

## КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

### Авторы номера

Мазуров В. И.  
Порханов В. А.  
Авдеев С. Н.  
Карпов Ю. А.  
Концевая А. В.  
Шмелёв Е. И.  
Черноусова Л. Н.  
Чумакова Г. А.  
Елисеев М. С.  
Степанян И. Э.  
Болотова Е. В.  
Булкина О. С.  
Веселовская Н. Г.  
Лопухова В. В.  
Богданов А. Р.  
Балацкий А. В.  
Залетова Т. С.  
Карпина Н. Л.  
Кузьмин А. Г.  
Старостин И. В.  
и другие

### Григорий Павлович Арутюнов

Интервью с членом-корреспондентом РАН,  
главным внештатным специалистом терапевтом  
Департамента здравоохранения города Москвы  
читайте на с. 6–7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 10 (139), 2017



# СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ



## Карпов Юрий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, вице-президент Российского кардиологического общества, вице-президент Российского медицинского общества артериальной гипертонии

### Уважаемые читатели!

Этот год — юбилейный для «Доктор.Ру», мы отмечаем его 15-летие. Нам есть чем гордиться. Журнал прошел пять пересмотров ВАК, выпущены 139 номеров (свыше 2000 статей), импакт-фактор РИНЦ 2016 составил 0,368, место в рейтинге SCIENCE INDEX 2016 по тематике «Медицина и здравоохранение» — 63 из 513.

В новом номере вы найдете много интересных материалов как по проблемам сердечно-сосудистой патологии, так по целому ряду других терапевтических направлений.

Статья Е. В. Козловой и соавторов посвящена оценке роли коллатерального кровообращения у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при 5-летнем наблюдении. В статье Д. М. Рудаковой и соавторов «Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом» рассматриваются факторы риска развития этого синдрома и значение миокардиальных цитопротекторов в лечении. Важные вопросы приверженности к терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обсуждаются в работе Е. В. Болотовой и соавторов на примере деятельности территориальной поликлиники г. Краснодара.

Несколько статей представлены в разделе «Пульмонология», среди них особенно актуально исследование ошибок в диагностике и лечении внебольничной пневмонии, занимающей первое место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Внимание врачей многих терапевтических специальностей привлечет публикация профессора С. Н. Авдеева «Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких». Это обусловлено высокой распространенностью данного заболевания у пациентов с другими терапевтическими патологиями, необходимостью понимания течения заболевания в современных условиях и знания новых методов лечения.

Вам окажется полезным и обзор данных о применении аллопуринола при подагре, подготовленный О. В. Желябиной и соавторами, так как с повышенным уровнем мочевой кислоты и его клиническими проявлениями могут встретиться многие специалисты, включая терапевтов и кардиологов.

В заключение хочу проинформировать читателей нашего журнала о выходе в 2017 г. новых американских рекомендаций по профилактике, выявлению, оценке и ведению взрослых лиц с высоким кровяным давлением (2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults). В рекомендациях предлагается новая классификация артериального давления (АД), а пациентами с артериальной гипертензией (АГ) признаются все лица старше 18 лет с АД 130/80 мм рт. ст. и выше. Указывается, что при профилактике и лечении высокого АД его следует разделять на следующие категории: нормальное, повышенное и АГ 1-й и 2-й степени (табл. 1).

Таблица 1

### Категории артериального давления (АД) у взрослых (Hypertension, 2017)

Категории АД	Систолическое АД, мм рт. ст.		Диастолическое АД, мм рт. ст.
Нормальное	< 120	и	< 80
Повышенное	120–129	и	< 80
<i>Гипертензия</i>			
Степень 1	130–139	или	80–89
Степень 2	> 140	или	> 90

Примечание: индивидуумов с систолическим и диастолическим АД в двух категориях следует квалифицировать по более высокой категории АД.

**Заключение по уровням артериального давления (АД) и целям фармакологической терапии (Hypertension, 2017)**

Клинические состояния	Уровень АД, мм рт. ст.	Целевой уровень АД, мм рт. ст.
<i>Общие</i>		
Клиническое ССЗ или 10-летний риск САССЗ $\geq 10\%$	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Без клинического ССЗ или 10-летний риск САССЗ $< 10\%$	$\geq 140/90$	$< 130/80$
Пожилые (65 лет и старше; в амбулаторных условиях, проживающие в обществе, вне социальных заведений)	$\geq 130$ (систолическое АД)	$< 130$ (систолическое АД)
<i>Специфические коморбидные состояния</i>		
Сахарный диабет	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Хроническая болезнь почек	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Хроническая болезнь почек после почечной трансплантации	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Сердечная недостаточность	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Стабильная ишемическая болезнь сердца	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Вторичная профилактика инсульта	$\geq 140/90$	$< 130/80$
Вторичная профилактика инсульта (лакунарного)	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Поражение периферических артерий	$\geq 130/80$	$< 130/80$

**Примечание:** ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, САССЗ — связанное с атеросклерозом сердечно-сосудистое заболевание.

Целевым для всех пациентов стал уровень АД меньше 130/80 мм рт. ст. (табл. 2). Если эти изменения будут в том или ином виде внесены в новые европейские рекомендации по АГ, работа над которыми идет в настоящее время, а представление ожидается в июне 2018 г., а также в будущие российские, это означает, что существенное количество пациентов окажется вне контроля, и указывает на необходимость еще большей интенсификации антигипертензивной терапии (конечно, и немедикаментозных мероприятий) и увеличения доли комбинированных схем лечения. Новые рекомендации стали одним из главных событий уходящего года и в ближайшее время будут главной темой многих кардиологических конференций и дискуссий.

Желаю интересного и полезного чтения!



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ОФВ <sub>1</sub>	— объем форсированного выдоха за первую секунду
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОШ	— отношение шансов
АТФ	— аденозинтрифосфат	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
в/в	— внутривенно	СД	— сахарный диабет
в/м	— внутримышечно	СМП	— скорая медицинская помощь
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ТФР	— трансформирующий фактор роста
ДИ	— доверительный интервал	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФВД	— функция внешнего дыхания
ИЛ	— интерлейкин	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИМТ	— индекс массы тела	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ	— левый желудочек сердца	ЧДД	— частота дыхательных движений
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
МБТ(+)	— бактериовыделение	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	СРБ	— С-реактивный белок
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты	Ig	— иммуноглобулин
		NYHA	— New York Heart Association

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва

**Антиониади Е. Г.**, г. Москва; **Геппе Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малявин А. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### ■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Боровик Т. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ильина Н. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Короткий Н. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петров Р. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сизьякина Л. П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

### ■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Ар्यों В. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Губайдуллин Р. Р.**, д. м. н., г. Москва  
**Кочетков А. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Овечкин А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Проценко Д. Н.**, к. м. н., г. Москва  
**Рассулова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турова Е. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Бакулин И. Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Бордин Д. С.**, д. м. н., г. Москва  
**Веселов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Нечипай А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Осипенко М. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Старков Ю. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Цуканов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск  
**Шептулин А. А.**, д. м. н., г. Москва  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

### ■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Андреева Е. Н.**, д. м. н., г. Москва  
**Анциферов М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дедов И. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мельниченко Г. А.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петунина Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Прилепская В. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Радзинский В. Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Савельева Г. М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Серов В. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сутурин Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск  
**Фаткуллин И. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань  
**Шестакова М. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

**Авдеев С. Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Аксёнова В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Боева О. И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь  
**Бокерия О. Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Васильева Е. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Вёрткин А. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Генс Г. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Илькович М. М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Калинкин А. Л.**, к. м. н., г. Москва  
**Карпова Е. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Маев И. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мазуров В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург

**Мартынов А. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мисникова И. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Степанян И. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Фитце И.**, д. м. н., профессор, Германия  
**Чазова И. Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Чернеховская Н. Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Школьникова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шульженко Л. В.**, д. м. н., г. Краснодар

### ■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

**Гусев Е. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Одинак М. М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Тиганов А. С.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турбина Л. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шамрей В. К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Яхно Н. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ПЕДИАТРИЯ

**Бельмер С. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Горелов А. В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дронов И. А.**, к. м. н., г. Москва  
**Заболотских Т. В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск  
**Козлова Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск  
**Кондюрина Е. Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Конь И. Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Лукушкина Е. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород  
**Малахов А. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Подчерняева Н. С.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Студеникин В. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Таточенко В. К.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Щербакова М. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V. N. Krasnov

E. G. Antoniadis, N. A. Geppe, Yu. A. Karpov, L. V. Luss, A. G. Malyavin, I. N. Pasechnik, A. N. Razumov, M. B. Khamoshina, E. I. Shmelev, P. L. Shcherbakov

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

#### Allergology and Dermatology

T. E. Borovik, N. I. Il'ina, N. G. Korotky, R. V. Petrov, V. A. Revyakina, L. P. Sizyakina

#### Anesthesiology and Critical Care Medicine Medical Rehabilitation

V. V. Arkov, R. R. Gubaidullin, A. V. Kochetkov, A. M. Ovechkin, D. N. Protzenko, M. A. Rassulova, E. A. Turova

#### Gastroenterology

I. G. Bakulin, D. S. Bordin, V. V. Veselov, A. M. Nepochai, M. F. Osipenko, Yu. G. Starkov,

V. V. Tsukanov, A. A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

#### Gynecology and Endocrinology

E. N. Andreeva, M. B. Antsiferov, I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, N. A. Petunina, V. N. Prilepskaya, V. E. Radzinsky, G. M. Savelieva, V. N. Serov, L. V. Sutura, I. F. Fatkullin, M. V. Shestakova

#### Cardiology Internal Medicine

S. N. Avdeev, V. A. Aksyonova, O. I. Boeva, O. L. Bokeria, E. Yu. Vasilieva, A. L. Vyortkin, G. P. Gens, M. M. Il'kovich, A. L. Kalinkin, E. P. Karpova, I. V. Maev, V. I. Mazurov,

A. I. Martynov, I. V. Misnikova, I. E. Stepanyan, I. Fietze, I. E. Chazova, N. E. Tchernekhovskaya, M. A. Shkolnikova, L. V. Shulzhenko

#### Neurology and Psychiatry

E. I. Gusev, M. M. Oдинак, A. S. Tiganov, L. G. Turbina, V. K. Shamrey, N. N. Yakhno

#### Pediatrics

S. V. Belmer, A. V. Gorelov, I. A. Dronov, T. V. Zabolotskiy, L. V. Kozlova, E. G. Kondyurina, I. Ya. Kon', E. F. Lukushkina, A. B. Malakhov, N. S. Podtchernyaeva, V. A. Revyakina, V. M. Studenikin, V. K. Tatchenko, M. Yu. Shcherbakova

## MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

- 1–2 **Prof. Yu. A. Karpov:** "In this issue you will find much of interest, both on cardiovascular disorders and on a wide range of other internal medicine issues"

## INTERVIEW

- 6–7 **G. P. Arutyunov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences:** "A primary-care practitioner is the first person most patients turn to, and this type of doctor bears great responsibility for treatment outcomes"

## CARDIOLOGY

- 8–14 **The Influence of the Coronary Collateral Circulation on Mortality in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease**  
E. V. Kozlova, I. V. Starostin, A. V. Balatsky, M. Jain, O. S. Bulkina, V. V. Lopukhova, Yu. A. Karpov
- 15–20 **Coronary Atherosclerosis in Men with Metabolic Syndrome: Risk Factors and the Role of Myocardial Cytoprotective Agents**  
D. M. Rudakova, N. G. Veselovskaya, G. A. Chumakova
- 21–25 **Obesity as a Risk Factor for Chronic Heart Failure: a Review of the Literature**  
Z. M. Gioeva, A. R. Bogdanov, T. S. Zaletova, A. A. Bogdanova
- 26–31 **Development of a Body Mass Index-differentiated Physical Rehabilitation System for Patients with Chronic Heart Failure**  
Z. M. Gioeva, A. R. Bogdanov
- 32–36 **Medication Adherence in Patients with Cardiovascular Disease: Data from a Krasnodar Territorial Outpatient Clinic**  
E. V. Bolotova, A. V. Kontsevaya, I. V. Kovrigina

## PULMONOLOGY

- 37–39 **Errors in the Diagnosis and Treatment of Community-acquired Pneumonia**  
E. V. Bolotova, L. V. Shulzhenko, V. A. Porkhanov
- 40–48 **Prevention Strategies for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**  
S. N. Avdeev
- 49–52 **Challenges in Treating an Elderly Patient with Comorbid Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection: a Clinical Case**  
S. A. Degtyareva, A. S. Zaitseva, N. L. Karpina, L. N. Chernousova, I. E. Stepanyan, E. I. Shmelyov

## RHEUMATOLOGY

- 53–56 **The Effect of Various Multi-Drug Regimens on Clinical Manifestations of Osteoarthritis of the Knee and Parameters of T2 Mapping of the Knee Cartilage**  
V. I. Mazurov, E. A. Trofimov, A. S. Trofimova
- 57–62 **Allopurinol for Treating Gout**  
O. V. Zhelyabina, M. N. Chikina, M. S. Eliseev

## MULTIDISCIPLINARY APPROACH

- 63–67 **The Dependence of Successful Life-Saving Interventions after Traffic Accidents on Effective Cooperation between Medical Institutions and Related Agencies**  
A. G. Kuzmin, A. V. Nosov
- 68 **NEWS**

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine  
No. 10 (139), 2017

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
5-year impact factor (2016): 0.368

Editor-in-Chief  
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine  
Yu. A. Karpov

### Science Editors:

V. A. Aksenova  
V. A. Badtieva  
O. L. Barbarash  
M. S. Eliseev  
A. V. Naumov  
S. V. Nedogoda  
O. Sh. Oinotkinova  
I. E. Stepanyan  
E. I. Shmelyov  
N. V. Yarygin

### Journal Director

E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

### Medical Counselor

O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:  
reklama@rusmg.ru

### Managing Editor

E. B. Sergeeva, e.sergeeva@rusmg.ru

### Journal layout and color scheme

E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

### Photos

Front cover and pages 1, 6, 68: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

### Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: 000 MORE Agency  
Frequency: 15 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Кардиология Терапия № 10 (139), 2017 год

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2016 — 0,368

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру» Кардиология Терапия  
Карпов Ю. А., д. м. н., профессор

#### Научные редакторы

Аксёнова В. А., д. м. н., профессор  
Бадтиева В. А., д. м. н., профессор  
Барбараш О. Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор  
Елисеев М. С., к. м. н.  
Наумов А. В., д. м. н., профессор  
Недогода С. В., д. м. н., профессор  
Ойноткинова О. Ш., д. м. н., профессор  
Степанян И. Э., д. м. н., профессор  
Шмелёв Е. И., д. м. н., профессор  
Ярыгин Н. В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

#### Директор журнала

Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

#### Медицинский советник

Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

#### Реклама

reklama@rusmg.ru

#### Шеф-редактор

Сергеева Е. Б., e.sergeeva@rusmg.ru

#### Макет и цветокоррекция

Белесева Е. А., design@rusmg.ru

Фото на первой обложке, с. 1, 6, 68  
из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

#### Адрес редакции

107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ»  
Периодичность: 15 номеров в год  
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

№ 10 (139), 2017 ГОД

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

- 1–2 **Профессор Ю. А. Карпов:** «В новом номере вы найдете много интересных материалов как по проблемам сердечно-сосудистой патологии, так по целому ряду других терапевтических направлений»

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 6–7 **Член-корреспондент РАН Г. П. Арутюнов:** «Именно к терапевту большинство пациентов обращаются в первую очередь, и именно на нем лежит огромная ответственность за исход лечения»

## КАРДИОЛОГИЯ

- 8–14 **Изучение влияния коронарного коллатерального кровотока на смертность пациентов с хронической ишемической болезнью сердца**  
Козлова Е. В., Старостин И. В., Балацкий А. В., Джайн М., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А.
- 15–20 **Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов**  
Рудакова Д. М., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А.
- 21–25 **Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор)**  
Гюева З. М., Богданов А. Р., Залетова Т. С., Богданова А. А.
- 26–31 **Разработка системы дифференцированной физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела**  
Гюева З. М., Богданов А. Р.
- 32–36 **Особенности приверженности к медикаментозной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в территориальной поликлинике г. Краснодара**  
Болотова Е. В., Концевая А. В., Ковригина И. В.

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 37–39 **Ошибки при диагностике и лечении внебольничной пневмонии**  
Болотова Е. В., Шульженко Л. В., Порханов В. А.
- 40–48 **Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких**  
Авдеев С. Н.
- 49–52 **Трудности лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и нетуберкулезного микобактериоза легких (клиническое наблюдение)**  
Детярева С. А., Зайцева А. С., Карпина Н. Л., Черноусова Л. Н., Степанян И. Э., Шмелёв Е. И.

## РЕВМАТОЛОГИЯ

- 53–56 **Влияние различных комбинированных медикаментозных методов лечения на клинические проявления гонартроза и показатели T2-картирования хряща**  
Мазуров В. И., Трофимов Е. А., Трофимова А. С.
- 57–62 **Применение аллопуринола при подагре**  
Желябина О. В., Чикина М. Н., Елисеев М. С.

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

- 63–67 **Успех спасения жизни пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях — в эффективном взаимодействии медицинских учреждений со смежными структурами**  
Кузьмин А. Г., Носов А. В.

## 68 НОВОСТИ

## «Именно к терапевту большинство пациентов обращаются в первую очередь, и именно на нем лежит огромная ответственность за исход лечения»



*Арутюнов Григорий Павлович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-терапевт Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премии правительства РФ.*

— **Глубокоуважаемый Григорий Павлович, можно ли назвать артериальную гипертензию (АГ) бичом XXI века?**

— Это проблема проблем. Я думаю, что АГ — бич ближайших лет и десятилетий. Высокое давление — катализатор биологического старения, мы стареем быстрее, если не контролируем артериальное давление.

Абсолютное большинство пациентов с повышенным давлением приходят к терапевту. Значит, он должен хорошо разбираться в проблеме: собирая анамнез, выяснить, нормальный ли у больного сон или нарушенный, храпит человек во сне или нет, курит ли, и если да, то чему равен индекс «пачка/лет»; знать все до мелочей, даже вес пациента при рождении.

В связи с этим хотел бы упомянуть о проекте, который осуществляет Департамент здравоохранения, «По совершенствованию медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями». По сути, это проект по ведению пожилых больных с несколькими хроническими заболеваниями, который не так давно стартовал в московских поликлиниках. Такой подход совершенно оправдан, так как в стране возросла средняя продолжительность жизни, сегодня она достигла 72 лет (а в Москве превысила 77 лет). Следовательно, выросло количество больных старших возрастных групп с выраженной полиморбидностью и коморбидностью.

Понимание того, что современный больной практически никогда не страдает только одним заболеванием (как правило, у него несколько хронических болезней, которые влияют друг на

друга), стало главным принципом, положенным в основу оптимизации работы поликлиник.

В силу объективных демографических причин (в частности, сохранения положительной тенденции увеличения общей продолжительности жизни) таких пациентов в ближайшие годы будет гораздо больше. Увеличение для них времени приема до 20–40 минут, предоставление возможности телефонных консультаций с индивидуальным лечащим врачом и другие дополнительные услуги, предоставленные в рамках проекта, позволили, с одной стороны, повысить качество медицинской помощи, а с другой — снизить нагрузку на участковых терапевтов.

В поликлиниках специально выделены врачи, которые ведут группы, состоящие из хронических больных. АГ присутствует практически у каждого такого пациента. Врач разрабатывает для них оптимальные индивидуальные программы лечения. В результате — меньше вызовов скорой помощи, меньше гипертонических кризов, инфарктов, инсультов и так далее.

Разработаны методические рекомендации по амбулаторному ведению пациентов с хроническими заболеваниями. Врачи, участвующие в проекте, получили специальное образование, организованное Департаментом здравоохранения, которое особое внимание уделяет проблеме АГ. Такой врач уже не может просто сказать: «У Вас давление выше, чем 140 на 90, измените стиль жизни». Он должен, всесторонне изучив состояние пациента, разработать комплексный индивидуальный план, включающий в себя как медикаментоз-

ное, так и немедикаментозное лечение, динамически оценивать эффективность терапии и вносить коррективы. Он в прямом смысле слова ведет больного.

— **Мне кажется, прекрасная идея — выделить врачей, которые занимаются хроническими больными. Но это не отменяет консультации со специалистами?**

— Врач общей практики должен обеспечить решение медицинских проблем пациента на 80% и направлять на консультацию к специалисту только в трудных для диагностики случаях. Но и после консультации специалиста он продолжает контролировать безопасность и эффективность лечения, следит за его результатами и несет конечную ответственность за состояние здоровья пациента.

— **Чем отличается схема работы врача с хроническими больными от обычной?**

— В проекте предусмотрено обучение пациента врачом и их общение по телефону. Хронический больной может позвонить своему доктору и задать волнующие его вопросы. Таким образом, многие проблемы можно решить дистанционно.

Обученный пациент может самостоятельно контролировать артериальное давление, что, бесспорно, сократит количество вызовов скорой помощи. Многие вопросы реальной клинической практики отпали. Зачем, к примеру, подбирать дозу гипотензивного препарата в стационаре, если это с успехом можно сделать вне его? Больных внегоспитальными пневмониями в ряде

ситуаций можно и нужно лечить в домашних условиях. В способности правильно определить тактику в конкретной ситуации и заключается профессионализм врача. С одной стороны, это увеличивает его индивидуальную ответственность, с другой — облегчает страдания пациента, хотя бы потому, что, оставив его в привычной обстановке и гарантировав высокий уровень медицинской помощи, врач во многом способствует скорейшему выздоровлению.

**— АГ раньше называли болезнью деловых людей. А кто сейчас страдает этим заболеванием?**

Представители всех слоев общества. Возросший уровень жизни, широкое распространение факторов риска, значимое увеличение в обществе количества пациентов с избыточным весом, доминирующая гиподинамия, избыточное потребление соли, злоупотребление алкоголем, курение, малоподвижный образ жизни привели к очень высокой частоте встречаемости как АГ, так и сердечно-сосудистых заболеваний во всех возрастных группах. В условиях столь широкого распространения факторов риска трудно переоценить роль врача первичного звена: грамотный, образованный и верящий в свою правоту врач, ведущий неустанную работу по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, — залог успеха.

Контроль уровня артериального давления в сложившейся ситуации — серьезная медико-социальная проблема. По-видимому, необходимо, чтобы принцип индивидуальной ответственности за состояние своего здоровья проник в сознание максимального числа людей. Вот где нам могли бы помочь СМИ.

**— Тактика ведения больных с повышенным давлением за последние годы изменилась или она консервативна?**

— Основой всегда было сочетание медикаментозной и немедикаментозной тактик, включающих в себя максимальное соблюдение принципов здорового образа жизни. Появились новые комбинированные препараты. Отдельная область — это изменение отношения пациентов к ценности своей жизни, к факторам риска, которые сокращают ее продолжительность.

— АГ часто сочетается с другими патологиями. Есть ли сейчас эффективные многокомпонентные препараты для коморбидных пациен-

**тов, каковы перспективы их использования?**

— Такие препараты уже есть. В начале 2000-х годов появился первый полипилл, тогда в него входили четыре компонента: статин, гипотензивный препарат, ацетилсалициловая кислота и фолиевая кислота, от которой потом отказались. Сейчас в его составе три активных составляющих — статин, контролирующий дислипидемию; гипотензивные препараты — антагонист кальция (амлодипин), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или сартан. В некоторых случаях в качестве активного вещества используется тиазидный или тиазидоподобный диуретик. Возможны различные комбинации этих препаратов. Использование полипиллов в большем проценте случаев приводит к достижению целевого уровня артериального давления, так как значительно повышает приверженность пациента к лечению.

Сегодня следует признать, что у наших больных очень низкая приверженность к терапии. Пациенты забывают про таблетки, если их надо принимать по 2 и более раз в день. Повысив комплаенс, мы можем значимо снизить риск смерти. Один из способов его повышения — уменьшить количество таблеток и количество приемов препаратов. Разработка полипиллов — бесспорно, перспективное направление и его следует развивать.

**— Какие перемены ожидают медицинское образование?**

— Пока не повысится профессионализм врача, трудно ожидать перемен. Если мы признаем, что врачи общей практики — локомотив современной организации лечебного процесса, обеспечивающий в 80% случаев решение медицинских проблем на своем уровне, то понятно, что необходимо менять систему образования. Это оказалось довольно сложной задачей. Постоянное поддержание высокого профессионального уровня любого специалиста относится к сфере непрерывного образования. Терапевт должен читать и учиться непрерывно, однако на практике обеспечить это крайне сложно. Важен не только сам факт чтения профессиональной литературы, но и качество чтения. Врач должен получать материал, содержащий квинтэссенцию современных научных знаний, касающихся решения той или иной медицинской проблемы.

То же самое относится и к практическим навыкам, без которых невозможно представить современного врача. Сегодня, как и на заре зарождения

медицины, терапевт должен уметь не только пользоваться соответствующей аппаратурой или правильно интерпретировать результаты исследований, но и в буквальном смысле чувствовать и слышать больного. А для этого необходимо постоянно тренироваться. Если ты каждый день не тренируешь свое ухо, то не различить диастолический и систолический шум.

Программы подготовки студентов и повышения квалификации врачей следует адаптировать к тому, что происходит сейчас в мире в целом и в России в частности. Требуют дискуссионного обсуждения многие вопросы. Какая кафедра должна быть выпускающей? Почему врача общей практики выпускает не поликлиническая кафедра, а госпитальная? Насколько выпускник адаптирован к работе в поликлинике? Соответствует ли программа подготовки специалиста в вузе требованиям, предъявляемым врачу общей практики?

Непрерывное медицинское образование помогает специалисту постоянно — ежедневно, еженедельно — совершенствоваться. Контроль за этим процессом осуществляется путем анализа количества кредитов у врача и жестким рецензированием материалов, предлагаемых врачу на школах, съездах, симпозиумах. В Минздраве России и Департаменте здравоохранения города Москвы считают данный образовательный проект очень важным для обеспечения конструктивных перемен в области здравоохранения в целом. За его развитие отвечают Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования и Национальная медицинская палата.

**— Каков Ваш посыл терапевтам — читателям журнала «Доктор.Ру»?**

— В переводе с греческого *therapeutes* — «ухаживающий за больным». Есть и второй перевод — «утешитель». Не важно, какой Вы предпочтете перевод, важно, что Вы держите пациента за руку и говорите с ним. Именно к терапевту большинство пациентов обращаются в первую очередь, и именно на нем лежит огромная ответственность за исход лечения. Он должен быть по-доброму агрессивным настроенным, неравнодушным человеком, который, хорошо зная, что будет, например, с гипертоником через 10 лет при нелеченой болезни, всеми силами и средствами старается повлиять на ситуацию.

Специально для *Доктор.Ру*  
Антониади Е. Г.





# Изучение влияния коронарного коллатерального кровотока на смертность пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Е. В. Козлова<sup>1</sup>, И. В. Старостин<sup>1</sup>, А. В. Балацкий<sup>2</sup>, М. Джайн<sup>2</sup>, О. С. Булкина<sup>1</sup>, В. В. Лопухова<sup>1</sup>, Ю. А. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, г. Москва

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

**Цель исследования:** изучить влияние коронарного коллатерального кровотока (ККК) на выживаемость в рамках 5-летнего наблюдения за пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием ККК и выживаемостью у больных хронической ИБС.

