФС — антифосфолипидный синдром (antiphospholipid syndrome), ВИЧ — вирус иммунодефицита человека (Human immunodeficiency virus), ГУС — гемолитико-уремический синдром (hemolytic uremic syndrome), ДВС- диссеминированное внутрисосудистое свертывание (disseminated intravascular coagulation), НПВС — нестероидные противовоспалительные средства (nonsteroid anti-inflammatory drugs), СКВ — системная красная волчанка (systemic lupus erythematosus), ХЗП — хронические заболевания печени (chronic liver disease), HELP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения в III триместре беременности (syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy)

нарастание количества тромбоцитов после отмены лекарственного препарата позволяет ее диагностировать.

Помимо классической гепарин-индуцированной тромбоцитопении существует много описаний случаев снижения количества тромбоцитов на фоне приема НПВС, антиаритмических и антибактериальных средств. Наиболее часто лекарственные тромбоцитопении развиваются в течение 1-5 суток приема препарата.

Помимо этого, существуют вторичные тромбоцитопении у пациентов ревматологического и онкологического профиля.

Также не всегда поддается коррекции тромбоцитопения у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно после проведения оперативных вмешательств.

Заключение

ФЭС является диагнозом исключения. Вместе с тем, помимо трудностей в диагностике этого синдрома, следует подчеркнуть наличие резистентности к терапии в случае нашей пациентки.

Согласно российским и зарубежным публикациям терапией первой линии ФЭС является применение ГКС (в частности, преднизолона) в дозе 1-2 мг/кг массы тела.

У пациентки П. применение 44 мг метипреда перорально и пульс-терапия не оказали ожидаемого эффекта. У более 70% взрослых пациентов с ФЭС также данная тактика оказывается не эффективной [1, 5].

В связи с небольшим числом пациентов рандомизированные исследования других терапевтических опций при ФЭС не проводились, а алгоритм терапии не разработан.

В качестве второй линии терапии применяют ритуксимаб, циклоспорин А, микофенолата мофетил, винкристин; проводят спленэктомию и трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток [4, 5].

Нами была эффективно предпринята методика использования агониста тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопага. Данный подход с успехом применялся у пациентов разных возрастных групп, причем впервые использован у детей с ФЭС.

Отдельным вопросом в лечении ФЭС обсуждается применение компонентов крови. Согласно рекомендациям российского общества гематологов, переливание концентрата тромбоцитов не эффективно. Однако, при снижении уровня тромбоцитов до 50×10^9 л появляются риски геморрагических событий [1, 5], в связи с этим переливание тромбоцитарного концентрата в таких состояниях необходимо, а при появлении мелкоточечных геморрагий на верхней половине туловища, кровоизлияний в конъюнктиву и на глазном дне, локальных кровотечений (желудочно-кишечный тракт, матка, почки, мочевой

пузырь) — переливание тромбоцитарного концентрата является экстренной, жизненно показанной процедурой.

Таким образом, ФЭС относится к сложным диагностическим и терапевтическим проблемам, осведомленность о котором позволит врачам более эффективно и своевременно оказывать помощь пациентам. Однако в целом прогноз ФЭС остается серьезным в связи с рецидивирующим характером заболевания, а также развитием инфекционных и геморрагических осложнений на фоне проводимой ГКС-терапии.

Вклад авторов:

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

Якушев А.А.: написание, создание рисунков

Ильченко Л.Ю.: написание и редактирование статьи

Федоров И.Г.: анализ полученных данных

Шмыкова С.С.: поиск литературных источников

Ильин Н.В.: поиск литературных источников

Тотолян Г.Г.: анализ полученных данных

Сиренова И.О.: редактирование статьи

Никитин И.Г.: дизайн и утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Yakushev A.A.: writing, creating drawings

Fedorov I.G.: analysis of the data

Ilchenko L.Yu.: writing and editing the paper

Shmycova S.S.: search for literature

Ilin N.V.: search for literature

Totolyan G.G.: analysis of the data

Sirenova I.O.: article editing

Nikitin I.G.: design and approval of the final version of the article

Список литературы / References:

- Maschan A.A., Rummyantsev A.G., Kovaleva L.G., и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология. 2010; 3: 36-45
Maschan A.A., Rummyantsev A.G., Kovaleva L.G. et al. Recommendations of the Russian council of experts in diagnostics and treatment of patients with primary immune thrombocytopenia. *Oncogematologiya*. 2010; 3: 36-45 [in Russian].
- Evans R.S., Takahashi K. & Duane R.T. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *Archives of Internal Medicine*. 1951; 87: 48-65.
- Hansen D.L, Möller S., Andersen K. et al. Evans syndrome in adults — incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *Am. J. Hematol*. 2019; 94: 1081-1090.
- Vaughn J.E., Anwer F., Deeg H.J., Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: is it indicated, and for whom? *Vox. Sang*. 2016; 110(1): 5-11.
- Gómez-Almaguer D., Colunga-Pedraza P.R., Gómez-de León A. et al. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Br.J. Haematol*. 2019; 184(2): 288-290.