**Дизайн:** проспективное обсервационное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 597 пациентов со стабильной ИБС, у которых при плановой коронарной ангиографии (КАГ) был выявлен стеноз хотя бы в одной коронарной артерии (диаметром не менее 1,5 мм), сужающий ее просвет на 50% и более. ККК оценивали по модифицированной методике Rentrop. В исследование вошли 157 женщин и 440 мужчин в возрасте от 34 до 87 лет (61,6 [55–70]). В процессе наблюдения с 43 (7,2%) участниками была утеряна связь. Статистический анализ проводился на основании данных о 554 больных.

У пациентов исследовали однонуклеотидные полиморфизмы гена урокиназного активатора плазминогена *PLAU* rs2227564 и гена фактора роста гепатоцитов *HGF* rs5745572. Через 5 лет после индексной КАГ оценивали клиническое течение заболевания и смертность. В рамках данной работы представлен только анализ смертности.

**Результаты.** При многофакторном анализе (методом регрессии Кокса) выявлена ассоциация хорошо развитого ККК с меньшей смертностью от кардиальных (ОР = 0,5; 95%-ный ДИ: 0,29–0,88;  $p = 0,02$ ) и от всех причин (ОР = 0,5; 95%-ный ДИ: 0,4–0,9;  $p = 0,005$ ). К факторам, независимо ассоциированным с более высокой смертностью от кардиальных причин, относились мужской пол (ОР = 6,46; 95%-ный ДИ: 1,24–33,59;  $p = 0,027$ ), сниженная фракция выброса левого желудочка (ОР = 0,9; 95%-ный ДИ: 0,871–0,932;  $p < 0,00005$ ), более высокий балл по шкале Syntax (ОР = 1,05; 95%-ный ДИ: 1,022–1,088;  $p = 0,001$ ). Обнаружена также взаимосвязь между большей степенью антеградного кровотока в области стеноза по Thrombolysis in Myocardial Infarction и выживаемостью: ОР = 0,6 (95%-ный ДИ: 0,4–0,8;  $p = 0,002$ ).

При однофакторном и многофакторном анализе взаимосвязь полиморфизмов *PLAU* rs2227564 и *HGF* rs5745572 с развитием ККК не обнаружена. При однофакторном анализе (логарифмический ранговый критерий) полиморфизм *PLAU* rs2227564 ассоциировался с общей смертностью ( $p = 0,01$ ), что нашло подтверждение при многофакторном анализе (ОР = 4,8;  $p = 0,01$ ).

**Заключение.** По данным 5-летнего наблюдения, хорошо развитый ККК ассоциирован с меньшей смертностью от кардиальных и от всех причин у больных хронической ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию миокарда, независимо от тяжести ИБС, поражения коронарного русла и других факторов, ассоциированных со смертностью.

**Ключевые слова:** коронарный коллатеральный кровоток, ишемическая болезнь сердца, смертность.



## The Influence of the Coronary Collateral Circulation on Mortality in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease

E. V. Kozlova<sup>1</sup>, I. V. Starostin<sup>1</sup>, A. V. Balatskiy<sup>2</sup>, M. Jain<sup>2</sup>, O. S. Bulkina<sup>1</sup>, V. V. Lopukhova<sup>1</sup>, Yu. A. Karpov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Cardiology, Moscow

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

**Study Objective:** To study the influence of the coronary collateral circulation (CCC) on the survival of patients with stable ischemic heart disease (IHD), based on five years of observation; and to identify genetic polymorphisms associated with the development of CCC and the survival of patients with chronic IHD.

**Study Design:** This was a prospective observational cohort study.

**Materials and Methods:** The study included 597 patients with stable IHD whose routine coronary angiography (CA) had shown  $\geq 50\%$  stenosis in at least one coronary artery measuring  $\geq 1.5$  mm in diameter. The grade of CCC was assessed by a modified Rentrop method. The study subjects were 157 women and 440 men, aged 34 to 87 (61.6 [55–70]). Forty-three patients (7.2%) were lost to follow-up. The statistical analysis was done using data collected from 554 patients.

Patients were examined for the rs2227564 single-nucleotide polymorphism (SNP) in the urokinase-type plasminogen activator gene (*PLAU*) and the rs5745572 SNP in the hepatocyte growth factor (*HGF*) gene. Clinical disease course and mortality were assessed five years after the index CA. This paper analyzes only mortality.

**Study Results:** Univariate analysis (log rank) showed that the *PLAU* rs2227564 was associated with all-cause mortality ( $p = 0.01$ ), which was confirmed by multivariate analysis (HR 4.8;  $p = 0.01$ ). The following parameters were independent predictors of higher cardiac mortality: male gender (HR 6.46; 95% CI: 1.24–33.59;  $p = 0.027$ ), reduced left ventricular ejection fraction (HR 0.9; 95% CI: 0.871–0.932;  $p < 0.00005$ ), and elevated Syntax score (HR 1.05; 95% CI: 1.022–1.088;  $p = 0.001$ ). A relationship was also found between a higher Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) score for antegrade coronary flow through a stenosis, and survival (HR 0.6; 95% CI: 0.4–0.8;  $p = 0.002$ ).

Балацкий Александр Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова». 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1. E-mail: a.balatskiy@gmail.com  
Булкина Ольга Самуиловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: olgabulkina@mail.ru  
(Окончание на с. 9.)

Univariate and multivariate analysis found no relationship between the *PLAU* rs2227564 or *HGF* rs5745572 polymorphisms and the development of CCC. Univariate analysis (log rank) showed that the *PLAU* rs2227564 was associated with both all-cause ( $p = 0.01$ ) and cardiac mortality ( $p = 0.09$ ), while multivariate analysis confirmed its association only with all-cause mortality (HR 4.8;  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** This five-year observational study showed that in patients with chronic IHD, including those who had undergone myocardial revascularization, good CCC was associated with lower cardiac and all-cause mortality. This association was independent of the severity of IHD or coronary bed disease and other mortality predictors.

**Keywords:** coronary collateral circulation, ischemic heart disease, mortality.

**К**оронарный коллатеральный кровоток (ККК) — альтернативный источник кровоснабжения миокарда, который предотвращает ишемию при наличии гемодинамически значимых стенозов или окклюзий коронарных артерий [1–8]. ККК способен компенсировать кровоснабжение миокарда при стенозировании коронарной артерии уже на 75–80% [5, 9, 10]. Эффективность ККК весьма индивидуальна [2, 4, 5, 9], поэтому многие исследования направлены на поиск факторов, ассоциированных с развитием ККК, включая генетические. Согласно данным некоторых авторов, урокиназный активатор плазминогена [2, 9] и фактор роста гепатоцитов [11] играют важную роль в развитии коллатеральных артерий, в связи с чем представляет интерес исследование полиморфизмов генов *PLAU*, кодирующего урокиназный активатор плазминогена, и *HGF*, кодирующего фактор роста гепатоцитов, у пациентов с ИБС.

Долгое время вопрос о роли ККК в кровоснабжении миокарда у больных ИБС остается спорным [1, 3, 12–14]. В ряде исследований продемонстрирована роль выраженного ККК как маркера хорошего прогноза у больных с острым инфарктом миокарда [8, 12, 15–18]. В то же время, согласно результатам исследования А. Kurtul и S. Ozturk, наличие хорошо развитого ККК является независимым предиктором госпитальной смертности наряду с фракцией выброса ЛЖ менее 40%, 2 и более классом по Killip при поступлении, возрастом 65 лет и старше [19].

Исследований, в которых изучалось влияние ККК на прогноз у пациентов с хронической ИБС, значительно меньше. В ряде работ продемонстрировано положительное влияние выраженного ККК на прогноз у лиц с хронической ИБС [15, 17, 20].

В основном лучший прогноз у пациентов с хорошо развитыми коллатеральными связывается с вкладом ККК в кровоснабжение миокарда. Однако есть и другие предположения о возможном механизме положительного влияния ККК на прогноз. С. М. Gibson и S. Korjian, проанализировав данные исследования J. Elias и соавт., высказали предположение о том, что причиной лучшей выживаемости пациентов с хорошо развитым ККК может быть более выраженное ишемическое прекондиционирование [21].

В некоторых исследованиях была показана взаимосвязь ишемического прекондиционирования с меньшей зоной инфаркта [22], более низким риском реперфузионного повреждения и эндотелиальной дисфункцией [18, 23]. Установлено также, что чем больше длительность ишемии, тем больше вероятность наличия развитой коллатеральной сети. Таким образом, у пациентов с хорошим ККК чаще возникают эпизоды ишемии миокарда и уровень ишемического прекондиционирования миокарда потенциально выше [21].

В то же время хорошо развитый ККК чаще встречается у больных с более тяжелым поражением коронарного русла и, соответственно, более высоким риском. Вероятно, изучение роли ККК возможно только с учетом тяжести ИБС и характера поражения коронарного русла.

J. J. Regieli и соавт. исследовали влияние ККК на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, акцентируя внимание на прогностической ценности ККК и предполагаемой роли тяжести поражения коронарных артерий. Согласно результатам этого исследования, протективный эффект ККК не различался у пациентов с разной степенью поражения коронарных артерий [24].

Стоит отметить, что большинство перечисленных исследований имели ряд ограничений, которые мы постарались учесть при планировании данной работы.

**Цель нашего исследования:** изучить влияние ККК на выживаемость в рамках 5-летнего наблюдения за пациентами со стабильной ИБС, выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием ККК и выживаемостью у больных хронической ИБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (г. Москва). В исследование включили 597 пациентов со стабильной ИБС, которым в период с 04.2010 по 07.2012 г. проводилась плановая коронарная ангиография (КАГ), при которой был выявлен стеноз хотя бы в одной коронарной артерии (диаметром не менее 1,5 мм), сужающий ее просвет на 50% и более.

Критерии исключения: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) давностью менее 3 месяцев до КАГ, инфаркт миокарда менее чем за месяц до КАГ, вазоспастическая стенокардия, тяжелая недостаточность кровообращения (NYHA IV); тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз, в т. ч. активный онкологический процесс, аутоиммунные заболевания, выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, декомпенсированный СД и высокая, рефрактерная к лечению АГ.

## Методы исследования

У всех больных состояние коллатерального кровотока в миокарде оценивали с помощью КАГ. Количественную оценку коронарных коллатералей проводили по модифицированной методике Rentrop [3, 4, 25] (табл. 1).

Джэйн Марк — студент 4 курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова». 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1. E-mail: jain-mark@outlook.com

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: yuri\_karpov@inbox.ru

Козлова Екатерина Владимировна — аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ekaterinavkozlova@yandex.ru

Лопухова Вероника Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: trialvvl@mail.ru

Старостин Иван Васильевич — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории телемедицины отдела новых медицинских информационных технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ivs\_01@bk.ru

(Окончание. Начало см. на с. 8.)

Для определения выраженности и комплексности атеросклеротического поражения коронарного русла КАГ каждого пациента были проанализированы в соответствии с алгоритмом калькулятора Syntax score [26].

По результатам КАГ у некоторых больных продолжена консервативная терапия, другим проведена реваскуляризация миокарда. При выписке всем пациентам даны рекомендации по терапии, включающей антиагреганты, липидснижающие и антиангинальные препараты, в зависимости от течения заболевания и выбранной тактики.

Через 5 лет после индексной КАГ оценивалось клиническое течение ИБС, конечные точки (возобновление стенокардии, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ЧКВ, коронарное шунтирование, смерть — кардиальная и от всех причин). В данной работе представлен анализ только смертности. Информация была получена путем опроса больных и их родственников, в том числе по телефону, а также анализа данных медицинской документации. В случае смерти больного и отсутствия медицинской документации о причинах смерти информацию получали со слов родственников, эта группа была классифицирована как «причина смерти не установлена».

#### Определение генетических полиморфизмов

Определение однонуклеотидных полиморфизмов гена уринозного активатора плазминогена *PLAU* rs2227564 и гена фактора роста гепатоцитов *HGF* rs5745572 выполнялось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе с детекцией в реальном времени Applied Biosystems 7500 FAST (США, Калифорния).

#### Статистическая обработка результатов

Анализ проводился с использованием пакета статистических компьютерных программ Stata, ver. 15 (Stata Corporation, США) с дополнительными модулями. В связи с ненормальным распределением всех переменных (визуальная оценка + тест Шапиро — Уилка) данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, сравнение непрерывных переменных проведено с помощью непараметрических методов (тесты Манна — Уитни и Краксла — Уоллиса), а категориальных данных —  $\chi^2$ , и при  $p \leq 3$  — точного теста Фишера.

Однофакторный анализ выживаемости произведен с применением логарифмического рангового критерия для категориальных переменных и однофакторной регрессии Кокса для непрерывных переменных. По результатам однофакторного анализа разработана модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Результаты представлены в виде ОР (отношения моментных рисков). Визуализация модели проведена с использованием кривых выживаемости. По результатам моделирования проверено соблюдение допущения о пропорциональности функций риска. Уровень статистической значимости для всех видов анализа  $\alpha = 0,05$  ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Клиническая характеристика больных

В исследование вошли 157 женщин и 440 мужчин в возрасте от 34 до 87 лет (61,6 [55–70]). В процессе наблюдения с 43 (7,2%) участниками была утеряна связь. Статистический анализ проводился на основании данных о 554 больных. Их возраст —  $62 \pm 9,6$  года, среди них был 401 (72,4%) мужчина, длительность ИБС на момент включения в исследование —  $5,2 \pm 6,1$  года. Среднее содержание общего холестерина у этих пациентов —  $5,00 \pm 1,24$  ммоль/л, холестерина ЛПНП —  $3,12 \pm 1,15$  ммоль/л. Клиническая характеристика 554 участников исследования представлена в таблице 2.

Таблица 1

#### Оценка коронарного коллатерального кровотока по модифицированной методике Rentrop, баллы

0	Видимых коллатералей нет
1	Коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви стенозированной/окклюзированной артерии
2	Коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, контрастирование ветвей коронарной артерии за счет коллатералей не происходит
3	Коллатерали визуализируются, контраст туго заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, ветви пораженной коронарной артерии контрастируются за счет коллатералей

Таблица 2

#### Клиническая характеристика больных, n (%)

Показатели	Количество пациентов (n = 554)
Функциональный класс стенокардии	
0	78 (14,1)
I	22 (4,0)
II	202 (36,4)
III	252 (45,5)
Безболевая ишемия	65 (11,7)
Курение	263 (47,5)
Отягощенный наследственный анамнез	173 (31,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе	325 (58,7)
Артериальная гипертензия	485 (87,5)
Дислипидемия	363 (65,5)
Нарушение углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, толерантности к глюкозе, сахарный диабет 1 и 2 типа)	253 (45,7)
<i>Принимаемые препараты</i>	
Ацетилсалициловая кислота	536 (96,8)
Ингибиторы P2Y12	416 (75,1)
Антикоагулянты	33 (6,0)
$\beta$ -адреноблокаторы	491 (88,6)
Нитраты пролонгированного действия	107 (19,3)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	9 (1,6)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	162 (29,2)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	337 (60,9)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	78 (14,1)
Статины	536 (96,8)
Другие липидснижающие препараты	15 (2,7)

#### Ангиографические характеристики больных

По данным КАГ, у 65 (11,7%) больных был поражен ствол левой коронарной артерии, у 129 (23,3%) наблюдалось

однососудистое поражение коронарного русла, у 193 (34,8%) — двухсосудистое, у 232 (41,9%) — трехсосудистое. У 171 (30,9%) пациента имела место окклюзия одной, у 35 (6,3%) — двух, у 1 (0,2%) — трех коронарных артерий.

Медиана количества баллов по шкале Syntax составляла 16, межквартильный размах — от 9 до 24 баллов. Медиана выраженности ККК по Rentrop составила 1 балл, межквартильный размах — от 0 до 2 баллов. Выраженность ККК у 226 (40,8%) участников соответствовала 0 баллов по Rentrop, у 59 (10,7%) — 1 баллу, у 132 (23,8%) — 2 баллам, у 137 (24,7%) — 3 баллам.

Во время госпитализации по результатам КАГ 354 (63,8%) больным была проведена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, 70 (12,6%) выполнена операция коронарного шунтирования, у 130 (23,5%) продолжена консервативная терапия.

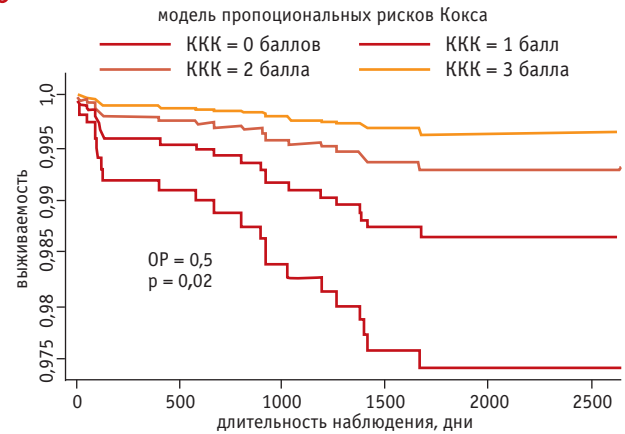
**Отдаленное наблюдение**

За 5 лет наблюдения 55 (9,9%) пациентов умерли: в 24 (43,6%) случаях имела место кардиальная смерть (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, фатальные нарушения ритма), в 4 (7,3%) причиной смерти был инсульт, в 3 (5,5%) — ТЭЛА, в 6 (10,9%) — онкологические заболевания, в 18 (32,7%) случаях причина смерти не была установлена. Сравнение выживших пациентов и умерших от кардиальных причин представлено в *таблице 3*.

Для кардиальной смерти проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, статистика модели —  $\chi^2(9) = 74,56$  и  $p < 0,00005$ .

При многофакторном анализе выявлена ассоциация хорошо развитого ККК с лучшей выживаемостью —  $OR = 0,5$  (95%-ный ДИ: 0,29–0,88;  $p = 0,02$ ) (*рис. 1*).

**Рис. 1. Взаимосвязь выраженности коронарного коллатерального кровотока (ККК) по классификации Rentrop со смертностью от кардиальных причин**



**Таблица 3**

**Характеристика выживших пациентов и умерших по кардиальной причине**

Параметры	Выжившие (n = 499)	Умершие от кардиальных причин (n = 24)	P
Мужской пол	352 (70,5)	22 (91,7%)	0,04*
Инфаркт миокарда в анамнезе	284 (56,9)	17 (70,8%)	0,28*
Длительность ишемической болезни сердца, годы	4,9 ± 5,8 (3 [1–7])	9,1 ± 8,8 (8 [2–14,5])	0,02**
Возраст, годы	61,7 ± 9,4 (62 [55–69])	62,3 ± 11,2 (64,5 [54,5–71])	0,5**
Функциональный класс стенокардии	2 [2–3]	3 [2–3]	0,35**
Фракция выброса левого желудочка, %	58 ± 7 (60 [56,55–65])	45,5 ± 15 (44,5 [34–60])	< 0,00005**
Коронарный коллатеральный кровоток по шкале Rentrop, баллы	1,3 ± 1,2 (1 [0–2])	1,54 ± 1,3 (2 [0–3])	0,33**
Антеградный кровоток по шкале Thrombolysis in Myocardial Infarction (в области стеноза), баллы	1,8 ± 1,4 (3 [0–3])	1,1 ± 1,4 (0 [0–3])	0,03**
Syntax, баллы	17,5 ± 11 (15,8 [9–24])	28,4 ± 16,5 (25,8 [19,0–40,25])	0,001**
<i>Число окклюзий, n (%)</i>			
1	148 (29,7)	8 (33,3)	< 0,00005***
2	28 (5,6)	5 (20,8)	< 0,00005***
3	0	1 (4,2)	< 0,00005***
<i>Число пораженных сосудов, n (%)</i>			
1	117 (23,5)	4 (16,7)	0,03*
2	177 (35,5)	3 (12,5)	0,03*
3	203 (40,7)	17 (70,8)	0,03*
Поражение ствола левой коронарной артерии, n (%)	52 (10,4)	7 (29,2)	0,005*
Консервативная терапия, n (%)	108 (21,6)	9 (37,5)	0,12*
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	328 (65,7)	11 (45,8)	0,12*
Коронарное шунтирование, n (%)	63 (12,7)	4 (16,7)	0,12*
Однонуклеотидный полиморфизм PLAU rs2227564 (TT), n (%)	161 (32,3)	13 (54,2)	0,01*

\* Метод  $\chi^2$ .

\*\* Тест Манна — Уитни.

\*\*\* Точный тест Фишера.

Согласно данным настоящего исследования, у пациентов с большим количеством баллов по шкале Syntax отмечалась более высокая кардиальная смертность, чем у пациентов с меньшим баллом: ОР = 1,05 (95%-ный ДИ: 1,022–1,088;  $p = 0,001$ ) (рис. 2).

К факторам, независимо ассоциированным с более высокой кардиальной смертностью, также относились мужской пол (ОР = 6,46; 95%-ный ДИ: 1,24–33,59;  $p = 0,027$ ) и сниженная фракция выброса ЛЖ (ОР = 0,9; 95%-ный ДИ: 0,871–0,932;  $p < 0,00005$ ).

Факторы, ассоциированные с лучшей выживаемостью, — прием статинов (ОР = 0,098; 95%-ный ДИ: 0,025–0,387;  $p = 0,001$ ) и ЧКВ в анамнезе (ОР = 0,2; 95%-ный ДИ: 0,039–1,010;  $p = 0,053$ ).

При многофакторном анализе смертности от всех причин построена регрессия пропорциональных рисков Кокса, статистика модели —  $\chi^2(12) = 66,61$  и  $p < 0,00005$ .

Выявлены ассоциация хорошо развитого ККК с более низкой смертностью от всех причин у больных ИБС: ОР = 0,5 (95%-ный ДИ: 0,4–0,9;  $p = 0,005$ ) (рис. 3), а также взаимосвязь между большей степенью антеградного кровотока в области стеноза по Thrombolysis in Myocardial Infarction и выживаемостью: ОР = 0,6 (95%-ный ДИ: 0,4–0,8;  $p = 0,002$ ) (рис. 4).

Факторами, независимо ассоциированными с более высокой смертностью от всех причин, являлись возраст (ОР = 1,08; 95%-ный ДИ: 1,04–1,14;  $p < 0,00005$ ), мужской пол (ОР = 2,8; 95%-ный ДИ: 1,23–6,54;  $p = 0,015$ ), курение (ОР = 2,4; 95%-ный ДИ: 1,14–5,23;  $p = 0,02$ ), перенесенный инфаркт миокарда (ОР = 2,26; 95%-ный ДИ: 1,17–4,35;  $p = 0,015$ ), прием петлевых диуретиков (ОР = 2,3; 95%-ный ДИ: 1,15–4,68;  $p = 0,02$ ).

Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе взаимосвязь полиморфизмов *PLAU* rs2227564 и *HGF* rs5745572 с развитием ККК не обнаружена. При однофакторном анализе (логарифмический ранговый критерий) полиморфизм *PLAU* rs2227564 ассоциировался с общей смертностью ( $p = 0,01$ ), что нашло подтверждение при многофакторном анализе (ОР = 4,8;  $p = 0,01$ ) (рис. 5).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В данном исследовании выявлено положительное влияние хорошего исходного ККК на пятилетнюю выживаемость пациентов с хронической ИБС независимо от тяжести заболевания и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, но с их учетом. У участников с развитым ККК отмечена более низкая общая и кардиальная смертность. Стоит отметить, что отсутствие учета тяжести

Рис. 2. Взаимосвязь тяжести поражения коронарного русла по шкале Syntax и смертности от кардиальных причин

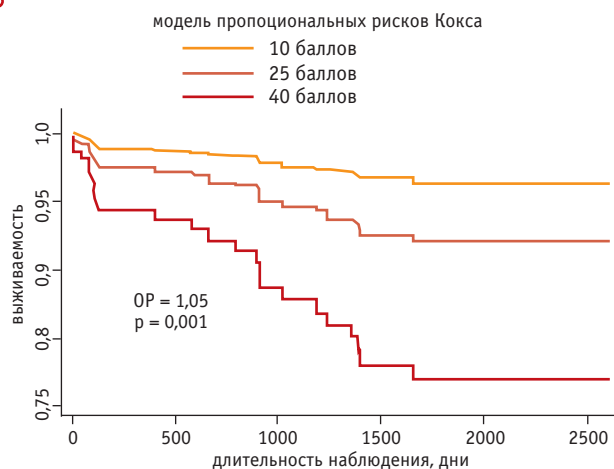


Рис. 3. Взаимосвязь выраженности коронарного коллатерального кровотока (ККК) по классификации Rentrop со смертностью от всех причин

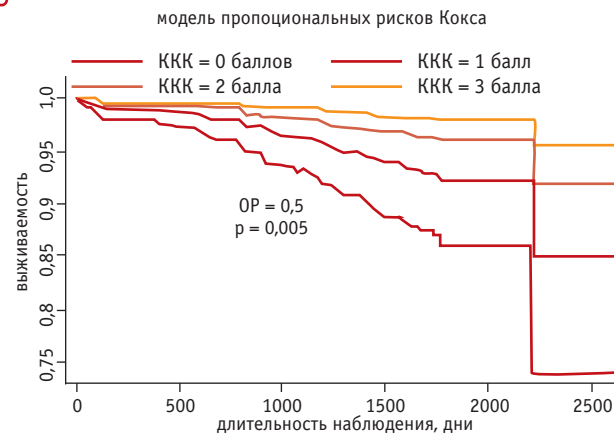


Рис. 4. Взаимосвязь степени антеградного кровотока по Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) со смертностью от всех причин

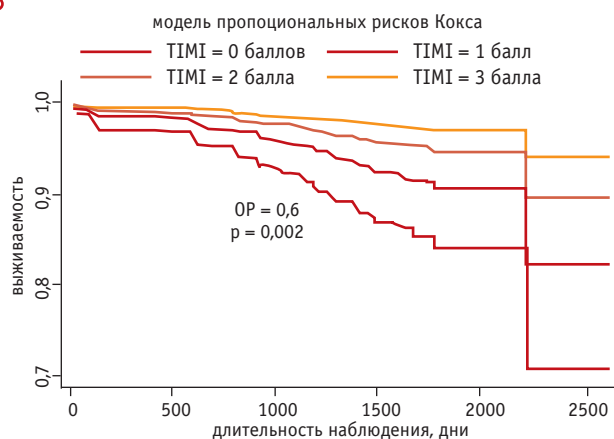
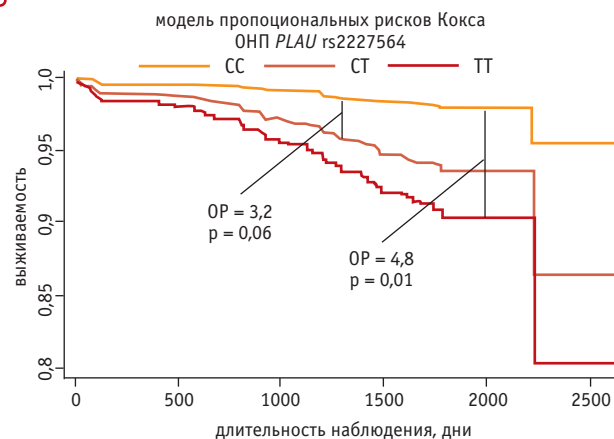


Рис. 5. Взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *PLAU* rs2227564 с общей смертностью



поражения коронарного русла не позволяет установить влияние ККК на смертность.

Положительное влияние хорошо развитого ККК на прогноз у больных со стабильной ИБС ранее уже было продемонстрировано [15, 17, 20].

Р. Meier и соавт. в 10-летнем исследовании у 739 пациентов с хронической ИБС и разной степенью выраженности коллатерального кровотока [20] показали, что при наличии коллатералей, функционирующих при кратковременной искусственной окклюзии коронарной артерии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде на 25% ниже по сравнению с таковой пациентов без коллатералей ( $p = 0,02$ ) [20]. Однако в этом исследовании некоторые параметры, такие как инфаркт миокарда в анамнезе, интенсивность курения, АГ, применение статинов, продолжительность наблюдения, были неравномерно распределены в группах, что не учитывалось в анализе и могло повлиять на результаты.

В исследование М. Billinger и соавт. вошли 403 пациента со стабильной стенокардией, которым проводились ЧКВ и количественная оценка коллатерального кровотока методом подсчета индекса коллатерального кровотока по внутрикоронарному давлению и по скорости кровотока [17]. В итоге различия в частоте ишемических событий и стабильной стенокардии в группах с хорошим и плохим коллатеральным кровотоком оказались статистически незначимыми [17]. К ограничениям данного исследования следует отнести сравнительно небольшую выборку, а также период наблюдения, который составил в среднем всего 94 недели и значимо различался в группах.

Данные метаанализа S. Akin и соавт. (2013) подтверждают результаты этих работ — в эру ЧКВ у пациентов с ИБС наличие коллатералей снижает смертность и частоту повторных инфарктов. ОШ для смертности — 0,47 ( $p < 0,0001$ ), ОШ для смертности и повторных инфарктов — 0,54 ( $p < 0,0001$ ) [15].

В нашем исследовании были учтены недостатки предыдущих работ — в исследование включались лица со стабильной ИБС с разной выраженностью и распространенностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, тяжестью ИБС, также был увеличен срок наблюдения, использованы полная классификация ККК по Rentrop и многофакторные методы анализа.

Данные ряда работ демонстрируют вклад ККК в выживаемость больных ИБС, в связи с чем многие исследования направлены на разработку методов воздействия на коллатеральный кровоток [2, 5, 27–35]. Предлагаются как интервенционные методики (редукция коронарного синуса [27, 28, 35]), клеточная терапия [31, 36], терапевтические препараты [2, 23, 30, 37]), так и механические методы (наружная контрпульсация [29, 32, 34, 38], физическая нагрузка [33]). В настоящее время все предлагаемые средства воздействия на ККК имеют те или иные

ограничения. Необходимо продолжить поиск эффективного, безопасного и доступного способа улучшения ККК [1, 4].

Нужно также изучить механизм положительного влияния ККК на прогноз больных ИБС. Настолько ли велик вклад ККК в кровообращение миокарда, или же ассоциация ККК с лучшей выживаемостью опосредована другими факторами (например, ишемическим прекодиционированием [39], лучшей сократимостью миокарда ЛЖ [9], меньшей выраженностью фиброза миокарда), которые непосредственно связаны с лучшим прогнозом.

В перспективе возможно включение состояния ККК в шкалы по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений, для чего требуется валидация моделей на сторонней выборке.

При планировании исследования предполагалось, что однонуклеотидные полиморфизмы *PLAU* rs2227564 и *HGF* rs5745572 ассоциированы с развитием коллатералей и, соответственно, смертностью. При многофакторном анализе выявлена взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма *PLAU* rs2227564 (ТТ) с общей смертностью (ОР = 4,8;  $p = 0,01$ ), для полиморфизма *HGF* rs5745572 искомая взаимосвязь не обнаружена.

В данном исследовании наблюдалась связь известных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как мужской пол, курение, инфаркт миокарда в анамнезе, со смертностью пациентов с хронической ИБС, что косвенно указывает на валидность нашей выборки и созданных на ее основе моделей.

Согласно полученным нами результатам, к факторам, ассоциированным с большей смертностью, относился прием петлевых диуретиков, можно думать о более тяжелом течении заболевания в данной группе больных.

К ограничениям нашего исследования стоит отнести отсутствие данных о приверженности к лечению, контроля АД, ЧСС, уровней липидов в крови, что могло повлиять на результаты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным 5-летнего наблюдения, хорошо развитый коронарный коллатеральный кровоток (2–3 балла по шкале Rentrop) связан с меньшей смертностью от кардиальных и от всех причин у больных хронической ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию, независимо от тяжести заболевания, поражения коронарного русла и других факторов, ассоциированных со смертностью.

При многофакторном анализе выявлена взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма *PLAU* rs2227564 (ТТ) с общей смертностью.

Работа выполнена в рамках проекта №14-50-00029 Российского научного фонда (молекулярно-генетическое исследование биологического материала).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А. Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру*. 2016; 11(128): 17–22. [Kozlova E. V., Starostin I. V., Bulkina O. S., Lopukhova V. V., Karpov Yu. A. Klinicheskoe znachenie kollateral'nogo koronarnogo krovotoka u patientsov (in Russian)]
2. Парфёнова Е. В., Ткачук В. А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. *Кардиол. вестн.* 2007; 2(2): 2–10. [Parfenova E. V., Tkachuk V. A. Terapevticheskii angiogenez: dostizheniya, problemy, perspektivy. *Kardiolog. vestn.* 2007; 2(2): 2–10. (in Russian)]
3. Старостин И. В. Клинико-лабораторные, генетические и ангиографические факторы, ассоциированные с особенностями коллатерального кровотока у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.; 2015. 24 с. [Starostin I. V. Kliniko-laboratornye, geneticheskie i angiograficheskie faktory, assotsiirovannye s osobennostyami kollateral'nogo krovotoka u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa: Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. M.; 2015. 24 s. (in Russian)]

rostin I. V. Kliniko-laboratornye, geneticheskie i angiograficheskie faktory, assotsiirovannye s osobennostyami kollateral'nogo krovotoka u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa: Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. M.; 2015. 24 s. (in Russian)]

4. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С., Парфёнова Е. В., Карпов Ю. А. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов. *Кардиология*. 2012; 11: 49–55. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Parfenova E. V., Karpov Yu. A. Kollateral'nyi krovotok v miokarde: rol' faktora rosta endoteliiya sosudov. *Kardiologiya*. 2012; 11: 49–55. (in Russian)]
5. Старостин И. В., Карпов Ю. А., Талицкий К. А., Булкина О. С., Самко А. Н. Коллатеральный кровоток в миокарде у больных ишемической болезнью сердца и артериальная гипертензия. В кн.: *Артериальная гипертензия: от теории к практике. Сборник тезисов XI Всероссийского конгресса*. М.; 2015: 38. [Starostin I. V., Karpov Yu. A., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Samko A. N.

- Kollateral'nyi krovotok v miokarde u bol'nykh ishemicheskoi bolezni serdtsa i arterial'naya gipertoniya. V kn.: Arterial'naya gipertoniya: ot teorii k praktike. Sbornik tezisov XI Vserossiiskogo kongressa. M.; 2015: 38. (in Russian)]
6. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С., Карпов Ю. А. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде. Сахарный диабет. 2013; 1(58): 19–26. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Karpov Yu. A. Narusheniya uglevodnogo obmena i kollateral'nyi krovotok v miokarde. Sakharnyi diabet. 2013; 1(58): 19–26. (in Russian)]
  7. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С., Самко А. Н., Карпов Ю. А. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца. Сахарный диабет. 2015; 18(2): 61–8. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Samko A. N., Karpov Yu. A. Narusheniya uglevodnogo obmena i kollateral'nyi krovotok v miokarde u bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi bolezni serdtsa. Sakharnyi diabet. 2015; 18(2): 61–8. (in Russian)]
  8. Elias J., Hoebers L. P. C., van Dongen I. M., Claessen B. E. P. M., Henriques J. P. S. Impact of collateral circulation on survival in st-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with a concomitant chronic total occlusion. JACC Cardiovasc. Interv. 2017; 10(9): 906–14.
  9. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С., Самко А. Н., Карпов Ю. А. Коллатеральный кровоток и функциональное состояние миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца. Кardiол. вестн. 2015; 10(1): 31–6. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Samko A. N., Karpov Yu. A. Kollateral'nyi krovotok i funktsional'noe sostoyanie miokarda u bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi bolezni serdtsa. Kardiол. вестн. 2015; 10(1): 31–6. (in Russian)]
  10. Seiler C., Stoller M., Pitt B., Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. Eur. Heart J. 2013; 34(34): 2674–82.
  11. Wang W., Yang Z. J., Ma D. C., Wang L. S., Xu S. L., Zhang Y. R. et al. Induction of collateral artery growth and improvement of post-infarct heart function by hepatocyte growth factor gene transfer. Acta Pharmacol. Sin. 2006; 27(5): 555–6.
  12. Kim E. K., Choi J. H., Song Y. B., Hahn J. Y., Chang S. A., Park S. J. et al. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am. Heart J. 2016; 171(1): 56–63.
  13. Meier P., Indermuehle A., Pitt B., Traupe T., de Marchi S. F., Crake T. et al. Coronary collaterals and risk for restenosis after percutaneous coronary interventions: a meta-analysis. BMC Med. 2012; 10: 62.
  14. Stuijffzand W. J., Driessen R. S., Rajmakers P. G., Rijniere M. T., Maeremans J., Hollander M. R. et al. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2017; 18(9): 1025–33.
  15. Akin S., Yetgin T., Brugts J. J., Dirkali A., Zijlstra F., Cleophas T. J. Effect of collaterals on deaths and re-infarctions in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Neth. Heart J. 2013; 21(3): 146–51.
  16. Antoniucci D., Valenti R., Moschi G., Migliorini A., Trapani M., Santoro G. M. et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2002; 89(2): 121–5.
  17. Billinger M., Kloos P., Eberli F. R., Windecker S., Meier B., Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40(9): 1545–50.
  18. Pérez-Castellano N., García E. J., Abeytua M., Soriano J., Serrano J. A., Elizaga J. et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31(3): 512–8.
  19. Kurtul A., Ozturk S. Prognostic value of coronary collaterals in patients with acute coronary syndromes. Coron. Artery Dis. 2017; 28(5): 406–12.
  20. Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S., Beckh S., de Marchi S. F., Zbinden S. et al. Beneficial effect of recruitable collaterals a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. Circulation. 2007; 116(9): 975–83.
  21. Gibson C. M., Korjian S. Collateral circulation in chronic total occlusions: a marker of hope or hype? JACC Cardiovasc. Interv. 2017; 10(9): 915–7.
  22. Schott R. J., Rohmann S., Braun E. R., Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. Circ. Res. 1990; 66(4): 1133–42.
  23. Sakakibara Y., Tambara K., Sakaguchi G., Lu F., Yamamoto M., Nishimura K. et al. Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 24(1): 105–11.
  24. Regieli J. J., Jukema J. W., Nathoe H. M., Zwinderman A. H., Ng S., Grobbee D. E. et al. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. Int. J. Cardiol. 2009; 132(2): 257–62.
  25. Rentrop K. P., Cohen M., Blanke H., Phillips R. A. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 5(3): 587–92.
  26. Sianos G., Morel M. A., Kappetein A. P., Morice M. C., Colombo A., Dawkins K. et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Eurointervention. 2005; 1(2): 219–27.
  27. Abawi M., Nijhoff F., Stella P. R., Voskuil M., Benedetto D., Doevendans P. A. et al. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: a single-centre real-world experience. Neth. Heart J. 2016; 24(9): 544–51.
  28. Banai S., Ben Muvhar S., Parikh K. H., Medina A., Sievert H., Seth A. et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris: a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49(17): 1783–9.
  29. Buschmann E. E., Utz W., Pagonas N., Schulz-Menger J., Busjahn A., Monti J. et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). Eur. J. Clin. Invest. 2009; 39(10): 866–75.
  30. Degen A., Millenaar D., Schirmer S. H. Therapeutic approaches in the stimulation of the coronary collateral circulation. Curr. Cardiol. Rev. 2014; 10(1): 65–72.
  31. Faber J. E. Reprogrammed endothelial cells: cell therapy for coronary collateral growth? Circ. Res. 2012; 110(2): 192–4.
  32. Gloekler S., Meier P., de Marchi S. F., Rutz T., Traupe T., Rimoldi S. F. et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. Heart. 2010; 96(3): 202–7.
  33. Möbius-Winkler S., Uhlemann M., Adams V., Sandri M., Erbs S., Lenk K. et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the impact of intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. Circulation. 2016; 133(15): 1438–48.
  34. Sharma U., Ramsey H. K., Tak T. The role of enhanced external counterpulsation therapy in clinical practice. Clin. Med. Res. 2013; 11(4): 226–32.
  35. Verheye S., Jolicœur E. M., Behan M. W., Pettersson T., Sainsbury P., Hill J. et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. N. Engl. J. Med. 2015; 372(6): 519–27.
  36. Yin L., Ohanyan V., Pung Y. F., Delucia A., Bailey E., Enrick M. et al. Induction of vascular progenitor cells from endothelial cells stimulates coronary collateral growth. Circ. Res. 2012; 110(2): 241–52.
  37. Lin T. H., Wang C. L., Su H. M., Hsu P. C., Juo S. H., Voon W. C. et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: Effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. Clin. Chim. Acta. 2010; 411(21–22): 1688–93.
  38. Сергиенко И. В., Габрусенко С. А., Малахов В. В., Бузрий М. Е., Сергиенко В. Б. Влияние наружной контрпульсации на перфузию миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7(7): 85–90. [Sergienko I. V., Gabrusenko S. A., Malakhov V. V., Bugrii M. E., Sergienko V. B. Vliyaniye naruzhnoi kontrpul'satsii na perfuziyu miokarda levogo zheludochka u bol'nykh ishemicheskoi bolezni serdtsa. Kardiоваск. terapiya i profilaktika. 2008; 7(7): 85–90. (in Russian)]
  39. Kloner R. A., Shook T., Przyklenk K., Davis V. G., Junio L., Matthews R. V. et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? Circulation. 1995; 91(1): 37–45. **D**

Библиографическая ссылка:

Козлова Е. В., Старостин И. В., Балацкий А. В., Джайн М., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А. Изучение влияния коронарного коллатерального кровотока на смертность пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 8–14.

Citation format for this article:

Kozlova E. V., Starostin I. V., Balatsky A. V., Jain M., Bulkina O. S., Lopukhova V. V., Karpov Yu. A. The Influence of the Coronary Collateral Circulation on Mortality in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease. Doctor.Ru. 2017. 10(139): 8–14.



# Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов

Д. М. Рудакова<sup>1, 2</sup>, Н. Г. Веселовская<sup>1, 3</sup>, Г. А. Чумакова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup> Алтайская краевая клиническая больница, г. Барнаул

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

**Цель исследования:** изучение факторов риска (ФР) коронарного атеросклероза у мужчин с метаболическим синдромом (МС) и оценка эффективности препарата триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне МС.

**Дизайн:** рандомизированное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 82 мужчины с МС в возрасте 39–73 лет (в среднем 56,42 ± 7,3 года). Группу 1 (n = 40) составили пациенты с МС, стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) и коронарным атеросклерозом по данным коронароангиографии; группу 2 (n = 42) — пациенты с МС, не имеющие стенокардии напряжения и признаков коронарного атеросклероза по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. В группе 1 был проведен дополнительный анализ эффективности триметазидина после 3 месяцев приема.

**Результаты.** У пациентов группы 1 выявлены более высокие индексы НОМА-IR (4,07 ± 0,16 против 2,36 ± 0,10 усл. ед.), уровни инсулина (13,40 ± 0,40 мкМЕ/мл против 9,08 ± 0,50 мкМЕ/мл; для обоих показателей p < 0,001), аполипопротеина В (114,62 ± 5,30 мг/дл против 90,47 ± 3,40 мг/дл), липопротеина а (ЛП-а) (48,81 ± 6,40 мг/дл против 39,13 ± 4,20 мг/дл), интерлейкина 6 (6,35 ± 0,31 пг/л против 3,45 ± 0,02 пг/л), фактора некроза опухоли α — (5,5 ± 0,36 пг/мл против 3,41 ± 0,2 пг/мл), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) (8,78 ± 0,43 мг/л против 6,44 ± 0,4 мг/л; для всех случаев p < 0,05) и более низкие показатели аполипопротеина А1 (84,27 ± 2,80 мг/дл против 98,16 ± 4,10 мг/дл; p < 0,05) и аполипеллина (0,17 ± 0,15 пг/л против 0,46 ± 0,15 пг/л; p < 0,001), чем в группе 2. У больных группы 1, принимавших триметазидин, через 3 месяца отмечали уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в приеме короткодействующих нитратов, более низкий ФК стенокардии напряжения и более высокую толерантность к физической нагрузке (для всех показателей p < 0,05) при проведении велоэргометрии, чем в группе пациентов, не принимавших данный препарат.

**Заключение.** У пациентов с МС развитие коронарного атеросклероза было связано с более высокими уровнями таких показателей инсулинорезистентности, как инсулин и индекс НОМА-IR, а также более значимым увеличением содержания провоспалительных цитокинов, вчСРБ и низким уровнем аполипеллина. Имеют значение концентрации аполипопротеинов и ЛП-а. Применение триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне МС оказалось эффективным.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, коронарный атеросклероз, факторы риска, триметазидин.

## Coronary Atherosclerosis in Men with Metabolic Syndrome: Risk Factors and the Role of Myocardial Cytoprotective Agents

D. M. Rudakova<sup>1, 2</sup>, N. G. Veselovskaya<sup>1, 3</sup>, G. A. Chumakova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup> Altai Territorial Clinical Hospital, Barnaul

<sup>3</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo

**Study Objective:** To study risk factors (RF) for coronary atherosclerosis in men with metabolic syndrome (MetS) and assess the efficacy of trimetazidine in patients with stable, effort-induced angina and MetS.

**Study Design:** This was a randomized prospective study.

**Materials and Methods:** Eighty-two men with MetS, aged 39 to 73 (mean age 56.42 ± 7.3), were included in the study. Group I consisted of 40 patients with MetS, grade II or III effort-induced angina, and coronary atherosclerosis diagnosed by coronary angiography. Group II was made up of 42 patients with MetS who did not have effort-induced angina or coronary atherosclerosis (based on multi-slice spiral computed tomography of the coronary arteries). Additional analysis of Group I was done to assess the efficacy of treatment with trimetazidine for three months.

**Study Results:** The following parameters were higher in Group I than in Group II: HOMA-IR (4.07 ± 0.16 vs. 2.36 ± 0.10 conventional units), insulin (13.40 ± 0.40 μIU/mL vs. 9.08 ± 0.50 μIU/mL; p < 0.001 for both comparisons), apolipoprotein B (114.62 ± 5.30 mg/dL vs. 90.47 ± 3.40 mg/dL), lipoprotein (a) (Lp(a)) (48.81 ± 6.40 mg/dL vs. 39.13 ± 4.20 mg/dL), interleukin-6 (6.35 ± 0.31 pg/L vs. 3.45 ± 0.02 pg/L), tumor necrosis factor-α (5.5 ± 0.36 pg/mL vs. 3.41 ± 0.2 pg/mL), and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (8.78 ± 0.43 mg/L vs. 6.44 ± 0.4 mg/L; p < 0.05 for all comparisons). The following parameters were lower in Group I than in Group II: apolipoprotein A1 (84.27 ± 2.80 mg/dL vs. 98.16 ± 4.10 mg/dL; p < 0.05) and apelin (0.17 ± 0.15 pg/L vs. 0.46 ± 0.15 pg/L; p < 0.001). After three months of treatment with trimetazidine, Group I patients had a lower frequency of angina attacks, less need for short-acting nitrates, a lower class of effort-induced angina, and higher exercise tolerance as assessed by a stationary bicycle exercise test (p < 0.05 for all comparisons), than patients in the group who did not take trimetazidine.

Веселовская Надежда Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ; доцент кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Рудакова Диана Михайловна — врач-кардиолог высшей категории, заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ «Алтайская ККБ»; аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Чумакова Галина Александровна — д. м. н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru





**Conclusion:** In patients with MetS the development of coronary atherosclerosis is associated with higher insulin resistance, higher levels of insulin and HOMA-IR, significantly higher levels of proinflammatory cytokines and hsCRP, and lower levels of apelin. Apolipoprotein and Lp(a) levels also play a role. Trimetazidine is effective in patients with grade II or III stable effort-induced angina and MetS.

**Keywords:** metabolic syndrome, coronary atherosclerosis, risk factors, trimetazidine.

**П**роблема метаболических нарушений при ожирении стала причиной создания более 20 лет назад диагностических критериев метаболического синдрома (МС). Продолжающийся до настоящего времени интерес к МС связан с высоким риском развития атеросклероза [1–3]. Тем не менее в последние годы появились публикации с критическим отношением к МС как к самостоятельному диагнозу, связанному с сердечно-сосудистым риском. Так, в одном из исследований в Германии наличие МС не ассоциировалось с риском рестеноза коронарных артерий (КА) после их стентирования [4]. В другом исследовании, проведенном в Италии, МС не был связан с риском повторных сердечно-сосудистых событий после реваскуляризации миокарда [5].

Считается, что причина таких противоречивых результатов исследований при МС заключается в том, что основной критерий МС — абдоминальное ожирение, определенное по окружности талии, — далеко не всегда отражает наличие висцерального ожирения, а иногда указывает только на подкожное ожирение в зоне измерения. При этом могут отсутствовать провоспалительная и проатерогенная нейрогормональная активность висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и связанные с ней сердечно-сосудистые риски.

Важным направлением в современной кардиологии является поиск факторов риска (ФР), связывающих ожирение, МС и коронарный атеросклероз, с целью своевременного выявления групп высокого риска и назначения профилактических мер.

Современные рекомендации по лечению пациентов с ИБС в качестве препаратов второго ряда рассматривают метаболические цитопротекторы, защищающие клетки миокарда от гибели в период ишемии [6, 7]. Большое число проведенных исследований и метаанализов показывает, что миокардиальный цитопротектор триметазидин оказывает выраженное антиангинальное действие и улучшает качество жизни больных со стенокардией напряжения [8–10]. В настоящее время нет данных по эффективности применения новой формы триметазидина — Предуктала ОД 80 мг — у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне МС.

**Цель исследования:** изучить ФР коронарного атеросклероза у мужчин с МС и оценить эффективность новой формы триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне МС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 170 мужчин, поступивших в Алтайский краевой кардиологический диспансер в 2017 г. с неуточненным болевым синдромом в грудной клетке с целью верификации диагноза стенокардии. В исследование включали только больных с ранее диагностированной гипертонической болезнью I–II стадии, абдоминальным ожирением и хотя бы еще одним из других дополнительных критериев МС (Всероссийское научное общество кардиологов, 2009). Всем пациентам проводилась велоэргометрия (ВЭМ) и при положительном тесте — коронароангиография (КАГ), а при отрицательном — мультиспиральная КТ КА (МСКТ КА).

Таким образом, в исследование были включены 82 мужчины с МС в возрасте 39–73 лет (в среднем —  $56,42 \pm 7,3$  года). Группу 1 ( $n = 40$ ) составили пациенты с МС, клиническими признаками стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) и коронарным атеросклерозом по данным

КАГ, группу 2 ( $n = 42$ ) — больные с МС, не имеющие клинических проявлений стенокардии напряжения и признаков коронарного атеросклероза по данным МСКТ КА.

Поскольку на фоне назначенной антиангинальной терапии у пациентов группы 1 сохранялись приступы стенокардии, было принято решение провести дополнительный анализ и оценить антиангинальную эффективность триметазидина (препарат Предуктал ОД 80 мг), в связи с чем пациенты группы 1 методом случайной выборки были разделены на две подгруппы: подгруппа ОД+ ( $n = 20$ ) — получавшие данный препарат утром, подгруппа ОД– ( $n = 20$ ) — пациенты, его не принимавшие. Эффективность препарата оценивали через 3 месяца лечения по клиническим данным и результатам нагрузочных тестов.

ВЭМ проводили всем пациентам при отсутствии противопоказаний при включении в исследование и в группе 1 через 3 месяца наблюдения на фоне лечения. Критериями прекращения пробы были развитие типичного приступа стенокардии, горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST больше 1 мм от изолинии, инверсия зубца T, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, снижение АД во время нагрузки на 20 мм рт. ст. или повышение АД, превышающее исходное на 50%, появление слабости, головокружения, одышки, невозможность продолжения пробы в связи с усталостью пациента или при достижении субмаксимальной ЧСС. Критериями стенокардии считали только сочетание нарастающих ангинозных болей с типичной депрессией сегмента ST, описанной выше.

Селективная КАГ с определением протяженности и диаметра пораженных сосудов проводилась на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Делали пункцию бедренной или лучевой артерии под местной анестезией по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 6–7 Fr. На одну съемку вводили от пяти до восьми миллилитров контрастного вещества.

При МСКТ КА визуализировали коронарные сосуды с определением индекса коронарного кальция на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе Aquilion-64 (Toshiba, Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA.

Всем пациентам была проведена оценка основных метаболических ФР: уровней глюкозы крови, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. У всех больных оценивали также дополнительные метаболические ФР. Содержание аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В (АпоВ) и липопротеина а (ЛП-а) определяли с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации, усиленной полиэтиленгликолем, при 340 нм на аналитической биохимической платформе Modular SWA (Roche, США). Уровень инсулина в сыворотке измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). Для оценки степени резистентности к инсулину использовалась малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса HOMA-IR, который вычисляли по формуле:

$$[\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}] / 22,5.$$

Концентрации цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в сыворотке крови измеряли методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), высокочувствительного

СРБ (вчСРБ) — методом иммунопреципитации с латексным усилением с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе. Уровень аполипопротеина в плазме крови определяли с применением иммуноферментного анализа реагентами Bender Med System (Австрия) на иммунохимическом автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens).

**Методы статистического анализа.** Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета Statistica 10. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также коэффициента вариации, медианы, определение 25-го и 75-го перцентилей. Deskриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее, а  $SD$  — стандартное отклонение.

Для сравнения двух независимых групп использовался метод Манна — Уитни, для сравнения центральных параметров двух зависимых групп (до и после лечения) — метод Вилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Факторы риска коронарного атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом

Прежде всего были сопоставлены исходные клинические характеристики пациентов групп 1 и 2 (табл. 1).

Группы значимо не отличались по возрасту, курению, отягощенной наследственности, параметрам ожирения и исходным цифрам АД.

Несмотря на то что мужчины обеих групп имели МС и не отличались по основным клиническим характеристикам, в группе 1 у пациентов был верифицирован коронарный атеросклероз, подтвержденный результатами КАГ, а в группе 2 нет. В связи с этим нами был проведен анализ основных и дополнительных метаболических ФР в группах сравнения (табл. 2).

Группы сравнения не отличались по основным показателям липидного спектра крови: ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП. Но в группе 1 были выявлены более высокие концентрации АпоВ, ЛП-а и более низкий уровень АпоА1 (для всех показателей  $p < 0,05$ ). Как показано ранее, ЛП-а участвует в процессе сосудистого воспаления, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов, хемотаксис моноцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым потенцируя развитие и прогрессирование атеросклероза [11]. Кроме того, обнаружено, что ЛП-а стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием [12].

При сравнении показателей углеводного обмена (табл. 3) было выявлено, что в группе 1 более высокие уровень инсулина и индекс НОМА-IR. Известно, что одним из важнейших патогенетических механизмов, связывающим ожирение и метаболические нарушения с коронарным атеросклерозом, является инсулинорезистентность. У пациентов с гиперинсулинемией отмечается высокая постпрандиальная дислипидемия, которая играет важную роль в формировании атеросклероза. Так, в одном из исследований у бессимптомных пациентов инсулинорезистентность ассоциировалась с коронарным атеросклерозом независимо от других ФР [13]. Кроме того, ранее было обнаружено, что показатели инсулинорезистентности связаны с эпикардальным ожирением и коронарным атеросклерозом [14].

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов в группах исследования

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)
Возраст, годы	56,63 ± 0,9	58,79 ± 1,2
Окружность талии, см	110,03 ± 1,6	108,62 ± 1,1
Окружность бедер, см	102,40 ± 1,2	99,86 ± 0,6
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,36 ± 0,6	31,13 ± 0,4
Табакокурение, n (%)	14 (35,0)	19 (45,2)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	168,30 ± 13,9	161,20 ± 13,4
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	99,30 ± 12,4	96,90 ± 12,1
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	13 (32,5)	10 (23,8)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по New York Heart Association)	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,6

Таблица 2

### Сравнительная характеристика липидного спектра крови в группах исследования

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)
Общий холестерин, ммоль/л	6,84 ± 0,20	5,16 ± 0,20
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,81 ± 0,20	3,45 ± 0,16
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,0 ± 0,00	1,02 ± 0,04
Триглицериды, ммоль/л	3,16 ± 0,20	3,02 ± 0,13
Аполипопротеин А1, мг/дл	84,27 ± 2,80*	98,16 ± 4,10
Аполипопротеин В, мг/дл	114,62 ± 5,30*	90,47 ± 3,40
Липопротеин а, мг/дл	48,81 ± 6,40*	39,13 ± 4,20

\*  $P < 0,05$ .

Таблица 3

### Показатели углеводного обмена в группах исследования

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)
Глюкоза, ммоль/л	5,80 ± 0,11	5,87 ± 0,12
Инсулин, мкМЕ/мл	13,40 ± 0,40*	9,08 ± 0,50
НОМА-IR, усл. ед	4,07 ± 0,16*	2,36 ± 0,10

\*  $P < 0,001$ .

Далее в группах сравнения был проведен анализ содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α) и вчСРБ.

В нашем исследовании в группе 1 определялись более высокие показатели ФНО-α и ИЛ-6, чем в группе 2 (5,5 ± 0,36 пг/мл против 3,41 ± 0,2 пг/мл и 6,35 ± 0,31 пг/л против 3,45 ± 0,02 пг/л соответственно, для обоих случаев  $p < 0,05$ ).

ФНО-α, секретируемый ВЖТ, в том числе периваскулярной, ингибирует фермент NO-синтазу, снижает концентрацию

оксида азота в сосудистой стенке и способствует прогрессированию атеросклероза. Несколько исследований показали увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  у пациентов с ожирением и СД 2 типа [15, 16]. В одном из исследований полиморфизм гена ФНО- $\alpha$  был связан с увеличением риска ИБС [17].

ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, продуцируется многими клетками в организме, включая адипоциты ВЖТ, которые синтезируют до 35% циркулирующего в плазме ИЛ-6 [18]. Ожирение ассоциируется с увеличением уровня ИЛ-6 в организме, тогда как снижение веса приводит к уменьшению его концентрации.

Известно, что ИЛ-6 совместно с другими цитокинами является медиатором атеротромбоза, синтеза металлопротеиназа, окисления липидов [19]. В одном из исследований у пациентов с МС ИЛ-6 был предиктором наличия эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости артериальной стенки [20]. В другом исследовании провоспалительные цитокины были связаны с прогрессированием коронарного атеросклероза и развитием сердечно-сосудистых осложнений [21].

В группе 1 был выше уровень вЧСРБ:  $8,78 \pm 0,43$  мг/л против  $6,44 \pm 0,4$  мг/л в группе 2 ( $p < 0,05$ ).

СРБ — один из основных маркеров хронического воспаления и непосредственно участвует в прогрессировании атеросклероза КА [22]. Выявлено, что ВЖТ стимулирует синтез СРБ [23]. Ранее была найдена связь СРБ с атеросклеротическим поражением как коронарных, так и других периферических артерий [24]. Доказано, что СРБ и окисленные ХС ЛПНП непосредственно связаны с воспалительным повреждением артерий при ИБС [25].

В последнее время все больше научных работ подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию атеросклероза у пациентов с ожирением и МС, является специфическая гормональная активность ВЖТ, адипоциты которой продуцируют десятки биологически активных веществ, принимающих участие в процессах формирования эндотелиальной дисфункции, тромбообразования и в атерогенезе. Один из таких адипокинов — апелин, представляющий собой пептид, идентифицированный как лиганд для ангиотензинподобных рецепторов 1, который в основном секретируется эндотелиальными клетками и адипоцитами жировой ткани. Данные о роли апелина в риске развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений в литературе противоречивы, нет сведений о связи апелина и коронарного атеросклероза у пациентов с МС.

Нами проведен анализ уровня апелина у пациентов с МС и ИБС (группа 1) и пациентов без с МС и ИБС (группа 2). В группе 1 содержание апелина было статистически значимо ниже и составило  $0,17 \pm 0,15$  пг/л, а в группе 2 —  $0,46 \pm 0,15$  пг/л ( $p < 0,001$ ).

Из результатов экспериментальных работ следует, что лечение больных с ожирением апелином приводит к снижению концентрации инсулина в крови, улучшению усвоения глюкозы и активации липолиза. В ряде исследований продемонстрировано, что при ожирении и СД 2 типа плазменный уровень апелина, а также экспрессия гена апелина в жировой ткани увеличиваются [26, 27]. Несмотря на это, в работе [28] авторы после обследования 290 мужчин обнаружили, что ожирение не было связано с увеличением концентрации апелина.

В исследовании [29] уровень апелина в плазме у пациентов с атеросклерозом КА был значительно ниже, чем у пациентов без коронарного атеросклероза. Данные результаты были подтверждены и другими исследованиями, проводимыми среди больных со стабильной стенокардией, у которых содержание апелина в плазме крови отрицательно коррели-

ровало со степенью поражения коронарного русла атеросклерозом. В нашем исследовании у пациентов со стенокардией и коронарным атеросклерозом на фоне МС уровень апелина был значимо ниже, чем у пациентов без коронарного атеросклероза, причем при наличии в обеих группах признаков МС.

Таким образом, в нашем исследовании наличие коронарного атеросклероза у пациентов с МС было связано с инсулинорезистентностью, высокими концентрациями АроВ, ЛП-а, провоспалительных цитокинов, вЧСРБ и низкими уровнями АпоА1 и апелина.

#### Оценка эффективности антиангинальной терапии триметазидином у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса на фоне метаболического синдрома

Механизм антиангинального действия триметазида обусловлен прямым влиянием на выработку во время эпизодов ишемии митохондриями кардиомиоцитов АТФ — универсального источника энергии для всех биохимических процессов [8, 30]. Сохранение клетками способности синтезировать АТФ в условиях ишемии предотвращает возникновение «энергетического кризиса» и обеспечивает осуществление активного переноса молекул через мембраны, поддерживает трансмембранный электрический потенциал и сократительную способность миокарда, снижает вероятность наступления некроза и апоптоза кардиомиоцитов. Важно, что ни один из механизмов, на которые влияет триметазидин, не пересекается с механизмами действия антиангинальных препаратов первого выбора.

В нашем исследовании был проведен анализ эффективности антиангинальной терапии у пациентов группы 1 со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне МС. С этой целью методом случайной выборки из участников группы 1 были сформированы две подгруппы: ОД+ и ОД–. Исходная клиническая характеристика подгрупп представлена в таблице 4.

Таблица 4

#### Клиническая характеристика подгрупп сравнения

Показатели	Подгруппа ОД+ (n = 20)	Подгруппа ОД– (n = 20)
Возраст, годы	$56,44 \pm 4,80$	$58,35 \pm 6,40$
Функциональный класс стенокардии напряжения	$2,7 \pm 0,80$	$2,8 \pm 1,10$
Число приступов стенокардии в неделю	$4,5 \pm 1,20$	$3,8 \pm 1,40$
Количество таблеток нитроглицерина в неделю, шт.	$5,54 \pm 1,22$	$5,13 \pm 1,45$
Тест с 6-минутной ходьбой, м	$324,57 \pm 57,86$	$387,32 \pm 51,64$
Пороговая мощность при велоэргометрии, Вт	$79,34 \pm 16,89$	$82,45 \pm 15,91$
Частота сердечных сокращений по электрокардиограмме, в минуту	$78,56 \pm 23,43$	$76,23 \pm 21,43$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$165,49 \pm 13,78$	$167,57 \pm 13,67$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$98,34 \pm 12,45$	$94,56 \pm 14,93$

Таблица 5

**Медикаментозная терапия  
в подгруппах сравнения, n (%)**

Группы препаратов	Подгруппа Од+ (n = 20)	Подгруппа Од- (n = 20)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	16 (80)	14 (70)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	3 (15)	5 (25)
β-адреноблокаторы	18 (90)	17 (85)
Антагонисты кальция	12 (60)	14 (70)
Диуретики	15 (75)	16 (80)
Статины	20 (100)	20 (100)
Нитраты	8 (40)	6 (30)
Ацетилсалициловая кислота	20 (100)	20 (100)

По основным исходным параметрам подгруппы сравнения значимо не отличались.

Все пациенты получали стандартную терапию, согласно существующим рекомендациям (табл. 5), значимых отличий не было.

Всем участникам подгруппы Од+ помимо стандартной терапии был назначен триметазидин в дозе 80 мг утром.

Через 3 месяца пациенты были приглашены для оценки основных клинических параметров и показателей ВЭМ в динамике. Клиническая характеристика подгрупп сравнения через 3 месяца лечения представлена в таблице 6.

Частота приступов стенокардии и потребность в приеме короткодействующих нитратов в подгруппе Од+ стали значимо ниже, чем в группе Од-. При этом в подгруппе Од+ уменьшился ФК стенокардии напряжения. В данной подгруппе также отмечались более высокая толерантность к физической нагрузке при проведении ВЭМ и большее количество пройденных метров в тесте с 6-минутной ходьбой.

Таким образом, терапия триметазидином в течение 3 месяцев у пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК на фоне МС приводила к более значимому улучшению

## ЛИТЕРАТУРА

- Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119(10): 812–9.
- Gami A. S., Witt B. J., Howard O. E., Erwin P. J., Gami L. A., Somers V. K. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(4): 403–14.
- Mamedov M., Suslonova N., Lisenkova I., Tokareva Z. N., Evdokimova A. A., Shalnova S. A. et al. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2007; 4(suppl.): S46–7.
- Hoffmann R., Stellbrink E., Schröder J., Grawe A., Vogel G., Blindt R. et al. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100(9): 1347–52.
- Canibus P., Faloi A., Piva T., Muçai A., Serenelli M., Perna G. P. et al. Metabolic syndrome does not increase angiographic restenosis rates after drug-eluting stent implantation. *Metabolism.* 2008; 57(5): 593–7.
- Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Стэг Ф. Г., Форд Й. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY.

Таблица 6

**Клиническая характеристика подгрупп  
сравнения через 3 месяца лечения**

Показатели	Подгруппа Од+ (n = 20)	Подгруппа Од- (n = 20)
Функциональный класс стенокардии напряжения	1,6 ± 0,80*	2,2 ± 1,10
Число приступов стенокардии в неделю	1,3 ± 1,20*	2,4 ± 1,40
Количество таблеток нитроглицерина в неделю, шт.	1,3 ± 1,22*	3,4 ± 1,45
Тест с 6-минутной ходьбой, м	532,56 ± 39,67*	412,03 ± 35,91
Пороговая мощность при велоэргометрии, Вт	112,4 ± 23,41*	92,4 ± 17,89
Частота сердечных сокращений по электрокардиограмме, в минуту	64,76 ± 12,37	63,87 ± 23,14
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,54 ± 18,65	132,62 ± 16,72
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	84,34 ± 12,43	83,59 ± 13,19

\* P < 0,05.


всех основных клинических показателей эффективности лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной целью диагностики метаболического синдрома (МС) в клинической практике является выявление пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В нашем исследовании у пациентов с МС коронарный атеросклероз ассоциировался с наличием инсулинорезистентности, дислипотеинемией, высокой провоспалительной активностью плазмы и низким уровнем апелина, что, возможно, связано с более высокой нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани в данной группе.

Применение препарата триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса на фоне МС оказалось эффективным.

- Кардиология.* 2008; 48(13): 28–33. [Shal'nova S. A., Oganov R. G., Steg F. G., Ford I. Sovremennaya real'nost' po dannym vseirnogo registra CLARIFY. *Kardiologiya.* 2008; 48(13): 28–33. (in Russian)]
- Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34(38): 2949–3003.
  - Глезер М. Г., Сагитов Р. Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к терапии Продукталом МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕК. *Кардиология.* 2012; 52(11): 4–11. [Glezer M. G., Saigitov R. T. Priverzhennost' bol'nykh so stabil'noi stenokardiei k terapii Produktalom MV i ee svyaz' s chastotoi obrashchenii za meditsinskoi pomoshch'yu po ekstrennym pokazaniyam: rezul'taty issledovaniya EFFEK. *Kardiologiya.* 2012; 52(11): 4–11. (in Russian)]
  - Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: 8–14.
  - Marzilli M., Klein W. Efficacy of tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind controlled trial. *Coron. Artery Dis.* 2003; 14(2): 171–9.

11. Ichikawa T., Unoki H., Sun H., Shimoyamada H., Marcovina S., Shikama H. et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am. J. Pathol.* 2002; 160(1): 227–36.
12. Fan J., Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2003; 10(2): 63–71.
13. Reilly M. P., Wolfe M. L., Rhodes T., Girman C., Mehta N., Rader D. J. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 110(7): 803–9.
14. Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Отт А. В., Гриценко О. В. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 6(104): 28–32. [Veselovskaya N. G., Chumakova G. A., Ott A. V., Gritsenko O. V. Neinvazivnyi marker insulinorezistentnosti u patsientov s ozhireniem. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2013; 6(104): 28–32. (in Russian)]
15. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860–7.
16. Nieto-Vazquez I. S., Fernández-Veledo D. K., Krämer D. K., Vila-Bedmar R., Garcia-Guerra L., Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- $\alpha$ . *Arch. Physiol. Biochem.* 2008; 114(3): 183–94.
17. Cho H. C., Yu G., Lee M. Y., Kim H. S., Shin D. H., Kim Y. N. TNF- $\alpha$  polymorphisms and coronary artery disease: association study in the Korean population. *Cytokine.* 2013; 62(1): 104–9.
18. Abeywardena M. Y., Leifert W. R., Warnes K. E., Varghese J. N., Head R. J. Cardiovascular biology of interleukin-6. *Curr. Pharmaceut. Design.* 2009; 15(15): 1809–21.
19. Schuett H., Luchtefeld M., Grothusen C., Grote K., Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2009; 102(2): 215–22.
20. Weiss T. W., Arnesen H., Seljeflot I. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism.* 2013; 62(7): 1008–13.
21. Zakyntinos E., Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009; 53(3): 317–33.
22. Momiyama Y., Ohmori R., Fayad Z. A., Kihara T., Tanaka N., Kato R. et al. Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010; 17(5): 460–7.
23. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Nishida M., Kumada M. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003; 107(5): 671–4.
24. Панюгова Е. В., Александрова Е. Н., Насонов Е. Л. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком. *Кардиология.* 2009; 49(4): 40–5. [Panyugova E. V., Aleksandrova E. N., Nasonov E. L. Ateroskleroticheskoe porazhenie sosudov u bol'nykh so stabil'nym techeniem ishemicheskoi bolezni serdtsa: svyaz' s S-reaktivnym belkom. *Kardiologiya.* 2009; 49(4): 40–5. (in Russian)]
25. Алекперов Э. З., Наджафов Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология.* 2010; 50(6): 88–91. [Alekpervov E. Z., Nadzhafov R. N. Sovremennye kontseptsii o roli vospaleniya pri ateroskleroze. *Kardiologiya.* 2010; 50(6): 88–91. (in Russian)]
26. Ba H. J., Chen H. S., Su Z., Du M. L., Chen Q. L., Li Y. H. et al. Associations between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86577.
27. Castan-Laurell I., Vitkova M., Daviaud D., Dray C., Kováčiková M., Kovacova Z. et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158(6): 905–10.
28. Al-Harithy R. N. Serum apelin-12 concentration in Saudi obese middle-aged men. *Life Sci. J.* 2014; 11(10): 1113–7.
29. Zhou Y., Wang Y., Qiao S. Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients. *Int. Heart J.* 2014; 55(3): 204–12.
30. Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Новикова М. В. Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемическо-реперфузионном повреждении. *CardioСоматика* 2014; 2: 21–30. [Glezer M. G., Astashkin E. I., Novikova M. V. Mekhanizm deistviya metabolicheskogo tsitoprotektora trimetazidina pri ostrom ishemicheski-reperfuzionnom povrezhdenii. *CardioSomatika* 2014; 2: 21–30. (in Russian)] 

Библиографическая ссылка:

Рудакова Д. М., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А. Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов // *Доктор.Ру.* 2017. № 10 (139). С. 15–20.

Citation format for this article:

Rudakova D. M., Veselovskaya N. G., Chumakova G. A. Coronary Atherosclerosis in Men with Metabolic Syndrome: Risk Factors and the Role of Myocardial Cytoprotective Agents. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 15–20.



# Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор)

З. М. Гиева<sup>1</sup>, А. Р. Богданов<sup>1,2</sup>, Т. С. Залетова<sup>1</sup>, А. А. Богданова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель обзора:** оценить особенности патогенеза, клинической картины и диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) при ожирении.

**Основные положения.** Ожирение представляет собой хроническое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным количеством жировой ткани и развивающееся под влиянием физиологических и генетических факторов, а также факторов внешней среды. Ожирение непосредственно связано со структурными и функциональными нарушениями миокарда, многие из которых, такие как гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия и доклиническое снижение систолической и диастолической функций сердца, могут предшествовать более тяжелым нарушениям сердечной деятельности и развитию терминальной формы патологии миокарда — ХСН.

**Заключение.** Ожирение часто является причиной сердечной недостаточности (СН). Однако на сегодняшний день знания о влиянии ожирения на структуру и функцию сердца весьма ограничены, что связано с небольшим объемом исследований. В механизме развития СН при ожирении ключевое значение имеет активация систем нейрогуморальной регуляции кровообращения: ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой, — однако требуется проведение дальнейших исследований для оценки вклада указанных нарушений с целью выработки тактики патогенетического лечения, а также мер первичной и вторичной профилактики.

**Ключевые слова:** ожирение, сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, матриксные металлопротеиназы.

## Obesity as a Risk Factor for Chronic Heart Failure: a Review of the Literature

Z. M. Gieva<sup>1</sup>, A. R. Bogdanov<sup>1,2</sup>, T. S. Zaletova<sup>1</sup>, A. A. Bogdanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety, Moscow

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup> N. I. Pirogov City Clinical Hospital No.1, Moscow City Department of Health

**Objective of the Review:** To describe specific aspects of the pathogenesis, clinical picture, and diagnosis of chronic heart failure (CHF) in obese patients.

**Key Points:** Obesity is a chronic multifactorial disease characterized by an excessive amount of fat tissue and influenced by physiological, genetic, and environmental factors. Obesity has a direct link to structural and functional abnormalities of the myocardium. Many of these changes, such as left ventricular hypertrophy, left atrial dilation, and asymptomatic systolic or diastolic dysfunction, may precede more severe cardiac disorders and the terminal phase of myocardial dysfunction called CHF.

**Conclusion:** Obesity is a common cause of heart failure (HF). But there is currently little information available about the impact of obesity on cardiac structure and function, because few studies have been done. Activation of the neuroendocrine systems involved in regulating blood circulation (the renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal systems) is a key mechanism underlying HF in obese patients. Further studies are required, however, to assess the contribution of the above-mentioned abnormalities to HF, in order to develop strategies for pathogenesis-based treatment and primary and secondary prevention.

**Keywords:** obesity, heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system, matrix metalloproteinases.

Ожирение — это хроническое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным количеством жировой ткани и развивающееся под влиянием физиологических и генетических факторов, а также факторов внешней среды.

В современном мире ожирение признано новой «глобальной неинфекционной эпидемией» ввиду высокой распространенности и неуклонного роста заболеваемости — по данным ВОЗ, более 1,6 млрд человек имеют избыточный вес, приблизительно треть из них страдают ожирением [1, 2]. С конца прошлого века количество страдающих ожирением удвоилось [3].

### ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

Фундаментальные представления о механизмах развития ожирения основаны на физическом законе сохранения энергии и в качестве основных причин заболевания рассматривают повышенную калорийность питания и низкий уровень энергозатрат, как по отдельности, так и в сочетании друг с другом [4]. Однако патогенез ожирения является сложным процессом с участием поведенческих, экологических и генетических факторов. Многими авторами наследственность рассматривается как условие предрасположенности к ожирению [5]. С другой стороны, нельзя не учитывать тот факт, что геном человека

Богданов Альфред Равилевич — к. м. н., заведующий отделением сердечно-сосудистой патологии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»; доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 115446, г. Москва, Каширское ш., д. 21. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru

Гиева Земфира Маирбековна — врач отделения сердечно-сосудистой патологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». 115446, г. Москва, Каширское ш., д. 21. E-mail: regach13@yandex.ru

Залетова Татьяна Сергеевна — научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой патологии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». 115446, г. Москва, Каширское ш., д. 21. E-mail: tatyana-zaletova@ya.ru

Богданова Александра Андреевна — к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ». 117049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8. E-mail: doc.aabogdanova@gmail.com



не претерпел существенных изменений за последние годы, а число людей с ожирением неуклонно возрастает [6]. Это свидетельствует о значимой, если не доминирующей, роли образа жизни и характера питания человека.

Современная диагностика ожирения не ограничивается измерением массы тела больного, вычислением ИМТ, определением окружностей тела и их соотношений. В последние годы рутинным методом диагностики ожирения во многих медицинских учреждениях стала биоимпедансометрия [7], которая позволяет оценивать содержание висцеральной жировой ткани, мышечную и активную клеточную массу, что важно при стратификации кардиоваскулярных рисков при ожирении. В связи с этим актуальна диагностика так называемого «ожирения без ожирения» (obesity without obesity), при котором ИМТ находится в пределах нормальных значений, а количество жировой массы существенно выше нормы [8].

С появлением и широким распространением в клинике непрямой респираторной калориметрии (метаболометрии) стали накапливаться знания об особенностях пищевого (метаболического) статуса больных с ожирением. Учитывая, что основной обмен составляет 75–80% среднесуточных энергозатрат человека, по этому показателю с высокой степенью достоверности может быть оценен риск прогрессирования заболевания, а также спрогнозирована эффективность лечения.

Дополнительную информацию несет расчет скоростей окисления углеводов и жиров, проводимый по результатам оценки потребления кислорода и выделения углекислого газа при метаболометрии [9]. Эти данные позволяют разработать наиболее успешную тактику диетологического ведения больного путем редукции потребления заинтересованного макронутриента.

Не менее важно измерение интенсивности катаболизма белка в организме для определения индивидуальной квоты белка в рационе и предотвращения нежелательной редукции мышечной массы на фоне низкокалорийной диеты [10].

### ОСЛОЖНЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

Наибольший урон состоянию здоровья наносят осложнения ожирения, которые являются одной из основных причин ранней инвалидизации и летальности больных трудоспособного возраста. С ожирением в той или иной мере ассоциировано развитие таких заболеваний, как СД [11], АГ, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [12], нарушения ритма и проводимости сердца, сердечная недостаточность (СН), внезапная сердечная смерть, ТЭЛА [13].

Одно из наиболее доказательных исследований по изучению взаимосвязи ИМТ и смертности проведено в США среди взрослых американцев [14]. В него были включены 4 576 785 мужчин и 588 369 женщин. Конечными точками были приняты летальный исход, вызванный любыми причинами, а также вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Было показано, что высокий ИМТ является надежным предиктором смертности от ССЗ, особенно у мужчин (ОР = 2,9; 95%-ный ДИ: 2,37–3,56). На основании полученных данных сделан вывод, что риск смертности от любых причин, включая ССЗ и рак, повышался во всем диапазоне от умеренной до значительной степени ожирения у мужчин и женщин всех возрастных групп. Результаты этого исследования подтверждают установленную ранее взаимосвязь между риском смерти и выраженным ожирением, а также увеличение риска смерти при умеренном избытке массы тела.

Среди основных причин преждевременной смерти больных ожирением фигурируют острая или декомпенсирован-

ная ХСН, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть [11], ОНМК, ТЭЛА.

Связь между ожирением и различными формами ССЗ сложна и ассоциирована с различными патофизиологическими механизмами и участием большого числа взаимодействующих факторов. Избыток жира в организме ассоциируется с системным воспалением [15, 16], увеличением преднагрузки и постнагрузки на миокард [17, 18], развитием резистентности к инсулину [19], АГ и гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [20].

### ОЖИРЕНИЕ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наиболее характерным сердечно-сосудистым проявлением ожирения является ГЛЖ. Вероятность ее возникновения у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5%, а у лиц с ожирением — 29,9%. Фрамингемское исследование продемонстрировало статистически значимую связь между ИМТ, размерами полостей сердца и толщиной стенок ЛЖ. Статистическая значимость указанных взаимосвязей сохранялась даже с учетом поправок на возраст, пол и уровень АД [21]. Неотъемлемыми следствиями ГЛЖ становятся диастолическая дисфункция ЛЖ и постепенное формирование СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ — диастолической СН (ДСН).

Несмотря на пристальное внимание мирового кардиологического сообщества к этой нозологической форме, до сих пор не удалось решить проблему диагностики и лечения ДСН [22]. Существует множество теорий, среди которых наибольшей поддержкой пользуются представления о роли нейрогуморальных нарушений при данной патологии [23], активно обсуждается возможная наследственная предрасположенность.

В основе возникновения диастолической дисфункции ЛЖ лежат две причины: нарушение активного расслабления миокарда желудочка, что связано с повреждением энергоемкого процесса диастолического транспорта кальция [24]; ухудшение податливости стенок ЛЖ, которое обусловлено изменением механических свойств кардиомиоцитов, состоянием соединительно-тканной стромы (фиброза), перикарда, а также изменением геометрии желудочка [25].

У некоторых больных структурно-функциональные изменения сердца протекают по типу преобладания дилатации полостей сердца над гипертрофией, что зачастую сопровождается нарушением систолической функции желудочков [26]. Частота выявления таких изменений существенно ниже. Исходом почти всегда является вторичная дилатационная кардиомиопатия с хронической систолической СН. Очевидно, что такое течение кардиальных осложнений ожирения имеет существенно более неблагоприятный прогноз вследствие более быстрой декомпенсации ХСН. Причины, по которым преобладает тот или иной путь патогенеза кардиального ремоделирования, неясны. По мнению некоторых авторов, они лежат в плоскости генетической предрасположенности.

Очевидно, что объединяют оба патогенетических пути последующие закономерности развития СН в виде воспаления и эндотелиальной дисфункции, хронотропной некомпетентности (депрессии сердечного ритма), изменений энергетики миокарда, метаболических и перфузионных нарушений в скелетной мускулатуре, легочной гипертензии, гиперкатаболизма белка и почечной недостаточности [21]. Эти изменения определяют исход заболевания.

### ПАТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ведущей концепцией развития СН является избыточная активация нейрогормональных систем, прежде всего ренин-

ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой [27]. Важную роль в патогенезе фиброза и апоптоза миокарда напрямую или через каскад сигнальных посредников играют ангиотензин II (АТ II), ренин и альдостерон. Так, АТ II, образующийся в миокарде под влиянием тканевой РААС, повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, регулирует процессы апоптоза, активирует митогены и факторы роста, участвующие в ремоделировании сердца, стимулирует продукцию цитокинов и других нейроромонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина) [28].

В ряде работ показана роль активации РААС при ожирении [29]. Существуют доказательства того, что повышение на фоне ожирения уровней АТ II и альдостерона приводит к инсулинорезистентности, снижению синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках и синтеза аденозинтрифосфорной кислоты в миокарде [12].

На сегодняшний день как минимум два механизма могут объяснить взаимодействие жировой ткани с РААС. Во-первых, жировая ткань человека инкретирует несколько гуморальных компонентов РААС, в основном ангиотензиноген. Во-вторых, рост уровней жирных кислот у тучных пациентов, особенно незэстерифицированных жирных кислот, может стимулировать секрецию альдостерона независимо от ренина [30]. АТ II и альдостерон также увеличивают выработку активных форм кислорода в различных тканях, включая миокард, что усиливает окислительный стресс [29].

Не меньшее потенциальное значение в регуляции тканевых процессов миокарда имеет альдостерон, системные эффекты которого сформулированы в теории так называемой «новой биологии альдостерона» [31]. Гиперальдостеронизм лежит в основе двух главных патогенетических паттернов. Во-первых, это один из механизмов атерогенеза, который реализуется за счет формирования дисфункции эндотелия, снижения биодоступности оксида азота, системного воспаления и гиперкоагуляции (стимуляция ингибитора активатора плазминогена) [32]. Во-вторых, это возможный механизм инициации прогрессирующего фиброза миокарда (снижения плазменного уровня N-концевого пептида коллагена III типа, активации профибротического цитокина ТФР-β) и формирования ригидной стенки ЛЖ. Такое сочетание нарушенного кровоснабжения и процессов фиброза матрикса миокарда может служить основой для развития патологического ремоделирования сердца с исходом в ХСН.

В неразрывной связи с активацией РААС и других гуморальных факторов находится гиперсимпатикотония [33], которая определяется у большинства больных с выраженным ожирением. Выявлена корреляция повышения тонууса симпатической нервной системы с висцеральным ожирением [15], а также СОАС [2].

Реализация кардиотропного действия жировой ткани осуществляется за счет ее паракриной и эндокриной активности, что подтверждается наличием рецепторов в сосудистой системе, которая имеет рецепторное поле для большинства гуморальных факторов, секретируемых адипоцитами [34]. Избыточное содержание висцеральной жировой ткани, обладающей максимальной гуморальной активностью, считается более неблагоприятным фактором сердечно-сосудистого риска, чем ожирение как таковое.

В некоторых исследованиях указывается на потенциальную важность анатомической близости висцеральных жировых отложений к сердцу [24]. В настоящее время быстро развивается концепция ожирения сердца как нового фактора сердеч-

но-сосудистого риска [35]. Жировая ткань эпикарда может непосредственно взаимодействовать с тканью миокарда — обе они имеют общее коронарное кровоснабжение, и между ними нет анатомических барьеров [24, 36]. Биомолекулярные исследования на людях показали, что эпикардальная жировая ткань является метаболически активным и важным источником про- (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов, которые могут существенно влиять на сердечную функцию и морфологию [37].

Большое значение в развитии процессов фиброза сердечно-сосудистой системы придается активности матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) [38]. За способность специфически гидролизовать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса эти ферменты и были названы матриксными металлопротеиназами, или матриксинами [39]. Активность ММП регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами, такими как ТИМП [40].

Последние исследования свидетельствуют о локализации ММП и ТИМП в структурах сердца. Активно анализируются нарушения в системе ММП/ТИМП при ряде острых и хронических заболеваний сердца, определены возможные направления коррекции этих нарушений. Коллагеназы в здоровой ткани миокарда впервые были обнаружены экспериментально в 1975 г. [41]. На сегодняшний день известно несколько типов клеток сердца, включая базофилы, нейтрофилы, гладкомышечные, эндотелиальные клетки и активированные макрофаги, которые под действием провоспалительных цитокинов секретируют ММП.

Одной из функций системы ММП/ТИМП миокарда, вероятно, является обеспечение адаптации сердца к различным условиям гемодинамики путем моделирования жесткости его стенок. При ожирении возникает хроническая гемодинамическая перегрузка за счет увеличения пред- и постнагрузки на сердце. При этом состояние системы ММП/ТИМП у лиц с различной степенью ожирения не исследовано.

Наиболее изученными типами ММП в когорте кардиологических больных являются ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9 [3, 42]. Плазменное содержание ММП обычно измеряют у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Считается доказанной роль дисбаланса ММП/ТИМП в патогенезе данной патологии. ММП, присутствующие в миокарде, способны активно разрушать компоненты экстрацеллюлярного матрикса сердечной мышцы и функционально участвовать в нарушении структуры соединительной ткани [43]. По-видимому, схожие процессы происходят и у больных ожирением при развитии так называемой вторичной кардиомиопатии ожирения.

Изучение семейства ММП системы протеолиза в кардиологической практике существенно расширяет представления о патогенетических механизмах возникновения сердечно-сосудистой патологии. Следует отметить, что роль системы ММП/ТИМП в формировании патологии сердца при ожирении практически не изучалась.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ**

Постановка диагноза ХСН при ожирении может быть ошибочной ввиду частого возникновения одышки и отеков у людей, страдающих ожирением, без нарушения функции сердца. В связи с этим в последнее время большое значение придается разработке инструментальных и лабораторных методов дифференциальной диагностики ДСН у пациентов с ожирением,



позволяющих на более раннем этапе определиться с диагнозом и тактикой терапевтического вмешательства.

Классическими симптомами СН являются одышка, слабость и отеки нижних конечностей. В случае присоединения правожелудочковой СН отмечаются увеличение печени и набухание вен шеи [44]. Одышка у больных ожирением может быть связана с детренированностью, низкой сопряженностью процессов вентиляции и кровообращения и тканевого дыхания ввиду большого объема циркулирующей крови и клеточной массы [45], а легочная патология и недостаточность правых отделов сердца также могут быть ошибочно приняты за диастолическую дисфункцию. Слабость — типичный симптом полного человека, она может отмечаться при сопутствующем гипотиреозе или анемии [46]. Отеки при ожирении часто развиваются вследствие лимфовенозной недостаточности, а не нарушения насосной функции сердца. Гепатомегалия — признак неалкогольной жировой болезни печени, а набухание вен шеи наблюдается при СОАС [33].

В настоящее время известно единственное масштабное исследование, посвященное проблеме ранней диагностики ДСН, — Фрамингемское, в ходе которого ученые регистрировали ИМТ испытуемых и отслеживали во времени случаи развития ХСН по общепринятым клиническим критериям. В результате была установлена связь между избыточной массой тела и высоким риском развития СН как у мужчин, так и у женщин, и данный риск был приведен в соответствие с ИМТ. Тем не менее и в этом исследовании не было исключено влияние коморбидных факторов. Обнаружено, что диастолическая дисфункция является независимым прогностическим фактором СН [21].

В нашей стране широкое распространение получила шкала оценки клинического статуса (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева (2000) [47], достоинствами которой являются простота использования, высокая воспроизводимость результатов и отсутствие необходимости применения инструментальных методов исследования. По ШОКС возможно определить и функциональный класс СН. Кроме того, применение этой шкалы в динамике позволяет оценивать эффективность проводимого лечения ХСН, что было подтверждено в ходе российских многоцентровых исследований ФАСОН, БЕЗЕ, СНЕГОВИК и др. [47, 48].

ШОКС ориентирована на пациентов с классической систолической СН. Поэтому ее валидность при оценке ДСН у больных ожирением не изучена.

«Золотым стандартом» верификации СН в клинической практике служит ЭхоКГ, позволяющая выявить структурно-функциональные нарушения сердца [49]. Однако у больных с морбидным ожирением (ИМТ более 50 кг/м<sup>2</sup>) снижение

возможности визуализации ультразвуковой картины приобретает ограничивающий результативность ЭхоКГ характер.

Для диагностики диастолической СН при ожирении лучшим лабораторным биомаркером является натрийуретический пептид В-типа (brain natriuretic peptide, BNP), уровень которого оказывается, как правило, выше, чем у пациентов без СН, но ниже, чем при систолической СН [50]. BNP линейно коррелирует с диастолическим давлением ЛЖ и диастолическим напряжением стенки ЛЖ при СН с сохраненной фракцией выброса.

Таким образом, диагностика СН у лиц с ожирением в реальной клинической практике имеет определенные сложности, что, в свою очередь, отрицательно влияет на своевременность начала терапии. Очевидно, назрела необходимость выработки и стандартизации новых алгоритмов диагностики СН при ожирении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является причиной сердечной недостаточности (СН) и может приводить к развитию как систолической (реже), так и диастолической (чаще) ее форм. Однако необходимо отметить, что на сегодняшний день знания о влиянии ожирения на структуру и функцию сердца ограничены, это связано с небольшим объемом большинства исследований, отличиями по принципам отбора клинических случаев СН и формирования групп контроля между исследованиями, а также недостаточной коррекцией данных с учетом факторов риска. В механизме развития СН при ожирении ключевое значение имеет активация систем нейрогуморальной регуляции кровообращения: ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой, — но необходимыми дальнейшие исследования для оценки вклада указанных нарушений с целью выработки тактики патогенетического лечения и мер первичной и вторичной профилактики.

Реализация нейрогуморальных влияний осуществляется, вероятно, посредством изменений системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов. При этом исследования указанного эффекта ММП практически отсутствуют.

Клиническая картина СН при ожирении зачастую маскируется коморбидной патологией, в связи с чем общепринятые шкалы оценки клинического статуса обладают низкой чувствительностью. Инструментальная и лабораторная диагностика СН при ожирении также имеет определенные ограничения. Все это требует разработки новых скрининговых диагностических шкал, выработки и стандартизации новых алгоритмов диагностики СН при ожирении, а также проведения проспективных исследований для их валидации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ogden C. L., Carroll M. D., Curtin L. R., McDowell M. A., Tabak C. J., Flegal K. M. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*. 2006; 295(13): 1549–55.
- Vaz M., Jennings G., Turner A., Cox H., Lambert G., Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997; 96(10): 3423–9.
- Strategy for Europe on nutrition, overweight and obesity related health issues. Implementation progress report. December 2010. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition\\_physical\\_activity/docs/implementation\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/implementation_report_en.pdf) (дата обращения — 18.09.2017).
- McAllister E. J., Dhurandhar N. V., Keith S. W., Aronne L. J., Barger J., Baskin M. et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2009; 49(10): 868–913.
- Bell C. G., Walley A. J., Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat. Rev.* 2005; 6(3): 221–34.
- Baillie-Hamilton P. F. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J. Alt. Complem. Med.* 2002; 8(2): 185–92.
- Николаев Д. В., Щелькалина С. П. Лекции по биоимпедансному составу тела человека. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2016. 152 с. [Nikolaev D. V., Shchelykalina S. P. *Lektsii po bioimpeadasnomu sostavu tela cheloveka*. М.: РИО ТSНИОИЗ МЗ РФ; 2016. 152 с. (in Russian)]
- Peckmezian T., Hay P. A systematic review and narrative synthesis of interventions for uncomplicated obesity: weight loss, well-being and impact on eating disorders. *J. Eat. Disord.* 2017; 5: 15.
- Шамшева Д. С. Диетотерапия при синдроме обструктивного апноэ сна. *Вопр. диетологии*. 2014; 4(1): 34–9. [Shamsheva D. S. *Dietoterapiya pri sindrome obstruktsivnogo apnoe sna*. *Vopr. dietologii*. 2014; 4(1): 34–9. (in Russian)]
- Ланик И. А., Гаптарова К. М., Сорокина Е. Ю., Чехонина Ю. Г., Григорьян О. Н. Метаболический статус больных ожирением при различных полиморфных вариантах гена FTO. *Вопр. питания*. 2016; 85(S2): 55. [Lapik I. A., Gapparova K. M., Sorokina E. Yu., Chekhonina Yu. G., Grigor'yan O. N. *Metabolicheskiy status bol'nykh ozhireniem pri razlichnykh polimorfnykh variantakh gena FTO*. *Vopr. pitaniya*. 2016; 85(S2): 55. (in Russian)]
- Whaley-Connell A., Sowers J. R. Indices of obesity and cardiometabolic risk. *Hypertension*. 2011; 58(6): 991–3.

12. Lubrano C., Saponara M., Barbaro G., Specchia P., Addessi E., Costantini D. et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e47059.
13. Poirier P., Giles T. D., Bray G. A., Hong Y., Stern J. S., Pi-Sunyer F. X. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113(6): 898–918.
14. Calle E. E., Thun M. J., Petrelli J. M., Rodriguez C., Heath C. W. Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(15): 1097–105.
15. Vgontzas A. N., Tan T. L., Bixler E. O., Martin L. F., Shubert D., Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(15): 1705–11.
16. Xu E., Pereira M. M. A., Karakasioti I., Theurich S., Al-Maarri M., Rapp G. et al. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Nat. Commun.* 2017; 8: 14803.
17. Dobrowolski P., Prejbisz A., Klisiewicz A., Florczak E., Rybicka J., Januszewicz A. et al. Determinants of concentric left ventricular in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. *Hypertens. Res.* 2015; 38(8): 545–50.
18. Scherer U., Randin D., Tappy L., Vollenweider P., Jéquier E., Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994; 89(6): 2634–40.
19. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Козаренко А. А., Воробьева Ю. В. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4(96): 93–9. [Chumakova G. A., Veselovskaya N. G., Kozarenko A. A., Vorob'eva Yu. V. Osobennosti morfologii, struktury i funktsii serdtsa pri ozhireнии. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 4(96): 93–9. (in Russian)]
20. Потехин Н. П., Саркисов К. А., Орлов Ф. А., Алаторцева И. А., Старовойтова И. М., Дроздова И. Н. Влияние абдоминального ожирения на ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Клин. мед.* 2015; 93(7): 67–70. [Potekhina N. P., Sarkisov K. A., Orlov F. A., Alatorseva I. A., Starovoitova I. M., Drozdova I. N. Vliyaniye abdominal'nogo ozhireniya na remodelirovaniye miokarda levogo zheludochka u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Klin. med.* 2015; 93(7): 67–70. (in Russian)]
21. Kovesdy C. P., Furth S. L., Zoccali C.; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Blood Purif.* 2017; 43(4): 346–54.
22. Zile M. R., Baicu C. F. Biomarkers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis: application to heart failure with a preserved ejection fraction. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2013; 6(4): 501–15.
23. Malhotra J. D., Kaufman R. J. ER stress and its functional link to mitochondria: role in cell survival and death. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011; 3(9): a004424.
24. Heinzel F. R., Hohendanner F., Jin G., Sedej S., Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; 119(10): 1233–42.
25. Alpert M. A., Omran J., Bostick B. P. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr. Obes. Rep.* 2016; 5(4): 424–34.
26. Lavie C. J., Sharma A., Alpert M. A., De Schutter A., Lopez-Jimenez F., Milani R. V. et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016; 58(4): 393–400.
27. Арутюнов Г. П. Терапия ХСН. Всегда ли детерминирован выбор первого препарата? *Рус. мед. журн.* 2006; 2: 137–42. [Arutyunov G. P. Terapiya KhSN. Vsegda li determinirovan vybor pervogo preparata? *Rus. med. zhurn.* 2006; 2: 137–42. (in Russian)]
28. Vogt B., Bochud M., Burnier M. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome. *Source Semin. Nephrol.* 2007; 27(5): 529–37.
29. Pulakat L., Demarco V. G., Ardhani S., Chockalingam A., Gul R., Whaley-Connell A. et al. Adaptive mechanisms to compensate for overnutrition-induced cardiovascular abnormalities. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301(4): R885–95.
30. Donald F., Behan S. H. C. Obesity and overweight. *Fact sheet N 311.* <http://www.jasmuheen.com/wp-content/uploads/Obesity-facts.pdf> (дата обращения — 18.09.2017).
31. Dudenbostel T., Ghazi L., Liu M., Li P., Calhoun D. A. Body mass index predicts 24-hour urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2016; 68(4): 995–1003.
32. Fallo F., Pilon C., Urbanet R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2012; 44(3): 208–14.
33. Dudenbostel T., Calhoun D. A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26(5): 281–7.
34. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents.* 2004; 2(3): 197–208.
35. Matloch Z., Kotulák T., Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol. Res.* 2016; 65(1): 23–32.
36. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A. M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005; 2(10): 536–43.
37. Baker A. R., Silva N. F., Quinn D. W., Harte A. L., Pagano D., Bonser R. S. et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 5: 1.
38. Riaz S., Zeidan A., Mraiche F. Myocardial proteases and cardiac remodeling. *J. Cell Physiol.* 2017; 232(12): 3244–250.
39. Драпкина О. М., Гегенва Б. В. Матриксные металлопротеиназы в кардиологической практике. *Сердечная недостаточность.* 2014; 15(6): 397–404. [Drapkina O. M., Gegenava B. V. Matriksnye metalloproteinazy v kardiologicheskoi praktike. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2014; 15(6): 397–404. (in Russian)]
40. Nagase H., Woessner J. F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(31): 21491–4.
41. Mentfort I., Perez-Tamayo R. The distribution of collagenase in normal rat tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 1975; 23(12): 910–20.
42. Halade G. V., Jin Y. F., Lindsey M. L. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacol. Ther.* 2013; 139(1): 32–40.
43. Amar S., Smith L., Fields G. B. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. PII: S0167-4889(17)30109-X.
44. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности). *Сердечная недостаточность.* 2013; 5: 297–300. [Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Noveye rekomendatsii po diagnostike serdechnoi nedostatochnosti s sokhranennoy fraktsiei vybrosa LZh (diastolicheskoi serdechnoi nedostatochnosti). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 5: 297–300. (in Russian)]
45. Мартыненко Т. И., Параева О. С., Дронов С. В., Шойхет Я. Н. Новые подходы к первичной дифференциации одышки при легочной и сердечной патологии. *Клин. мед.* 2014; 92(9): 45–51. [Martynenko T. I., Paraeva O. S., Dronov S. V., Shoikhet Ya. N. Noveye podkhody k pervichnoi differentsiatsii odyshki pri legochnoi i serdechnoi patologii. *Klin. med.* 2014; 92(9): 45–51. (in Russian)]
46. Poddar M., Chetty Y., Chetty V. T. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin. Obes.* 2017; 7(3): 136–44.
47. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013; 14(7): 379–472. [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 14(7): 379–472. (in Russian)]
48. Мареев В. Ю., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Сердечная недостаточность.* 2012; 13(5): 255–66. [Mareev V. Yu., Gerasimova V. V., Goryunova T. V., Petrukhina A. A., Danielyan M. O., Kapandze L. G. i dr. Faktory, opredelyayushchie prognoz pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: rol' shiriny i morfologii kompleksa QRS. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2012; 13(5): 255–66. (in Russian)]
49. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Filalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28(1): 1–39.e14.
50. Van Veldhuisen D. J., Linssen G. C., Jaarsma T., van Gilst W. H., Hoes A. W., Tijssen J. G. et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(14): 1498–506. [D]

## Библиографическая ссылка:

Гюева З. М., Богданов А. Р., Залетова Т. С., Богданова А. А. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 21–25.

## Citation format for this article:

Gioeva Z. M., Bogdanov A. R., Zaletova T. S., Bogdanova A. A. Obesity as a Risk Factor for Chronic Heart Failure: a Review of the Literature. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 21–25.



# Разработка системы дифференцированной физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела

З. М. Гюева<sup>1</sup>, А. Р. Богданов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

**Цель исследования:** разработка системы кардиореабилитации (КР) больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

**Дизайн:** открытое проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследовали 2618 больных ХСН с различным ИМТ: 139 человек с нормальной массой тела; 271 — с избыточной; 481 — с ожирением 1-й степени, 565 — 2-й степени, 1162 — 3-й степени. Проводилось исследование потребления кислорода ( $VO_2$ ) в покое и при физической нагрузке методом непрямой респираторной калориметрии.

**Результаты.** Установлено, что стандартные протоколы нагрузки для КР больных ожирением и ХСН недостаточно эффективны вследствие преждевременного утомления и повышения частоты осложнений во время тренировок. Причиной этого является некорректность использования стандартной формулы расчета интенсивности физической нагрузки в связи с более низкими значениями  $VO_2$  покоя.

**Заключение.** Больным ожирением и ХСН при проведении КР рекомендовано применение модифицированных протоколов, учитывающих ИМТ и индивидуальные показатели  $VO_2$  покоя.

**Ключевые слова:** ожирение, хроническая сердечная недостаточность, потребление кислорода, физическая кардиореабилитация.



## Development of a Body Mass Index-differentiated Physical Rehabilitation System for Patients with Chronic Heart Failure

Z.M. Gioeva<sup>1</sup>, A.R. Bogdanov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre of Food, Biotechnologies and Food Safety, Moscow

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Aim:** development of a cardiac rehabilitation (CR) system for patients with chronic heart failure (CHF) depending on the body weight index (BWI).

**Study Design:** This was an open prospective study.

**Materials and methods.** 2,618 patients with CHF and various BWIs were examined: 139 patients with normal weight; 271 overweight patients; 481 patients with stage 1 obesity, 565 patients with stage 2 obesity; and 1,162 patients with stage 3 obesity. Oxygen consumption ( $VO_2$ ) while resting and while doing physical exercises was studied; indirect respiratory calorimetry method was used.

**Results.** It has been found out that the standard protocols of CR for patients with obesity and CHF are not efficient enough because patients get tired too soon and the rate of complications during exercises grows. The reason is an incorrect standard formula used to calculate physical exercises intensity due to lower resting  $VO_2$  values.

**Conclusion.** For CR, patients with obesity and CHF are recommended to follow modified protocols taking into account BWI and individual resting  $VO_2$  values.

**Key words:** obesity, chronic heart failure, oxygen consumption, physical cardiac rehabilitation.

Ожирение представляет собой хроническое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и развивающееся под влиянием ряда генетических факторов, образа жизни и пищевых привычек, изменения функции органов эндокринной системы, энергетического дисбаланса [1].

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается более 1,6 млрд человек с избыточным весом, и приблизительно треть из них страдают ожирением [2]. С конца XX века удвоилось количество людей с этой патологией [3]. По данным исследований, проведенных в Российской Федерации, в настоящее время примерно 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и около 25% — ожирение [4]. Согласно критериям ВОЗ, различают следующие степени ожирения: нормальная масса тела — ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>; избыточная масса тела — ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 1-й степени — ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 2-й степени — ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 3-й степени — ИМТ 40,0 кг/м<sup>2</sup> и более [5].

Ожирение влияет практически на все органы и системы, прежде всего на сердечно-сосудистую, дыхательную и опорно-двигательную, являясь одним из факторов, ухудшающих качество жизни [6, 7]. В последние годы большое внимание уделяется развитию сердечной недостаточности (СН) у больных ожирением как ведущего фактора их преждевременной смерти [8, 9]. Большое число исследований доказывает, что ожирение напрямую связано со структурными и функциональными нарушениями в миокарде [10]. У подавляющего большинства пациентов с ожирением развивается СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по механизму формирования выраженной диастолической дисфункции ЛЖ [11–13].

Диастолическая сердечная недостаточность (ДСН), или СНсФВ, — это СН с нормальной или незначительно сниженной сократительной функцией ЛЖ, но с выраженным нарушением его диастолического расслабления и наполнения, которая сопровождается ростом конечно-

Богданов Альфред Равилевич — к. м. н., заведующий отделением сердечно-сосудистой патологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 115446, г. Москва, Каширское ш., д. 21. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru

Гюева Земфира Маирбековна — врач отделения сердечно-сосудистой патологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». 115446, г. Москва, Каширское ш., д. 21. E-mail: regach13@yandex.ru

диастолического давления в желудочке, застоем крови в малом круге кровообращения и другими признаками СН.

В ряде работ показано, что возникновение СН у лиц с ожирением приводит к вторичным грубым нарушениям метаболизма и энергетического обмена, которые существенно ухудшают клиническое состояние больных и толерантность к физической нагрузке, что, в свою очередь, способствует прогрессированию как ожирения, так и ХСН [14]. Эти нарушения обусловлены хронической тканевой гипоксией.

Ведущим методом лечения пациентов с ХСН, наряду с оптимальной медикаментозной терапией и диетотерапией, является дозированная аэробная физическая нагрузка под контролем показателей гемодинамики — физическая кардиореабилитация (КР), которая позволяет значимо повысить качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам, снизить частоту госпитализаций и смертность [15]. Однако в реальной клинической практике проведение КР у больных ХСН ограничено существенно более низкой переносимостью ими нагрузки, предусмотренной в стандартных протоколах. Ситуация не улучшается даже при учете массы тела этих больных.

Вероятно, причина кроется в некорректности использования для данной категории пациентов стандартных формул расчета оптимальной нагрузки, принятых для общего пула кардиологических больных. Это обуславливает необходимость разработки модифицированных протоколов физической КР для лиц с ожирением и ХСН.

Основной целью физической тренировки является достижение так называемого целевого потребления кислорода ( $VO_2$ ) и поддержание интенсивности тренировки именно на уровне целевого  $VO_2$ . При этом целевое  $VO_2$  представляет собой определенный процент от разницы между пиковым  $VO_2$  при физической нагрузке и  $VO_2$  покоя. Интенсивность нагрузки может быть низкой (при  $VO_2$  целевом до 39%), умеренной ( $VO_2$  целевое — 40–59%), высокой ( $VO_2$  целевое — 60–79%) и очень высокой ( $VO_2$  целевое  $\geq$  80%). Обычно начинают с тренировок низкой интенсивности с постепенным ее ростом по мере увеличения толерантности к физическим нагрузкам.

Стандартная методика расчета оптимальной физической нагрузки (на уровне целевого  $VO_2$ ) основана на измерении пикового  $VO_2$  в ходе проведения нагрузочного кардиореспираторного тестирования (НКРТ) и на вычислении  $VO_2$  в покое по формуле:

$$VO_2 \text{ покоя (мл/кг)} = 3,5 (1 \text{ MET}) \times \text{масса тела (кг)},$$

где MET — метаболический эквивалент.

Ранее на ограниченной выборке пациентов нами было показано, что у больных ожирением и ХСН снижен основной обмен [13], поэтому использование расчетных значений  $VO_2$  покоя при вычислении оптимальной для КР физической нагрузки некорректно и требует прямых измерений показателя, что и стало предметом нашего исследования.

**Цель исследования:** разработать систему КР больных ХСН в зависимости от ИМТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило неинтервенционный характер, было одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», проводилось в 2013–2017 гг. на базе отделения сердечно-сосудистой патологии. Все пациенты были информированы о цели и характере исследования.

Обследовали 2618 больных ХСН с различным ИМТ: 139 человек с нормальной массой тела; 271 — с избыточной; 481 — с ожирением 1-й степени, 565 — 2-й степени, 1162 — 3-й степени. Все они имели клинические, лабораторные и эхокардиографические признаки СНСФВ.

Критерии включения в исследование:

- ИМТ более 18,5 кг/м<sup>2</sup>;
- содержание N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида более 400 пг/мл;
- наличие клинических признаков ДСН II–III функционального класса по классификации NYHA (1964) — одышка при физической нагрузке, результаты теста с 6-минутной ходьбой менее 550 м, ортопноэ или сухой кашель в горизонтальном положении тела или застойные влажные хрипы в нижних отделах легких;
- сохраненная систолическая функция ЛЖ по данным ЭхоКГ (фракция выброса ЛЖ более 45%, фракция укорочения — 20–35%, индекс конечного диастолического объема ЛЖ меньше 102 мл/м<sup>2</sup>);
- признаки диастолической дисфункции ЛЖ по I типу (отношение пиков E/A менее 1,0, время изволюмического сокращения (ВИВР) ЛЖ более 100 мс, время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗЕ) более 200 мс) или по II типу (E/A более 1,6, ВИВР ЛЖ менее 80 мс, ВЗЕ менее 150 мс).

Критерии исключения:

- наличие ИБС в анамнезе;
- анемия;
- лихорадка;
- обострение хронического заболевания;
- хроническая почечная недостаточность;
- острая и/или декомпенсированная хроническая сердечно-сосудистая патология.

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН ( $\beta$ -блокаторы; ингибиторы АПФ либо антагонисты рецепторов ангиотензина II; при необходимости — диуретики).

Непрямую респираторную калориметрию в покое и при НКРТ проводили с использованием метабологафа Quark RMR Cart (COSMED, Италия) в комплексе с тредмилом.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью программы Statistica 10.0. При анализе основных характеристик пациентов использовали параметрические критерии, данные представляли как среднее (M)  $\pm$  ошибка среднего (SD). Сравнение количественных показателей между группами проводили при помощи t-критерия Стьюдента, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели основного обмена участников представлены в *таблице 1*. Было установлено, что фактические средние значения  $VO_2$  покоя у лиц с нормальной массой тела сопоставимы с расчетными значениями ( $p = 0,77$ ), однако по мере увеличения ИМТ выявляются различия в показателях. Так, уровень фактически измеренного  $VO_2$  покоя в группе больных с избыточной массой тела был ниже расчетного значения на 14,9% у пациентов с ожирением 1-й степени — на 25,4%, 2-й степени — на 28,3%, 3-й степени — на 32,5% (для всех случаев  $p = 0,00001$ ).

На основании представленных данных были вычислены дифференцированные поправочные коэффициенты для расчета  $VO_2$  покоя для каждой степени ожирения —  $VO_2\text{ф}/VO_2\text{р}$  (см. *табл. 1*).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что стандартное значение MET —  $VO_2$  на единицу массы тела, которое принято считать равным 3,5 мл/мин/кг, для больных с избыточной массой тела либо ожирением и ХСН использовать некорректно. Стандартное значение может применяться в расчетах только у больных ХСН, имеющих нормальную массу тела.

На основании полученных данных были рассчитаны скорректированные показатели  $VO_2$  в покое на 1 кг массы тела (MET по кислороду) с учетом выявленных коэффициентов (табл. 2). Для пациентов с нормальной массой тела за 1 MET необходимо принимать значение 3,5; для больных с избыточной — 2,97; для лиц с ожирением 1-й степени — 2,59; 2-й степени — 2,52; 3-й степени — 2,34 мл/мин/кг.

Результаты НКРТ представлены в таблице 3. В анализ включали тесты, соответствующие требуемым критериям информативности: степень утомления больных по модифицированной шкале Борга более 9 баллов (максимально до 10), дыхательный коэффициент на пике нагрузки более 1,1; резерв ЧСС не более 6–8% от ожидаемого.

У всех больных было выявлено снижение толерантности к физической нагрузке: у пациентов с нормальной или избыточной массой тела и ожирением 1-й и 2-й степени показатель пикового  $VO_2$  колебался в пределах от  $79,1 \pm 6,5\%$  до  $72,1 \pm 9,4\%$  (умеренное снижение), а у больных с ожирением 3-й степени составил  $50 \pm 2,1\%$  (выраженное снижение). Максимальная аэробная производительность у участников с ожирением 3-й степени также была снижена выражено, тогда как у остальных — умеренно.

Оценка насосной функции сердца по кислородному пульсу выявила ее уменьшение только у больных с ожирением

3-й степени — кислородный пульс был равен  $9,4 \pm 2,2$  мл/уд., у пациентов остальных групп отмечалась лишь тенденция к уменьшению показателя. Это отражает преобладание диастолической формы СН над систолической у больных с ожирением.

$VO_2$  на уровне анаэробного порога, которое отражает метаболическую эффективность организма при физической нагрузке, во всех группах было в пределах нормальных значений (> 40%) и составило у участников с нормальной массой тела 79%, с избыточной — 78,8%; с ожирением 1-й степени — 65,4%; 2-й степени — 72,2%; 3-й степени — 71,0% от пикового.

Показатели вентиляции у больных были также в пределах нормы. При этом альвеолярный газообмен у лиц с избыточной массой тела и ожирением оказался повышен, что, вероятно, связано с наличием венозной легочной гипертензии у большинства этих пациентов и нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения.

Представленные данные свидетельствуют о том, что развитие ХСН у больных ожирением приводит к незначительному нарушению насосной функции сердца. Однако этого оказывается достаточно для того, чтобы у пациентов нарушилась альвеолярная вентиляция, снизилась аэробная мощность мышц, что приводит к значимому уменьшению толерантности к физическим нагрузкам. Это, в свою очередь, может ограничивать физическую активность больных и способствовать прогрессированию ожирения.

Полученные результаты исследования  $VO_2$  в покое и пикового  $VO_2$  при физической нагрузке позволили вычислить дифференцированные показатели целевого  $VO_2$  для больных ХСН в зависимости от ИМТ, которые представлены в таблице 4.

Таблица 1

**Показатели потребления кислорода ( $VO_2$ ) в покое у больных хронической сердечной недостаточностью с различной массой тела, определенные с помощью непрямой респираторной калориметрии и расчетного метода**

Масса тела	Фактические показатели ( $VO_{2ф}$ ), мл/мин			Расчетные показатели ( $VO_{2р}$ ), мл/мин			t-value	df	P	$VO_{2ф}/VO_{2р}$
	M ± SD	min	max	M ± SD	min	max				
Нормальная (n = 139)	219,4 ± 69,0	57,0	720,0	217,6 ± 32,0	116,9	296,1	0,29	274	0,774895	1,00
Избыточная (n = 271)	234,2 ± 53,1	89,0	389,0	275,1 ± 36,0	172,6	378,0	-10,52	541	0,00001	0,85
Ожирение 1-й степени (n = 481)	242,3 ± 66,7	95,0	521,0	324,9 ± 39,9	226,8	472,5	-23,28	960	0,00001	0,74
Ожирение 2-й степени (n = 565)	269,4 ± 67,8	115,4	509,0	375,5 ± 48,5	283,5	531,0	-30,27	1128	0,00001	0,72
Ожирение 3-й степени (n = 1162)	324,9 ± 106,1	119,2	1229,0	481,3 ± 88,5	315,0	938,0	-38,56	2322	0,00001	0,67

Таблица 2

**Дифференцированные формулы расчета потребления кислорода ( $VO_2$ ) в покое в зависимости от массы тела**

Масса тела	Стандартное значение $VO_2$ в покое	Корректирующий коэффициент	Модифицированный метаболический эквивалент по $O_2$ в покое (1 MET)
Нормальная	3,5	1,00	$3,5 \times 1,0 = 3,50$
Избыточная	3,5	0,85	$3,5 \times 0,85 = 2,97$
Ожирение 1-й степени	3,5	0,74	$3,5 \times 0,74 = 2,59$
Ожирение 2-й степени	3,5	0,72	$3,5 \times 0,72 = 2,52$
Ожирение 3-й степени	3,5	0,67	$3,5 \times 0,67 = 2,34$

**Показатели нагрузочного кардиореспираторного тестирования больных хронической сердечной недостаточностью с различной массой тела**

Показатели	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени	Ожирение 3-й степени
Число баллов по шкале Борга (норма > 8 баллов)	9,3	9,6	9,2	9,3	9,3
Дыхательный коэффициент на пике нагрузки (норма > 1,1)	1,14	1,12	1,15	1,13	1,16
Максимальная ЧСС, уд./мин (% от ожидаемого)	167 (93)	165 (92)	171 (95)	160 (92)	154 (91)
Резерв ЧСС, уд./мин	8	7	7	6	5
Продолжительность теста, мин	13,5 ± 3,3	12,3 ± 2,7	9,3 ± 2,4	9,2 ± 1,9	6,1 ± 2,3
VO <sub>2</sub> пиковое, мл/мин × кг	30,7 ± 2,2	26,6 ± 3,2	21,8 ± 3,9	19,1 ± 2,6	15,2 ± 0,6
VO <sub>2</sub> пиковое, % от ожидаемого	79,1 ± 6,5	74,6 ± 4,5	72,1 ± 9,4	72,7 ± 3,4	50,0 ± 2,1
Максимальная аэробная производительность, М ± m	5,8 ± 1,3	5,6 ± 1,3	5,2 ± 1,2	5,5 ± 0,9	4,3 ± 0,4
VO <sub>2</sub> пиковое АП, мл/мин/кг	24,3 ± 1,1	20,9 ± 1,2	14,3 ± 0,6	13,7 ± 0,4	10,7 ± 0,5
ЧСС АП, уд./мин	122,4 ± 19,0	125,5 ± 18,1	118,1 ± 14,0	123,5 ± 26,4	104,1 ± 21,9
Кислородный пульс, VO <sub>2</sub> /ЧСС, мл/уд.	17,8 ± 2,4	18,1 ± 3,0	16,1 ± 2,2	12,2 ± 3,1	9,4 ± 2,2
Вентиляция, мл/мин	61,0 ± 5,3	60,4 ± 4,2	61,9 ± 6,5	62,8 ± 4,7	59,2 ± 4,3
Вентиляция, % от ожидаемого	52,3 ± 3,6	52,2 ± 3,3	50,7 ± 2,4	56,1 ± 3,7	48,1 ± 4,2
VE <sub>max</sub> /MVV (норма > 11 л)	56,2 ± 4,5	52,2 ± 3,8	49,9 ± 2,0	53,6 ± 3,3	51,3 ± 4,1
VE <sub>max</sub> /MVV × 100% (норма < 85%)	55,5 ± 3,8	60,2 ± 3,5	54,9 ± 2,5	54,4 ± 3,2	50,1 ± 3,5
Вентиляционный эквивалент по углекислому газу (норма < 32)	31,1 ± 1,2	32,0 ± 1,1	32,0 ± 1,5	33,1 ± 1,5	34,6 ± 2,5

Примечание: VE<sub>max</sub>/MVV — вентиляторный резерв, или соотношение максимальной вентиляции, достигнутой при нагрузочной пробе, и максимальной произвольной вентиляции; VO<sub>2</sub> — потребление кислорода; АП — анаэробный порог; ЧСС — частота сердечных сокращений.

**Расчет дифференцированных показателей целевого потребления кислорода (VO<sub>2</sub>) для проведения физической тренировки при реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью с различной массой тела**

Масса тела	VO <sub>2</sub> покоя, мл/кг	VO <sub>2</sub> пиковое, мл/мин	VO <sub>2</sub> цел. (20–39%)	VO <sub>2</sub> цел. (40–59%)	VO <sub>2</sub> цел. (60–79%)	VO <sub>2</sub> цел. (80–100%)
			VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 0,20 VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 0,39	VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 0,40 VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 0,59	VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 0,60 VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 0,79	VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 0,80 VO <sub>2</sub> пок. + (VO <sub>2</sub> пик. – VO <sub>2</sub> пок.) × 1,00
Нормальная	3,5	30,7	8,9–14,1	14,4–19,5	19,8–25,0	25,3–30,7
Избыточная	2,97	26,6	7,7–12,2	12,4–16,9	17,1–21,6	21,9–26,6
Ожирение 1-й степени	2,59	21,8	6,4–10,0	10,3–13,9	14,1–17,8	18,0–21,8
Ожирение 2-й степени	2,52	19,1	5,8–9,0	9,1–12,3	12,5–15,6	15,8–19,1
Ожирение 3-й степени	2,34	17,3	5,3–8,2	8,3–11,3	11,3–14,1	14,3–17,3

Примечание: VO<sub>2</sub> цел. (20–39%) — целевое потребление кислорода для тренировки низкой интенсивности, VO<sub>2</sub> цел. (40–59%) — умеренной интенсивности, VO<sub>2</sub> цел. (60–79%) — высокой интенсивности, VO<sub>2</sub> цел. (80–100%) — очень высокой интенсивности.

Представленные данные легли в основу расчета дифференцированных показателей (установок скорости и угла наклона) тредмила для проведения КР, которые приведены в таблице 5. Использовалась стандартная формула расчета нагрузки:

$$VO_2 \text{ цел.} = 0,1 \times \text{скорость} + 1,8 \times \text{скорость} \times \text{угол наклона} + 3,5,$$

где скорость выражалась в м/мин, угол наклона — в процентах.

Угол наклона принимался равным 2,5% или 5% — наиболее физиологичный угол наклона при выполнении тренировочной нагрузки для больных ожирением.

При расчете тренировочной нагрузки была использована методика, основанная на практических рекомендациях

American College of Sport Medicine (2001), согласно которым целевое  $VO_2$  не должно превышать 50–60% от пикового. Учитывались показатели пикового  $VO_2$  и анаэробного порога

с целью обеспечения аэробного характера физических тренировок — тренировочная нагрузка не превышала таковую при анаэробном пороге. В том случае, когда рассчитанная

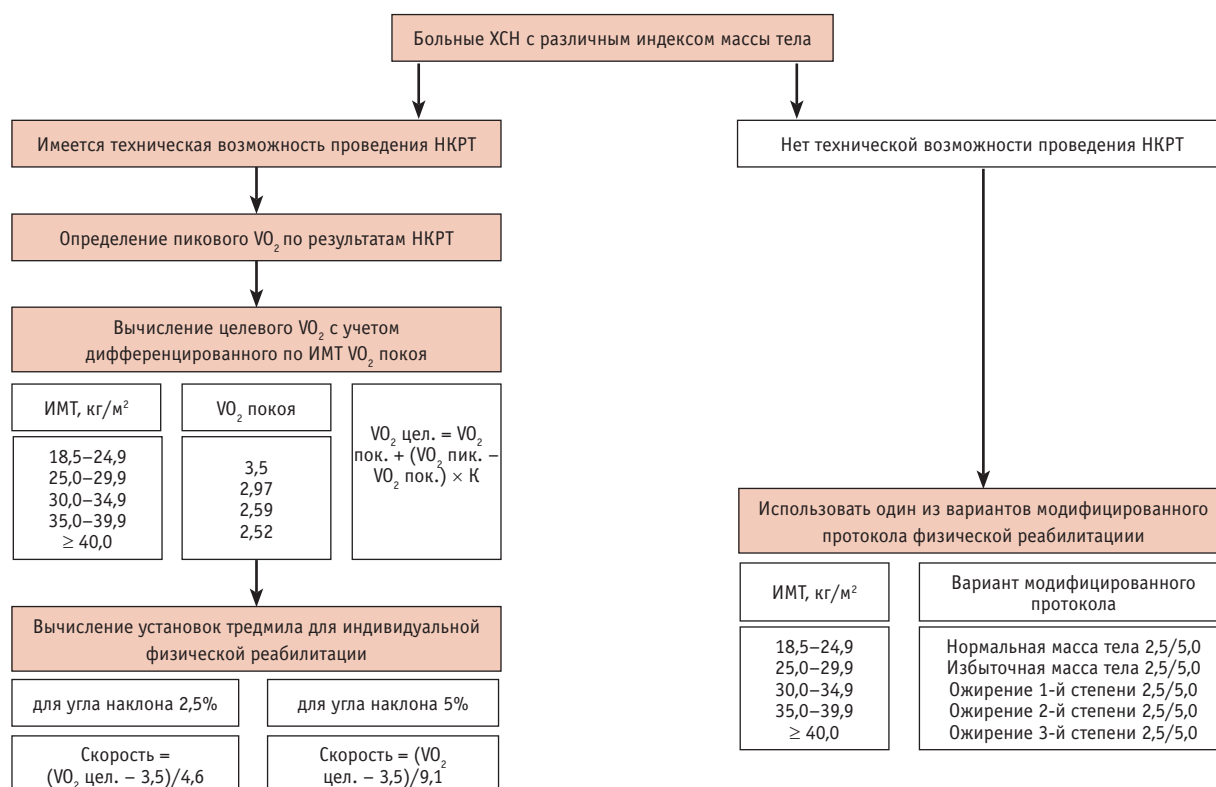
Таблица 5

## Расчет дифференцированных установок тредмила для проведения физической тренировки при реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью с различной массой тела

Масса тела	Расчетная скорость движения тредмила, м/мин			
	тренировка низкой интенсивности (20–39%)	тренировка умеренной интенсивности (40–59%)	тренировка высокой интенсивности (60–79%)	тренировка очень высокой интенсивности (80–100%)
<i>Расчет для угла наклона тредмила 2,5%</i>				
Нормальная	1,2–2,3	2,4–3,5	3,5–4,7	4,7–5,9
Избыточная	0,9–1,9	1,9–2,9	3,0–3,9	4,0–5,0
Ожирение 1-й степени	0,6–1,4	1,5–2,3	2,3–3,1	3,1–4,0
Ожирение 2-й степени	0,5–1,2	1,2–1,9	1,9–2,6	2,7–3,4
Ожирение 3-й степени	0,4–1,0	1,1–1,7	1,7–2,3	2,4–3,0
<i>Расчет для угла наклона тредмила 5%</i>				
Нормальная	0,6–1,2	1,2–1,8	1,8–2,4	2,4–3,0
Избыточная	0,5–1,0	1,0–1,5	1,5–2,0	2,0–2,5
Ожирение 1-й степени	0,3–0,7	0,7–1,1	1,2–1,6	1,6–2,0
Ожирение 2-й степени	0,3–0,6	0,6–1,0	1,0–1,3	1,3–1,7
Ожирение 3-й степени	0,2–0,5	0,5–0,8	0,9–1,2	1,2–1,5

Рис. Алгоритм физической кардиореабилитации больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с различным индексом массы тела (ИМТ).

Примечание:  $VO_2$  — потребление кислорода; К — коэффициент, который определяется в зависимости от выбранной интенсивности нагрузки; НКРТ — нагрузочное кардиореспираторное тестирование



нагрузка превышала ишемический порог, в качестве ограничения использовали ЧСС, составляющую 75% от ЧСС ишемического порога.

На рисунке представлен алгоритм проведения дифференцированной физической КР для больных ожирением и ХСН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов настоящего исследования сформулированы следующие выводы. Больные ХСН имеют более низкие показатели потребления кислорода в покое ( $VO_2$ ) по сравнению с общепопуляционными расчетными значениями. Стандартное значение метаболического эквивалента

по кислороду, равное 3,5 мл/мин/кг, не соответствует объективным показателям пациентов с ХСН, измеренным методом непрямой респираторной калориметрии.

Результаты нагрузочного кардиореспираторного тестирования свидетельствуют о снижении толерантности к физической нагрузке у всех больных ХСН, что подтверждается уменьшением показателей пикового  $VO_2$  и аэробной производительности. В основе снижения толерантности к физической нагрузке лежат нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение аэробной мощности мышц.

В результате проведенного исследования предложены модифицированные варианты протоколов и алгоритм дифференцированной физической реабилитации больных ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Flegal K. M., Graubard B. I., Yi S.-W. Comparative effects of the restriction method in two large observational studies of body mass index and mortality among adults. *Eur. J. Clin. Invest.* 2017; 47(6): 415–21.
2. Tsai A. G., Wadden T. A. Treatment of obesity in primary care practice in the United States: a systematic review. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24(9): 1073–9.
3. Strategy for Europe on nutrition, overweight and obesity related health issues. Implementation progress report. December, 2010. [https://ec.europa.eu/health/nutrition\\_physical\\_activity/policy/implementation\\_report\\_en](https://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/policy/implementation_report_en) (дата обращения — 15.09.2017).
4. Бутрова С. А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Международ. эндокринолог. журн.* 2013; 3: 19–24. [Butrova S. A. Ot epidemii ozhireniya k epidemii sakharnogo diabeta. *Mezhdunar. endokrinol. zhurn.* 2013; 3: 19–24. (in Russian)]
5. Westwood M., Al M., Burgers L., Redekop K., Lhachimi S., Armstrong N. et al. A systematic review and economic evaluation of new-generation computed tomography scanners for imaging in coronary artery disease and congenital heart disease: Somatom Definition Flash, Aquilion ONE, Brilliance iCT and Discovery CT750 HD. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2013. (Health Technology Assessment, No. 17.9.).
6. Abdelaal M., le Roux C. W., Docherty N. G. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(7): 161.
7. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine.* 2011; 9: 48.
8. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart Views.* 2017; 18(3): 109–14.
9. Ara R., Blake L., Gray L., Hernández M., Crowther M., Dunkley A. et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol. Assess.* 2012; 16(5): III–XIV, 1–195.
10. Whaley-Connell A., Sowers J. R. Indices of obesity and cardio metabolic risk. *Hypertension.* 2011; 58(6): 991–3.
11. Cavalera M., Wang J., Frangogiannis N. G. Obesity, metabolic dysfunction and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Transl. Res.* 2014; 164(4): 323–35.
12. Alpert M. A., Omran J., Bostick B. P. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamic, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr. Obes. Rep.* 2016; 5(4): 424–34.
13. Lavie C. J., Sharma A., Alpert M. A., De Schutter A., Lopez-Jimenez F., Milani R. V. et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016; 58(4): 393–400.
14. Богданов А. Р., Гюева З. М., Галеева О. Р., Шамшева Д. С. Оптимизация рациона питания больных с ожирением и диастолической сердечной недостаточностью на основе оценки показателей метаболизма при физической нагрузке. *Вопр. питания.* 2017; 1: 48–57. [Bogdanov A. R., Gueva Z. M., Galeeva O. R., Shamshева D. S. Optimizatsiya ratsiona pitaniya bol'nykh s ozhireniem i diastolicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu na osnove otsenki pokazatelei metabolizma pri fizicheskoi nagruzke. *Vopr. pitaniya.* 2017; 1: 48–57. (in Russian)]
15. Арутюнов Г. П., ред. Кардиореабилитация. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 336 с. [Arutyunov G. P., red. *Kardioreabilitatsiya.* М.: MEDpress-inform; 2013. 336 s. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Гюева З. М., Богданов А. Р. Разработка системы дифференцированной физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела // *Доктор.Ру.* 2017. № 10 (139). С. 26–31.

Citation format for this article:

Gueva Z. M., Bogdanov A. R. Development of a Body Mass Index-differentiated Physical Rehabilitation System for Patients with Chronic Heart Failure. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 26–31.





# Особенности приверженности к медикаментозной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в территориальной поликлинике г. Краснодара

Е. В. Болотова<sup>1, 2</sup>, А. В. Концевая<sup>3</sup>, И. В. Ковригина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского, г. Краснодар

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва

**Цель исследования:** изучение гендерно-возрастных особенностей приверженности к медикаментозной терапии как одной из мер медицинской реабилитации при оказании первичной медико-санитарной помощи в территориальной поликлинике г. Краснодара в 2016 г.

**Дизайн:** сравнительное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Изучены гендерно-возрастные особенности приверженности к медикаментозной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) IIIA группы здоровья, присвоенной в ходе диспансеризации 2015 г. Обследованы 178 больных (средний возраст — 62,5 ± 11,6 года), в том числе 44 (24,7%) мужчины и 134 (75,3%) женщины. Для оценки приверженности использован тест Мориски — Грина.

**Результаты.** Более половины опрошенных (53,9%) не были привержены к медикаментозному лечению, 25,9% продемонстрировали приверженность к терапии, 20,2% — недостаточную приверженность. Статистически значимая связь между количеством принимаемых лекарственных средств (ЛС) и комплаенсом не выявлена. Средний балл по тесту Мориски — Грина составил 2,4. Статистически значимые гендерные различия в ответах на вопросы анкеты по оценке приверженности к медикаментозной терапии не обнаружены. Около половины опрошенных (48,9%) забывают принимать ЛС, 36,5% пропускают их прием при хорошем самочувствии, 47,2% невнимательно относятся ко времени приема препаратов. Пациенты в возрасте 18–38 лет статистически значимо чаще забывали принимать ЛС ( $t = -2,039$ ;  $p = 0,043$ ). На вопрос о выполнении рекомендаций по коррекции факторов риска (ФР) ССЗ утвердительно ответили 73% больных, из которых 28,5% придерживались рекомендаций по рациональному питанию, 3,9% отказались от курения, 43,9% увеличили физическую активность, 23,7% выполняли рекомендации, не относящиеся к коррекции ФР, не имея полного понимания термина «ФР ССЗ».

**Заключение.** Результаты нашего исследования указывают на недостаточную приверженность пациентов с ССЗ IIIA группы здоровья к медикаментозной терапии, выполнению рекомендаций по коррекции ФР ССЗ. Наиболее низкая приверженность к приему ЛС среди пациентов в возрасте 18–38 лет косвенно свидетельствует о менее интенсивной профилактической работе в этой группе больных.

**Ключевые слова:** приверженность, медикаментозная терапия, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.



## Medication Adherence in Patients with Cardiovascular Disease: Data from a Krasnodar Territorial Outpatient Clinic

E. V. Bolotova<sup>1, 2</sup>, A. V. Kontsevaya<sup>3</sup>, I. V. Kovrigina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> Research Institute, Professor S. V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital No. 1, Krasnodar

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

**Study Objective:** To study gender- and age-related aspects of adherence to medication therapy given as a method of medical rehabilitation for patients receiving primary health care in a Krasnodar territorial outpatient clinic in 2016.

**Study Design:** This was a comparative prospective study.

**Materials and Methods:** The authors studied gender- and age-related medication adherence in patients with cardiovascular disease (CVD). These patients had been evaluated as being in health group III, based on routine examination and observation in 2015. One hundred and seventy-eight patients (mean age 62.5 ± 11.6) were examined in the study, including 44 (24.7%) men and 134 (75.3%) women. Compliance was assessed by the Morisky-Green test.

**Study Results:** More than half of the respondents (53.9%) were non-adherent to their drug regimens, 25.9% were adherent, and 20.2% were insufficiently adherent. No statistically significant correlation was observed between adherence and the number of medications taken. The mean Morisky-Green test score was 2.4. There were no statistically significant gender differences for any answers on this medication compliance questionnaire. About half the patients (48.9%) forget to take their medications, 36.5% do not take their medications regularly when they feel well, and 47.2% are careless about when they take their medications. Patients aged 18 to 38 forgot significantly more often to take their medications ( $t = -2.039$ ;  $p = 0.043$ ). Seventy-three percent of the patients answered in the affirmative to the question about modifying risk factors (RF) for CVD: 28.5% of them followed dietary recommendations, 3.9% stopped smoking, 43.9% increased physical activity, and 23.7% followed recommendations not explicitly given for RF modification and lacked a full understanding of the term “cardiovascular RF”.

**Conclusion:** Our study showed that health group III patients with CVD are insufficiently adherent to their medical regimens and recommendations for modifying cardiovascular RF. The fact that patients aged 18 to 38 had the lowest medical adherence is indirect evidence of less active work with this group of patients on prevention.

**Keywords:** adherence, medication therapy, risk factors, cardiovascular disease.

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., профессор кафедры терапии № 1, профессор кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского». 350065, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: bolotowa\_e@mail.ru  
Ковригина Ирина Валерьевна — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением для прикрепленного населения г. Краснодара ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского». 360086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. E-mail: kovriginairina2010@mail.ru  
Концевая Анна Васильевна — д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России. 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. E-mail: koncanna@yandex.ru

Согласно определению ВОЗ, комплаенс — степень соответствия поведения пациента назначениям врача в отношении приема лекарственных средств (ЛС), выполнения рекомендаций по питанию и/или изменению образа жизни [1]. Качество лечения зависит как от уровня выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и соответствия действий врачей современным клиническим рекомендациям, так и от приверженности больных к назначенному лечению [2].

Низкий комплаенс, в том числе к медикаментозной терапии, серьезно осложняет деятельность работников здравоохранения, приводя к уменьшению эффективности лечения и удовлетворенности пациента медицинской помощью, увеличению числа госпитализаций и повторных посещений врача, а также к необоснованному назначению дополнительных ЛС [3]. Многие исследования доказали влияние приверженности пациентов к приему препаратов на течение и исходы ССЗ [4, 5]. Помимо снижения медицинских показателей (ухудшения здоровья и исходов заболеваний), существуют и экономические последствия низкой приверженности: неэффективное использование ресурсов здравоохранения, повышение расходов на лечение осложнений [6].

Одним из наиболее распространенных методов оценки комплаенса служит анкетирование. В настоящее время чаще всего используют тест Мориски — Грина [7]. При изучении влияния на исходы ССЗ приверженности пациентов к лекарственной терапии и посещению лечебно-профилактических учреждений многие авторы отметили, что посещение курсов кардиореабилитации связано со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, содержания общего холестерина, триглицеридов и систолического АД. Вместе с тем приверженность к терапии на уровне амбулаторно-поликлинических учреждений исследована недостаточно [8].

**Цель исследования:** изучение гендерно-возрастных особенностей приверженности к медикаментозной терапии как одной из мер медицинской реабилитации при оказании первичной медико-санитарной помощи в территориальной поликлинике г. Краснодара в 2016 г.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены гендерно-возрастные особенности приверженности к медикаментозной терапии больных ССЗ IIIA группы здоровья, присвоенной в ходе диспансеризации 2015 г. Использованы результаты анкетирования, данные форм первичной медицинской документации (формы № 025/У-04).

Первая часть анкеты представлена стандартными вопросами в соответствии с тестом Мориски — Грина для скрининга приверженности пациентов к приему ЛС [9]. Приверженными считали участников, набравших 4 балла, недостаточно приверженными — 3 балла, не приверженными — не более 2 баллов. Анкету дополнили вопросами, позволяющими оценить работу профилактической направленности врачей по коррекции ФР ССЗ. Пациентам дополнительно предлагали ответить на нижеследующие вопросы.

- Какие ФР развития ССЗ Вы знаете?
- Проводил ли с Вами врач/иной медицинский работник когда-либо беседы о профилактике хронических заболеваний?
- Проводил ли с Вами врач/иной медицинский работник когда-либо беседы о ФР развития ССЗ?
- Выполняете ли Вы рекомендации врача по коррекции ФР?

Кроме того, пациентов просили перечислить принимаемые ЛС с указанием доз и кратности приема, а также немедикаментозные способы лечения, применяемые ими.

Согласно результатам первого этапа диспансеризации 2015 г., в IIIA группе состояния здоровья зарегистрированы 474 пациента с ССЗ, 178 из них (средний возраст — 62,5 ± 11,6 года, 24,7% мужчин и 75,3% женщин) заполнили анкеты оценки комплаенса. Большинство (80,3%) наблюдались у участкового терапевта, треть больных (32,0%) параллельно наблюдал врач-кардиолог, 7,9% — только кардиолог, 11,8% не обращались в лечебное учреждение более года.

Проанализированы особенности приверженности к медикаментозной терапии в трех возрастных группах (1-я группа — 18–38 лет, 2-я группа — 39–60 лет, 3-я группа — 61 год и старше) в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 87н от 06.03.2015 г. [10].

Статистическая обработка материалов проведена с использованием программ SPSS 18.0. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Статистическую значимость различий в результатах исследования оценивали с помощью параметрических критериев Стьюдента (t), Фишера (F) и непараметрического критерия  $\chi^2$ . Критическим уровнем статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ответы пациентов на вопросы теста Мориски — Грина представлены в *таблице 1*.

Статистически значимые гендерные различия в ответах на вопросы теста Мориски — Грина не выявлены.

Таблица 1

### Ответы пациентов на вопросы теста Мориски — Грина и их гендерные особенности, n (%)

Вопросы	Ответы	Мужчины (n = 44)	Женщины (n = 134)	Всего (n = 178)	$\chi^2$ (p) (пол vs признак)
Забывали ли Вы когда-нибудь принять препарат?	Да	22 (50,0)	65 (48,5)	87 (48,9)	0,030 (0,864)
	Нет	22 (50,0)	69 (51,5)	91 (51,1)	
Относитесь ли Вы невнимательно к часам приема лекарств?	Да	17 (38,6)	67 (50,0)	84 (47,2)	1,72 (0,190)
	Нет	27 (61,4)	67 (50,0)	94 (52,8)	
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	Да	20 (45,5)	45 (33,6)	65 (36,5)	2,01 (0,156)
	Нет	24 (54,5)	89 (66,4)	113 (63,5)	
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, пропускаете ли Вы следующий прием?	Да	12 (27,3)	45 (33,6)	57 (32,0)	0,606 (0,436)
	Нет	32 (72,7)	89 (66,4)	121 (68,0)	

По данным валидированного теста Мориски — Грина, более половины опрошенных (53,9%) не были привержены к медикаментозной терапии. В 20,2% случаев зафиксирована недостаточная приверженность, и только 25,9% продемонстрировали приверженность к лечению. Средний балл по опроснику составил 2,4. Итоговые результаты тестирования с учетом гендерных особенностей представлены в *таблице 2*.

Треть пациентов мужского пола (31,8%) были привержены к лечению, а среди женщин — только 23,9%.

Распределение ответов на вопросы теста в зависимости от возраста представлено в *таблице 3*.

Так, в возрасте 18–38 лет ЛС забывают принимать большинство опрошенных (62,5%), в группе 39–60 лет — 51,6%, старше 61 года — 46,2%. Пациенты более молодого возраста статистически значимо чаще забывали принимать ЛС ( $t = -2,039$ ;  $p = 0,043$ ), что согласуется с данными других исследований [11].

Проанализированы ответы пациентов на дополнительные вопросы, позволяющие оценить профилактическую работу (коррекцию ФР ССЗ) врачей первичного звена (*табл. 4*). Так, 81,8% мужчин и 69,4% женщин в возрасте  $63,26 \pm 10,34$  года отметили работу по профилактике хронических заболеваний, проведенную с ними в поликлиническом учреждении. Возраст пациентов, утвердительно ответивших на этот вопрос, был статистически значимо выше ( $t = 2,667$ ;  $p = 0,01$ ). Из всех опрошенных 79,5% мужчин и 73,1% женщин сообщили о проведенной беседе на тему профилактики ФР ССЗ, из них 60,2% пациентов в возрасте  $\geq 61$  года, 37,6% — 39–60 лет и только 2,2% —

18–38 лет, что позволяет сделать косвенное заключение о менее интенсивной профилактической работе с молодыми людьми.

На момент анкетирования 73% пациентов (их средний возраст —  $62,55 \pm 11,31$  года) ответили утвердительно на вопрос о выполнении врачебных рекомендаций по коррекции ФР ССЗ, из них 28,5% придерживались рекомендаций по рациональному питанию, 3,9% отказались от курения, 43,9% увеличили физическую активность (к сожалению, интерпретировать термины «зарядка», «ходьба» и «физическая культура» как адекватную физическую активность не представляется возможным). Некоторые больные, утвердительно ответившие на данный вопрос (23,7%), выполняли рекомендации, не относящиеся к коррекции ФР, причисляя к ним фитотерапию (6,9%), массаж (1,6%), полноценный сон (1,6%), избегание гиперинсоляции (2,3%), или затруднились перечислить немедикаментозные методы, что свидетельствует о неполном понимании ими значения термина «ФР ССЗ» и путей их коррекции.

Согласно данным анкетирования, из 70,8% пациентов, принимавших одновременно 1–4 ЛС, 23,8% были привержены, 54,8% — не были привержены, 21,4% — недостаточно привержены к терапии. Среди больных, принимавших 5 и более ЛС в день (14,6%), только 34,6% продемонстрировали приверженность, 23,1% были недостаточно привержены, а 42,3% вовсе не были привержены к лечению. На момент анкетирования 14,6% участников не принимали ЛС или не помнили их наименование/количество. В нашем исследовании не выявлена статистически значимая связь между количеством принимаемых ЛС и комплаенсом.

Вместе с тем в 62% случаев приема 5 и более ЛС только 3 из них были направлены на коррекцию ФР ССЗ и/или влияли на прогноз и течение ССЗ, остальные относились к антиоксидантам, ноотропным препаратам, седативным и иным группам ЛС для лечения сопутствующей соматической патологии, или пациенты принимали их в рамках самолечения (фитотерапия, поливитамины).

Участники, получавшие  $\beta$ -адреноблокаторы, были наиболее привержены к терапии (31,9%), что, вероятно, объясняется необходимостью более строгого соблюдения временного интервала при приеме ЛС. Кроме того, при назначении этих препаратов врач уделяет больше времени объяснению этих препаратов, чем при назначении других групп ЛС.

Таблица 2

**Гендерные особенности результатов теста Мориски — Грина ( $\chi^2 = 3,95$  при  $p = 0,412$ ), n (%)**

Результаты тестирования в баллах	Мужчины (n = 44)	Женщины (n = 134)	Всего (n = 178)
0	3 (6,8)	13 (9,7)	16 (9,0)
1	10 (22,7)	23 (17,2)	33 (18,5)
2	12 (27,3)	35 (26,1)	47 (26,4)
3	5 (11,4)	31 (23,1)	36 (20,2)
4	14 (31,8)	32 (23,9)	46 (25,9)

Таблица 3

**Распределение ответов пациентов на вопросы теста Мориски — Грина в зависимости от возраста, n (%)**

Вопросы	Ответы	18–38 лет (n = 8)	39–60 лет (n = 64)	$\geq 61$ года (n = 106)	Всего (n = 178)	Средний возраст (M $\pm$ SD)	t-критерий Стьюдента (p)
Забывали ли Вы когда-нибудь принять препарат?	Да	5 (62,5)	33 (51,6)	49 (46,2)	87 (48,9)	$60,2 \pm 11,4$	-2,039 (0,043)
	Нет	3 (37,5)	31 (48,4)	57 (53,8)	91 (51,1)	$63,8 \pm 11,7$	
Относите ли Вы невнимательно к часам приема лекарств?	Да	4 (50,0)	29 (45,3)	51 (48,1)	84 (47,2)	$62,2 \pm 12,0$	0,189 (0,850)
	Нет	4 (50,0)	35 (54,7)	55 (51,9)	94 (52,8)	$61,9 \pm 11,4$	
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	Да	4 (50,0)	21 (32,8)	40 (37,7)	65 (36,5)	$62,7 \pm 12,1$	0,555 (0,580)
	Нет	4 (50,0)	43 (67,2)	66 (62,3)	113 (63,5)	$61,7 \pm 11,5$	
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, пропускаете ли Вы следующий прием?	Да	3 (37,5)	20 (31,2)	34 (32,1)	57 (32,0)	$62,7 \pm 12,3$	0,510 (0,611)
	Нет	5 (62,5)	44 (68,8)	72 (67,9)	121 (68,0)	$61,7 \pm 11,4$	

Гендерно-возрастные особенности ответов пациентов на дополнительные вопросы, n (%)

Вопросы	Ответы	18–38 лет (n = 8)		39–60 лет (n = 64)		≥ 61 года (n = 106)		Итого (n = 178)		Всего (n = 178)
		муж- чины (n = 3)	жен- щины (n = 5)	муж- чины (n = 19)	жен- щины (n = 45)	муж- чины (n = 22)	жен- щины (n = 84)	муж- чины (n = 44)	жен- щины (n = 134)	
Проводил ли с Вами врач/иной медицинский работник когда-либо беседы о профилактике хронических заболеваний?	Да	0	2 (40,0)	16 (84,2)	31 (68,9)	20 (91,0)	60 (71,4)	36 (81,8)	93 (69,4)	129 (72,4)
	Нет	3 (100,0)	3 (60,0)	3 (15,8)	14 (31,1)	1 (4,5)	19 (22,6)	7 (15,9)	36 (26,9)	43 (24,2)
	Нет ответа	0	0	0	0	1 (4,5)	5 (6,0)	1 (2,3)	5 (3,7)	6 (3,4)
	$\chi^2$ (p) (вопрос vs пол)	1,6 (0,206)		1,6 (0,205)		3,9 (0,050)		2,3 (0,127)		–
Проводил ли с Вами врач/иной медицинский работник когда-либо беседы о факторах риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы?	Да	0	3 (60,0)	17 (89,5)	33 (73,3)	18 (81,8)	62 (73,8)	35 (79,5)	98 (73,1)	133 (74,7)
	Нет	3 (100,0)	2 (40,0)	2 (10,5)	12 (26,7)	3 (13,7)	21 (25,0)	8 (18,2)	35 (26,1)	43 (24,2)
	Нет ответа	0	0	0	0	1 (4,5)	1 (1,2)	1 (2,3)	1 (0,8)	2 (1,1)
	$\chi^2$ (p) (вопрос vs пол)	2,9 (0,090)		2,0 (0,154)		1,1 (0,284)		1,0 (0,306)		–
Выполняете ли Вы рекомендованные врачом мероприятия по коррекции факторов риска?	Да	1 (33,3)	4 (80,0)	16 (84,2)	31 (68,9)	14 (63,7)	64 (76,2)	31 (70,5)	99 (73,9)	130 (73,0)
	Нет	1 (33,3)	1 (20,0)	3 (15,8)	9 (20,0)	1 (4,5)	11 (13,1)	5 (11,3)	21 (15,7)	26 (14,6)
	Нет ответа	1 (33,3)	0	0	5 (11,1)	7 (31,8)	9 (10,7)	8 (18,2)	14 (10,4)	22 (12,4)
	$\chi^2$ (p) (вопрос vs возраст)	0,630 (0,427)		0,358 (0,550)		0,692 (0,405)		0,260 (0,610)		–

## ОБСУЖДЕНИЕ

Низкий комплаенс, выявленный нами, зарегистрирован и в других отечественных работах. Так, по шкале комплаентности Мориски — Грина большинство пациентов с фибрилляцией предсердий (81%) оказались не приверженными к терапии (забывали принять ЛС, невнимательно относились к часам приема, пропускали прием препаратов, если чувствовали себя хорошо) [12]. У пациентов с АГ и гиперхолестеринемией в зависимости от вида профилактического вмешательства (профилактическое консультирование, визуально демонстрирующее позитивную динамику риска в случае достижения целевых уровней АД, общего холестерина и отказа от курения) приверженность к приему антигипертензивных препаратов составляла 65,7–50,0%, гиполипидемических препаратов — 60,0–17,1% [12]. Средний балл по опроснику Мориски — Грина в нашем исследовании — 2,4, что сопоставимо со средним баллом приверженности к медикаментозному лечению в проспективном исследовании с участием 140 пациентов с АГ и гиперхолестеринемией [13].

Аналогичные результаты, свидетельствующие о нерегулярном приеме ЛС и низком комплаенсе, получены в других работах, проведенных в РФ [14]. Тем не менее, по данным наблюдательного исследования с участием когорты москвичей (n = 2029), обследованных дважды в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, за последние 20 лет отмечается снижение доли больных, не принимающих антигипертензивные препараты. Подобная тенденция зафиксирована как среди мужчин (38,1% против 28,1%; p < 0,0001), так и среди женщин (31,2% против 16,2%; p < 0,0001), причем доля мужчин,

не принимающих ЛС, снизилась значительно сильнее, чем женщин (p < 0,001) [11].

Статистически значимая корреляция между количеством принимаемых ЛС и приверженностью к терапии в нашем исследовании не выявлена. Сходные данные об отсутствии статистически значимой корреляции указанных признаков получены и в других отечественных работах [11, 15]. Возможно, это объясняется большей долей пожилых (≥ 61 года) пациентов, принимающих 5 и более ЛС: в нашем наблюдении их доля составляла 69%.

Как правило, у больных этой возрастной группы ССЗ протекают с выраженными клиническими проявлениями, что служит дополнительным стимулом для приема ЛС [16]. Информированность о болезни и пользе регулярного приема ЛС также повышает комплаенс [17]. Тем не менее уменьшение кратности и количества принимаемых ЛС в 7 из 9 исследований сопровождалось повышением приверженности к медикаментозной терапии; в 16 рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что 10 из 24 мотивационных вмешательств (напоминания о визитах и приеме препаратов, специальные упаковки препаратов, социальная поддержка, поддержка членов семьи, консультирование по телефону и др.) привели к увеличению приверженности на 23% [6].

ЛС не принимали 12,4% участников нашего исследования, страдавших ССЗ. Вместе с тем общеизвестно, что низкая приверженность к терапии и отказ от приема ЛС препятствуют эффективной коррекции ФР ССЗ. Так, в Западной Европе 9–37% пациентов, не отвечающих на антигипертензивную терапию, в действительности не принимали ЛС и не выполняли рекомендации врача [18]. Обычно низкий комплаенс обусловлен осознанным решением больных, вызванным недостаточной информированностью, боязнью побочных эффектов, недоверием

к врачу [19], нездоровым образом жизни, индивидуальными социальными и культурными причинами, недостаточным осознанием опасности рисков и осложнений ССЗ [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования указывают на недостаточную приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми

заболеваниями (ССЗ) IIIA группы здоровья к медикаментозной терапии, выполнению рекомендаций по коррекции факторов риска ССЗ. Наиболее низкая приверженность к приему лекарственных средств среди пациентов в возрасте 18–38 лет категорно свидетельствует о менее интенсивной профилактической работе в этой группе больных.

## ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf) (дата обращения — 23.10.2017).
- Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П., Толпыгина С. Н., Лукина Ю. В. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 7(5): 1–72. [Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Lukina Yu. V. Natsional'nye rekomendatsii po effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennoi terapii pri pervichnoi i vtorichnoi profilaktike serdечно-sosudistykh zabolevaniy. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011; 7(5): 1–72. (in Russian)]
- Калашникова М. Ф., Бондарева И. Б., Лиходей Н. В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения. Лечащий врач. 2015; 3: 27–33. [Kalashnikova M. F., Bondareva I. B., Likhodei N. V. Priverzhennost' lecheniyu pri sakharom diabete 2-go tipa: opredelenie ponyatiya, sovremennyye metody otsenki patsientami provodimogo lecheniya. *Lechashchii vrach*. 2015; 3: 27–33. (in Russian)]
- Bramley T. J., Gerbino P. P., Nightengale B. S., Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence to antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J. Manag. Care Pharm.* 2006; 12(3): 239–45.
- Gehi A. K., Ali S., Na B., Whooley M. A. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(16): 1798–803.
- Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Искова Х. В. Эффективность структурированных образовательных программ и рационального применения ингибитора АПФ Престариума в отношении повышения приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии. Результаты исследования ПРИЗМА. *Клин. фармакология и терапия*. 2011; 20(4): 15–21. [Kobalava Zh. D., Villeval'de S. V., Isikova Kh. V. Effektivnost' strukturirovannykh obrazovatel'nykh programm i ratsional'nogo primeneniya ingibitora APF Prestariuma v otnoshenii povysheniya priverzhennosti i motivatsii k antigipertenzivnoi terapii Rezul'taty issledovaniya PRIZMA. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2011; 20(4): 15–21. (in Russian)]
- Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П. Шкала Мориски — Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(1): 63–5. [Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P. Shkala Moriski — Grina: plyusy i minusy universal'nogo testa, rabota nad oshibkami. *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12(1): 63–5. (in Russian)]
- Семёнова Ю. В., Кутищенко Н. П., Марцевич С. Ю. Анализ проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации по данным опубликованных исследований. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(6): 618–25. [Semenova Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu. Analiz problemy nizkoi priverzhennosti patsientov k poseshcheniyu ambulatornykh uchrezhdenii i programm kardioreabilitatsii po dannym opublikovannykh issledovaniy. *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11(6): 618–25. (in Russian)]
- Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986; 24(1): 67–74.
- Приказ Минздрава России от 06.03.2015 N 87н «Об унифицированной форме медицинской документации и форме статистической отчетности, используемых при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических медицинских осмотров, порядка по их заполнению». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201504090010> (дата обращения — 20.09.2017). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 06.03.2015 N 87n "Ob unifikirovannoi forme meditsinskoi dokumentatsii i forme statisticheskoi otchetnosti, ispol'zuemykh pri provedenii dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya i profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov, poryadkakh po ikh zapolneniyu". <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201504090010> (data obrashcheniya — 20.09.2017). (in Russian)]
- Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Константинов В. В., Капустина А. В. Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в российской популяции. *Системные гипертензии*. 2014; 11(4): 17–21. [Balanova Yu. A., Shal'nova S. A., Deev A. D., Konstantinov V. V., Kapustina A. V. Dinamika arterial'noi gipertonii i ee vliyaniya na smertnost' v rossiiskoi populyatsii. *Sistemnyye gipertenzii*. 2014; 11(4): 17–21. (in Russian)]
- Елисеева А. А., Гарина К. И. Отношение к заболеванию и compliance больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста и гендерного фактора. *Бюл. медицинских интернет-конференций*. 2014; 4(5): 510–1. [Eliseeva A. A., Garina K. I. Otnoshenie k zabolevaniyu i komplaentnost' bol'nykh s fibrillyatsiyei predserdii v zavisimosti ot vozrasta i gendernogo faktora. *Byul. meditsinskikh internet-konferentsii*. 2014; 4(5): 510–1.]
- Небиридзе Д. В., Сарычева А. Ф., Камышова Т. В. Актуальные вопросы контроля артериальной гипертензии и нарушения липидного обмена: фокус на приверженность. *Профилактическая медицина*. 2015; 18(6): 87–90. [Nebiridze D. V., Sarycheva A. F., Kamysheva T. V. Aktual'nye voprosy kontrolya arterial'noi gipertenzii i narusheniya lipidnogo obmena: fokus na priverzhennost'. *Profilakticheskaya meditsina*. 2015; 18(6): 87–90. (in Russian)]
- Марцевич С. Ю., Семёнова Ю. В., Кутищенко Н. П., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 6(134): 55–60. [Martsevich S. Yu., Semenova Yu. V., Kutishenko N. P., Zagrebelynyi A. V., Ginzburg M. L. Otsenka priverzhennosti patsientov k poseshcheniyu lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenii i ee vliyaniya na kachestvo terapii do razvitiya ostrogo koronarnogo sindroma v ramkakh registra LIS-3. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2016; 6(134): 55–60. (in Russian)]
- Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутищенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Акимова А. В. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(2): 114–22. [Boitsov S. A., Martsevich S. Yu., Ginzburg M. L., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Akimova A. V. i dr. Lyubereckoe issledovanie smertnosti bol'nykh, pereneshikh mozgovoii insult ili tranzitornuyu ishemicheskuyu ataku (LIS-2). Dizain i otsenka lekarstvennoi terapii. *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii*. 2013; 9(2): 114–22. (in Russian)]
- Моисеев С. В. Как улучшить приверженность к двойной антиромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома. *Клин. фармакология и терапия*. 2011; 20(4): 34–40. [Moiseev S. V. Kak uluchshit' priverzhennost' k dvoinoi antitrombotsitarnoi terapii posle ostrogo koronarnogo sindroma. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2011; 20(4): 34–40. (in Russian)]
- Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Смирнов В. П., Кутищенко Н. П., Марцевич С. Ю. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист*. 2012; 2: 41–9. [Lukina Yu. V., Ginzburg M. L., Smirnov V. P., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu. Priverzhennost' lecheniyu, predshestvuyushchemu gosпитализatsii, u patsientov s ostrym koronarnym sindromom. *Klinitsist*. 2012; 2: 41–9. (in Russian)]
- Wetzels G., Nolemans P., Schouten J., Prins M. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22(10): 1849–55.
- Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42. [Shal'nova S., Kukushkin S., Manosheva E., Timofeeva T. Arterial'naya gipertenziya i priverzhennost' terapii. *Vrach*. 2009; 12: 39–42. (in Russian)]
- Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19(11): 1190–6. [D]

Библиографическая ссылка:

Болотова Е. В., Концевая А. В., Ковригина И. В. Особенности приверженности к медикаментозной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в территориальной поликлинике г. Краснодара // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 32–36.

Citation format for this article:

Bolotova E. V., Kontsevaya A. V., Kovrigina I. V. Medication Adherence in Patients with Cardiovascular Disease: Data from a Krasnodar Territorial Outpatient Clinic. *Doctor.Ru*. 2017. 10(139): 32–36.



# Ошибки при диагностике и лечении внебольничной пневмонии

Е. В. Болотова<sup>1, 2</sup>, Л. В. Шульженко<sup>1, 2</sup>, В. А. Порханов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского, г. Краснодар

**Цель исследования:** анализ ошибок при диагностике и лечении внебольничной пневмонии (ВП) врачами первичного звена в районах Краснодарского края.

**Дизайн:** ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Проанализированы 1500 медицинских карт амбулаторных и стационарных пациентов из 45 муниципальных территорий Краснодарского края и г. Краснодара с оценкой выполнения национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ВП врачами первичного звена. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 7.0. Приведены также два клинических случая в качестве примеров неправильного ведения пациентов с ВП.

**Результаты.** Основными ошибками в диагностике и лечении пациентов с ВП на амбулаторном этапе явились недооценка тяжести пневмонии, невыполнение пульсоксиметрии для оценки тяжести дыхательной недостаточности (невыполнение национальных рекомендаций) — 71,3% случаев; нерациональная схема antimicrobial терапии — 53,5%. Отметим также, что 71,4% пациентов поздно обращались к терапевту. На стационарном этапе наиболее часто регистрировали невыполнение пульсоксиметрии (85,9%), несвоевременный перевод в отделение реабилитации и интенсивной терапии (80,0%), недооценку тяжести состояния больного (78,5%).

**Заключение.** Неукоснительное выполнение национальных клинических рекомендаций по диагностике и стартовой эмпирической antimicrobial терапии позволит значительно уменьшить число ошибок при диагностике и лечении пациентов с ВП и улучшить прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, диагностика, лечение, ошибки.



## Errors in the Diagnosis and Treatment of Community-acquired Pneumonia

E. V. Bolotova<sup>1, 2</sup>, L. V. Shulzhenko<sup>1, 2</sup>, V. A. Porkhanov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> Research Institute, Professor S. V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital No. 1, Krasnodar

**Study Objective:** To analyze errors made by primary-care physicians (PCP) when diagnosing or treating community-acquired pneumonia (CAP) in different districts of Krasnodar Region.

**Study Design:** This was a retrospective study.

**Materials and Methods:** The medical charts of 1,500 hospitalized patients and outpatients treated by PCP in Krasnodar and 45 municipal districts of Krasnodar Region were analyzed and reviewed for conformance with the national clinical guidelines on the diagnosis and treatment of CAP. Statistica 7.0 software was used for statistical analysis of the study data.

Two clinical cases have been included to illustrate incorrect management strategies used for patients with CAP.

**Study Results:** In ambulatory settings, the most common errors in the diagnosis and treatment of CAP included underestimation of pneumonia severity and failure to administer pulse oximetry with the objective of assessing severity of respiratory failure (non-compliance with the national guidelines) (71.3%); and the use of inadequate antibiotic regimens (53.5%). It is noteworthy that 71.4% of the patients were late in seeking a PCP's attention. In hospital settings the most commonly reported problems were failure to administer pulse oximetry (85.9%), delayed transfer to an intensive care unit (80.0%), and underestimating the severity of the patient's condition (78.5%).

**Conclusion:** Strict compliance with the national clinical guidelines on the diagnosis and initial empirical antimicrobial treatment will significantly reduce the number of errors in diagnosing CAP and treating patients with this condition, and will improve their prognosis.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, diagnosis, treatment, errors.

Внебольничная пневмония (ВП) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней [1–3]. Количество случаев ВП в Российской Федерации составляет 1,5 млн в год [2]. Число пациентов с ВП увеличивается в периоды подъема заболеваемости ОРВИ. Наиболее распространенной причиной ВП у взрослых является инфекция *Streptococcus pneumoniae* [4].

Высокие уровни заболеваемости и смертности населения России от пневмонии указывают на необходимость адекватных мер на федеральном и региональном уровнях: повышения качества первичной медицинской помощи, улучшения профилактики, увеличения объема вакцинации против респираторных инфекций в группах риска [5]. Больные тяжелой пневмонией нуждаются в лечении в условиях стационара, поэтому от первоначальной оценки тяжести ВП врачом первичного звена

зависит решение о тактике ведения пациента и режиме antimicrobial терапии. Вместе с тем промедление с направлением пациента с тяжелой ВП в стационар ухудшает течение и прогноз заболевания [6]. Для повышения эффективности диагностики и лечения ВП в некоторых странах, в том числе в Российской Федерации, разработаны национальные клинические рекомендации, неукоснительное соблюдение которых позволяет снизить социально-экономические потери от пневмонии [7, 8].

**Цель исследования:** анализ ошибок при диагностике и лечении ВП врачами первичного звена в районах Краснодарского края.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 1500 медицинских карт амбулаторных и стационарных пациентов из 45 муницип-

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., профессор кафедры терапии № 1, профессор кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского». 350065, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: bolotowa\_e@mail.ru

Шульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; заведующая пульмонологическим отделением ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского». 360086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. E-mail: larisa\_shulzhenk@mail.ru

Порханов Владимир Алексеевич — академик РАН, д. м. н., заведующий кафедрой торакальной хирургии с курсом онкологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского». 350065, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: vladimirporhanov@mail.ru

пальных территорий Краснодарского края и г. Краснодара с оценкой выполнения национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ВП врачами первичного звена. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ 1500 медицинских карт больных ВП, в том числе 974 (64,9%) амбулаторных и 526 (35,1%) стационарных пациентов, обнаружил несколько системных ошибок при оказании лечебно-диагностической помощи врачами первичного звена. Национальные стандарты ведения пациентов с тяжелой ВП не соблюдали в 71,3% случаев.

При диагностике и лечении больных тяжелой ВП на амбулаторном этапе также отмечены некоторые недостатки. В 42,2% случаев врачи-терапевты поликлинического звена недооценивали тяжесть пневмонии, поскольку не использовали клинико-лабораторные критерии ее классификации по тяжести, разработанные экспертами Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [1, 2], и прогностическую шкалу CURB-65 [7, 8]. Пульсоксиметрия для оценки тяжести дыхательной недостаточности не была выполнена у 45,1% больных тяжелой ВП.

Рентгенография органов грудной клетки с целью верификации диагноза пневмонии проведена только у 60,7% (n = 591) всех больных пневмонией, обратившихся в поликлинику. В этих случаях диагноз ВП устанавливал врач на основании жалоб и данных физикального обследования пациента. Кроме того, врачи первичного звена в амбулаторных условиях несвоевременно выполняли рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях.

При первичном обращении больного направляли на флюорографию для уточнения присутствия инфильтрата в легком, и только через 6 ± 4 дня после начала болезни ему выполняли рентгенографию органов грудной клетки в одной проекции. Эти действия не согласуются с современными стандартами диагностики ВП, где единственным методом первичной лучевой диагностики пневмонии служит рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях. Данная ошибка привела к увеличению времени верификации диагноза пневмонии, усугублению тяжести состояния пациента, позднему началу антимикробной терапии.

Частота таких неправильных действий на амбулаторном этапе составила 12,4% (n = 121). Неверная интерпретация результатов рентгенографии врачом-рентгенологом поликлиники и дальнейшая ошибочная маршрутизация пациентов с ВП зарегистрированы у 18 (1,8%) человек. В большинстве случаев (60,5%) врачи не использовали пульсоксиметры для выявления дыхательной недостаточности при осмотре пациентов с ВП на дому.

Не всем больным ВП антимикробную терапию проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. В рамках амбулаторного лечения 521 (53,5%) пациенту был назначен цефтриаксон в/м в дозе 1 г 2 раза в день. Однако данная схема лечения нерациональна и приводит к увеличению числа осложнений в амбулаторных условиях. В настоящее время, согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ВП, всем больным, оставленным на амбулаторное лечение, показана терапия антимикробными препаратами для приема внутрь. Кроме того, призна-

но ошибочным назначением таких антибиотиков, как гентамицин (5,9%), цефазолин (7,8%), ципрофлоксацин (7,1%), неэффективных в отношении основных возбудителей ВП. Безосновательное использование таких устаревших лекарственных препаратов, как аскорбиновая кислота, глюконат кальция, кокарбоксилаза и т. д., зарегистрировано в 482 (49,5%) проанализированных случаях.

Вместе с тем отмечена и недостаточная осведомленность пациентов о последствиях самолечения ВП. Так, большинство больных (n = 695; 71,4%) поздно (позднее 24 ч) обращались за помощью к амбулаторному врачу.

Основной ошибкой оказания медицинской помощи в стационаре было невыполнение пульсоксиметрии с целью определения тяжести дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелой пневмонией (n = 452; 85,9%) на этапе приемного отделения. Недооценена тяжесть состояния 78,5% больных, так как врачи стационара не использовали прогностические шкалы. Эти недостатки привели к несвоевременному переводу пациентов с жизнеугрожающей дыхательной недостаточностью в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (n = 421; 80,0%). Вместе с тем хорошо известно, что адекватную интенсивную терапию пациенты с ВП и жизнеугрожающей дыхательной недостаточностью могут получить только в условиях ОРИТ.

Наряду с недооценкой тяжести состояния обнаружены ошибки и в назначении медикаментозной терапии. Так, устаревшие схемы антимикробной терапии, не соответствующие современным клиническим рекомендациям, использованы у 16,1% пациентов с тяжелой ВП. Нерациональные режимы дозирования антибиотиков (например, цефтриаксон по 1 г/сут, левофлоксацин по 500 мг/сут) зафиксированы в 101 (19,2%) случае. К сожалению, врачи по-прежнему назначают антимикробные препараты, неэффективные в отношении основных возбудителей ВП, в том числе ципрофлоксацин (n = 14; 2,6%), гентамицин (n = 9; 1,7%), цефазолин (n = 15; 2,9%).

В качестве иллюстрации нерациональной тактики ведения пациентов с ВП приводим два клинических примера.

*Больная Г., 44 лет, доставлена 02.07.2017 г. по линии санитарной авиации в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского» с диагнозом «двусторонняя пневмония, острая дыхательная недостаточность III степени, ИВЛ»; по тяжести состояния госпитализирована в анестезиолого-реанимационное отделение № 8.*

При анализе медицинской документации выявлены следующие недостатки ведения больной по месту жительства. При поступлении пациентки в стационар 24.06.2017 г. сильно недооценена степень тяжести заболевания: при признаках дыхательной недостаточности ( $SpO_2$  на воздухе — 88%) и артериальной гипотензии до шоковых значений (АД 90/60 мм рт. ст.) пациентка не переведена в ОРИТ, что ухудшило прогноз заболевания.

Назначенная терапия при установленном диагнозе не соответствовала стандартам оказания медицинской помощи пациентам с пневмонией, принятым в национальных клинических рекомендациях. Стартовое антимикробное лечение состояло в монотерапии цефтриаксоном, что следует считать грубой ошибкой, так как стартовая терапия при диагнозе «двусторонняя пневмония, тяжелое течение», требующем госпитализации в ОРИТ, должна включать парентеральное введение двух антимикробных препаратов. С целью коррекции АД проводили парентеральную инфузию преднизолона, что также является грубой ошибкой, так как преднизолон не входит в схему лечения артериальной гипотензии, обусловленной тяжелой инфекционной патологией.

Через 48 ч от момента поступления в стационар по месту жительства 29.06.2017 г. ввиду нарастания явлений дыхатель-

ной недостаточности пациентке однократно в/в введен метронидазол, а затем офлоксацин, что тоже надо признать серьезной ошибкой, так как ни метронидазол, ни офлоксацин не рекомендованы для лечения ВП. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности 30.06.2017 г. пациентка была переведена в ОРИТ центральной районной больницы (ЦРБ).

В условиях ОРИТ антибиотик поменяли на меропенем по 2 г/сут, что меньше терапевтической дозы данного препарата, в комбинации с ципрофлоксацином по 200 мг/сут в/в (также меньше терапевтической дозы), кроме того, ципрофлоксацин не рекомендован для лечения ВП ввиду низкой чувствительности ее возбудителей к этому противомикробному средству.

Изложенные ошибки в лечении привели к прогрессированию дыхательной недостаточности, что потребовало экстренного перевода пациентки в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского».

Больной И., 82 лет, поступил в терапевтическое отделение ЦРБ 27.03.2014 г. в тяжелом состоянии с явлениями энцефалопатии и психомоторного возбуждения. Госпитализирован в неврологическое отделение. По результатам рентгенографии органов грудной клетки заподозрена пневмония. Лейкоцитоз —  $23 \times 10^9/\text{л}$ . Пульсоксиметрию на протяжении всей госпитализации ни разу не проводили. Начата неадекватная стартовая терапия цефтриаксоном по 2 г/сут в режиме монотерапии. Необоснованно назначены аскорбиновая кислота, метамизол натрия, дифенгидрамин, папаверин. Психомоторное возбуждение лечащий врач расценил как проявление хронической ишемии мозга.

На 2-й день для исключения ОНМК выполнили КТ головного мозга, а КТ органов грудной клетки не сделали. Несмотря на психомоторное возбуждение, пациента для динамического наблюдения не перевели в ОРИТ, не контролировали диурез и витальные функции. Больного на протяжении 3 дней пребывания в стационаре четырежды консультировал невролог, однократно психиатр.

Состояние пациента ввиду неадекватной антимикробной терапии прогрессивно ухудшалось вследствие нарастания интоксикации и дыхательной недостаточности. На 3-й день пребывания в отделении во время планового обхода терапевт в истории болезни зафиксировал показатели АД 60/0 мм рт. ст. Несмотря на инфекционно-токсический шок,

пациента в ОРИТ не перевели, назначили преднизолон. Через 2 ч врач констатировал смерть больного.

При патолого-анатомическом исследовании обнаружены тотальная левосторонняя пневмония, левосторонний гнойно-фибринозный плеврит. Приведенный пример демонстрирует грубую недооценку тяжести состояния больного, отсутствие должного динамического наблюдения, неадекватную антимикробную терапию, полипрагмазию. Неврологические симптомы появились у пациента не вследствие хронической ишемии мозга, а от тяжелой интоксикации, развившейся на фоне тяжелой ВП.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на существование национальных клинических рекомендаций, отмечены ошибки при диагностике и лечении ВП в виде недооценки тяжести состояния больных и назначения нерациональной антимикробной терапии. Аналогичные данные получены и в других исследованиях. Так, С. А. Рачиной и соавт. [9] выявлена низкая частота использования прогностических шкал при диагностике ВП в клинической практике, а также определенное недоверие к ним врачей-терапевтов. По мнению нескольких экспертов, основной системный недостаток при оказании помощи пациентам с ВП состоит в несоблюдении национальных клинических рекомендаций [1, 2]. Полученные нами данные согласуются и с результатами исследования Р. И. Хамитова, проведенного в Казани [10].

Согласно нашим результатам, ошибки при диагностике и лечении пациентов с ВП обусловлены как недостатками организации первичной медицинской помощи (отсутствием пульсоксиметров в амбулаторных и стационарных учреждениях), так и недостаточной квалификацией врачей первичного звена (недооценка тяжести состояния пациента, выполнение флюорографии органов грудной клетки или рентгенографии органов грудной клетки в одной проекции, невыполнение пульсоксиметрии, нерациональная антимикробная терапия).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неукоснительное выполнение национальных клинических рекомендаций по диагностике и стартовой эмпирической антимикробной терапии позволит значительно уменьшить число ошибок при диагностике и лечении пациентов с внебольничной пневмонией и улучшить прогноз заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии. Пульмонология. 2014; 4: 13–48. [Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S., Avdeev S. N., Tyurin I. E., Rudnov V. A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhelej vnebol'nicnoj pnevmonii. Pul'monologiya. 2014; 4: 13–48. (in Russian)]
2. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е., Рачина С. А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12(3): 186–225. [Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin I. E., Rachina S. A. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter. 2010; 12(3): 186–225. (in Russian)]
3. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Teven M. et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin. Microbiol. Infect. 2011; 17(suppl 6): E1–59.
4. Райчева М. В., Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г. Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах. Пульмонология. 2016; 26(1): 29–37. [Rajcheva M. V., Blichchenko T. N., Chuchalin A. G. Kliniko-ehpidemiologicheskie osobennosti pnevmonii u muzhchin mladogo vozrasta v organizovannykh kolektivakh. Pul'monologiya. 2016; 26(1): 29–37. (in Russian)]
5. Биличенко Т. Н., Быстрицкая Е. В., Чучалин А. Г., Белевский А. С., Батын С. З. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения. Пульмонология. 2016; 26(4): 389–97. [Bilichenko T. N., Bystritskaya E. V., Chuchalin A. G., Belevskij A. S., Batyn S. Z. Smertnost' ot boleznej organov dykhanija v 2014–2015 gg. i puti ee snizheniya. Pul'monologiya. 2016; 26(4): 389–97].
6. Restrepo M. I., Mortensen E. M., Rello J., Brody J., Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. Chest. 2010; 137(3): 552–7.
7. Brown S. M., Dean N. C. Defining severe pneumonia. Clin. Chest. Med. 2011; 32(3): 469–79.
8. Viasus D., Simonetti A., Garcia-Vidal C., Carratalà J. Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2013; 11(9): 917–29.
9. Рачина С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Бобылев А. А., Батищева Г. А., Гордеева С. А. и др. Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации. Пульмонология. 2016; 26(5): 521–8. [Rachina S. A., Dekhnich N. N., Kozlov R. S., Bobylev A. A., Batishheva G. A., Gordeeva S. A. et al. Otsenka tyazhesti vnebol'nichnoj pnevmonii v real'noj klinicheskoy praktike v mnogoprofil'nykh stacionarnakh Rossijskoj Federatsii. Pul'monologiya. 2016; 26(5): 521–8. (in Russian)]
10. Хамитов Р. Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода. Пульмонология. 2014; 1: 23–6. [Khamitov R. F. Vnebol'nichnaya pnevmoniya: nemedikamentoznye faktory riska letalnogo iskhoda. Pul'monologiya. 2014; 1: 23–6. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Болотова Е. В., Шульженко Л. В., Порханов В. А. Ошибки при диагностике и лечении внебольничной пневмонии // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 37–39.

Citation format for this article:

Bolotova E. V., Shulzhenko L. V., Porkhanov V. A. Errors in the Diagnosis and Treatment of Community-acquired Pneumonia. Doctor.Ru. 2017. 10(139): 37–39.





# Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких

С. Н. Авдеев

Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

**Цель обзора:** рассмотреть этиологию, клинические последствия, средства профилактики и лечения обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Основные положения.** Как правило, ХОБЛ протекает с периодическими обострениями, выступающими одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Частые обострения у пациентов с ХОБЛ приводят к длительному (до нескольких недель) ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, ускоряют прогрессирование заболевания и значительно снижают качество жизни, что сопряжено с существенными финансовыми расходами на лечение. Фармакологические стратегии профилактики обострений включают использование длительно действующих бронходилататоров, ингаляционных глюкокортикоидов и их комбинаций с  $\beta_2$ -агонистами, ингибиторов фосфодиэстеразы 4, антибиотиков, мукоактивных препаратов.

**Заключение.** Для улучшения ведения пациентов с ХОБЛ необходим поиск более целенаправленных (или таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже используемых препаратов. С позиций достижения основных задач терапии ХОБЛ эффективность немедикаментозных методов профилактики обострений не уступает таковой лекарственных средств.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика.



## Prevention Strategies for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

S. N. Avdeev

Research Institute of Pulmonology, Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow

**Objective of the Review:** To describe the etiology, clinical consequences, and approaches to prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations.

**Key Points:** COPD is typically characterized by occasional exacerbations, which are one of the most common reasons for patients to seek emergency medical care. Frequent COPD exacerbations cause prolonged (up to several weeks) worsening of pulmonary function and gas exchange parameters, accelerate disease progression, and significantly reduce quality of life, thus entailing considerable treatment costs. Pharmacological prevention strategies for COPD include long-acting bronchodilators, inhalation corticosteroids alone or in combination with  $\beta_2$ -agonists, phosphodiesterase type-4 inhibitors, antibiotics, and mucoactive agents.

**Conclusion:** Management of COPD could be improved by developing more targeted medication regimens for preventing exacerbations, even if they include currently used drugs. Non-medication prevention is not inferior to preventive medication for achieving the main goals of COPD therapy.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, prevention.

**Б**ольшое медико-социальное значение ХОБЛ обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации и смертности трудоспособного населения [1, 2]. ХОБЛ — прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов, главный из которых — курение [1]. Как правило, ХОБЛ протекает с периодическими обострениями [3].

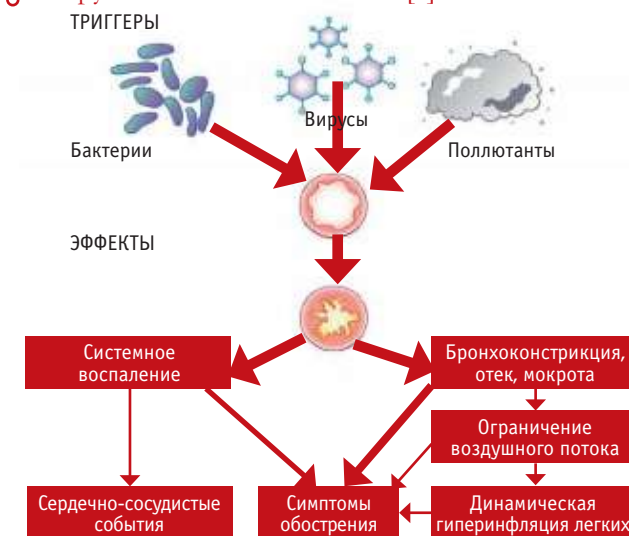
### ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Во время обострения ХОБЛ нарастает легочная гиперинфляция, усиливаются обструкция малых дыхательных путей, воспаление дыхательных путей и системное воспаление (рис. 1) [4–9]. Более того, у пациентов с ХОБЛ более тяжелых стадий во время обострения более выражены локальный и системный воспалительный ответы, что указывает на роль тяжести ХОБЛ в стабильный период как предиктора тяжести ее обострений [8].

Обострения ХОБЛ — события гетерогенной природы, вызванные комплексными воздействиями на организм больного пневмотропных вирусов, бактерий и внешних загрязняющих веществ, которые приводят к усилению воспалительной реакции (см. рис. 1) [9]. В целом вирусные и бактериальные инфекции служат наиболее частыми триггерами обостре-

ний ХОБЛ [10–12]. Действуя одновременно, пневмотропные вирусы и бактерии часто обеспечивают синергичные эффекты во время обострений [8, 9]. Ко-инфекции вирусов и бактерий обнаруживают при 25% всех обострений, и для таких случаев характерны наиболее тяжелые функциональные

Рис. 1. Патогенез обострений хронической обструктивной болезни легких [9]



нарушения и длительная госпитализация пациентов [13]. Приблизительно в трети случаев причины обострений выявить не удается [10].

Обычно по мере усиления тяжести заболевания частота обострений ХОБЛ увеличивается, но можно выделить группу больных с частыми обострениями вне зависимости от стадии ХОБЛ [3]. Действительно, согласно результатам наблюдения за пациентами с ХОБЛ на протяжении нескольких лет, частые обострения в анамнезе служат наилучшим предиктором будущих обострений [3, 14, 15]. Кроме того, получены доказательства, что перенесенное обострение повышает восприимчивость пациента с ХОБЛ к развитию последующего обострения, т. е. обнаружена тенденция к группировке обострений во временные кластеры [16, 17]. Наиболее опасное время для развития повторного нового обострения (или рецидива) — первые 8 недель после начального обострения [16, 17].

Невзирая на связь обострений ХОБЛ с усилением выраженности симптомов и снижением качества жизни пациентов, до 50% всех обострений остаются «нерепортируемыми», т. е. больные во время этих обострений не обращаются за медицинской помощью [15, 18]. Данный факт может отражать привычку пациентов к колебаниям выраженности симптомов по мере прогрессирования заболевания [15]. Выявление и обучение больных, которые запаздывают с обращением за помощью или не обращаются вовсе по поводу обострений, может улучшить их обращаемость, что в свою очередь поможет уменьшить болезненность и значительно снизить затраты здравоохранения на ведение больных с тяжелыми обострениями в стационарах [19].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Механизмы развития обострений ХОБЛ до конца не изучены, но одним из наиболее важных звеньев их патогенеза следует признать усиленный воспалительный ответ в дыхательных путях [5, 8, 13]. Усиление воспаления дыхательных путей во время обострения ХОБЛ приводит к ухудшению легочной гиперинфляции, росту дисбаланса вентиляции и перфузии, нарастанию одышки, а в случае тяжелой ХОБЛ — также гипоксемии и гиперкапнии [20].

Кроме того, предположительно, повышение локальной экспрессии провоспалительных цитокинов в межреберных мышцах вносит свой вклад в развитие дисфункции дыхательных мышц [21], что в свою очередь приводит к усилению вентиляционного запроса. При прогрессировании ХОБЛ в слизистой оболочке дыхательных путей отмечено повышение числа клеточных элементов, в частности CD8+ лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов [22]. Во время обострения такой воспалительный паттерн меняется на преимущественно нейтрофильное воспаление [7, 13].

Более того, воспалительный ответ при обострении ХОБЛ модулируется природой инфекционного триггера: как подчеркнуто выше, вирусно-бактериальная ассоциация приводит к наиболее выраженному усилению воспаления и тяжести обострений [19, 23]. Как правило, во время обострений ХОБЛ значительно повышается число нейтрофилов в мокроте и периферической крови, что характерно для обострений любой тяжести, независимо от их причины [13]. Несмотря на то что традиционно обострение ХОБЛ рассматривают как преимущественно нейтрофильный воспалительный ответ, у многих пациентов с ХОБЛ большое значение имеет и эозинофильное воспаление [24, 25].

В исследовании M. Bafadhel и соавт., включавшем 145 пациентов, определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, почти не отличающихся клинически, но дифференцируемых по некоторым высокочувствительным биомаркерам: обострения, ассоциированные с бактериями (35%), эозинофилией мокроты (24%), вирусами (34%), и «маловоспалительные обострения» (11%) (рис. 2) [26]. Наиболее чувствительным и специфичным маркером эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови (площадь под ROC-кривой — 0,85) с пороговым значением 2% (чувствительность — 90%, специфичность — 60%).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОБОСТРЕНИЙ

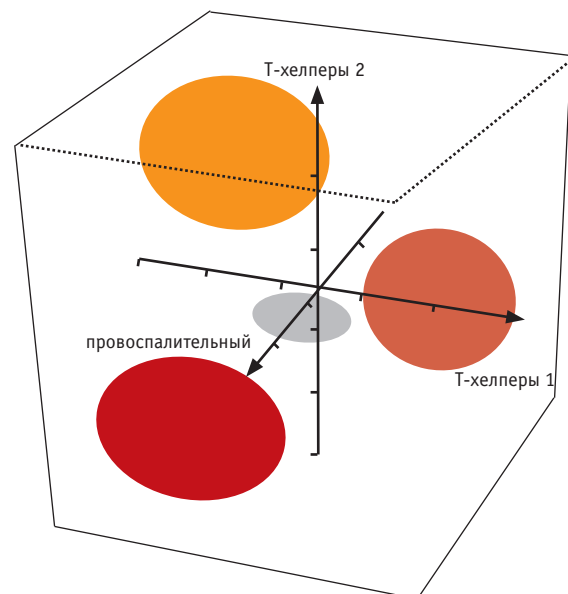
Тяжелые обострения ХОБЛ, требующие госпитализации больных, ассоциированы с высокой внутригоспитальной летальностью, по данным одного метаанализа, составляющей в среднем 6,7% [27]. Однако критический период риска летального исхода во время обострения превышает среднюю длительность госпитализации, и поэтому истинная летальность при тяжелых обострениях ХОБЛ достигает 15,6% [28]. Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования S. Suissa и соавт., 50%-ная выживаемость больных ХОБЛ после 1-го тяжелого обострения составляет всего 3,6 года [28].

Обострения ХОБЛ (особенно частые) также ассоциированы с выраженным и долговременным снижением качества жизни, физической активности и физической выносливости, слабостью периферических скелетных мышц [29, 30]. S. Spencer и P. W. Jones показали, что после перенесенного обострения ХОБЛ качество жизни, оцениваемое с помощью опросника St. George's Respiratory Questionnaire, восстанавливается лишь через 4 недели, а для полного возвращения к исходному качеству жизни необходимо до 6 месяцев [31].

Обострения ХОБЛ надолго снижают физическую выносливость: по данным С. G. Cote и соавт., в течение первых 2 лет

Рис. 2. Биологические маркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений хронической обструктивной болезни легких [26]

- с преобладанием бактерий
- с преобладанием эозинофилов
- с преобладанием вирусов
- со слабо выраженными признаками воспаления



после обострения у пациентов с ХОБЛ зафиксировано уменьшение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой в среднем на 74 м [32].

Кроме того, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что частые обострения ХОБЛ ухудшают легочную функцию [29, 33–35]. В исследовании TORCH за пациентами с ХОБЛ наблюдали в течение 3 лет и показали, что ежегодная скорость снижения  $ОФВ_1$  у лиц, переносивших одно среднетяжелое или тяжелое обострение в течение года, на 37% выше, чем у больных без обострений ( $p < 0,001$ ), а среди пациентов с двумя и более обострениями в течение года — на 65% выше ( $p < 0,001$ ) [36]. По сведениям G. C. Donaldson и соавт., частые обострения приводят к сокращению времени, которое пациент с ХОБЛ проводит вне дома (–0,16 часов в день в год;  $p < 0,001$ ), т. е. снижению физической активности, а также к более быстрому падению  $ОФВ_1$  ( $p = 0,011$ ) [37].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

Согласно определению руководства Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 г., «обострение ХОБЛ — острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии» [1]. Поскольку в разных клинических исследованиях определения обострений могут отличаться, то они обычно основаны на клинических проявлениях (тяжести симптомов) и/или на объеме использования ресурсов здравоохранения [38]. Например, в одном из самых крупных исследований ХОБЛ (UPLIFT) обострения определяли как появление/усиление как минимум одного из респираторных симптомов (кашля, количества мокроты, «гнояности» мокроты, свистящих хрипов или одышки) на протяжении  $\geq 3$  дней [39]. Как правило, среднетяжелыми обострениями считают события, требующие терапии системными глюкокортикоидами (ГК) и/или антибиотиками, а тяжелыми — события, требующие госпитализации пациентов [40, 41].

Невозможность прямого сравнения результатов разных клинических исследований обусловлена множеством обстоятельств, однако одним из наиболее важных препятствий служит отсутствие согласованного определения обострения ХОБЛ [38, 42]. По этой причине создан и валидирован вопросник Chronic Pulmonary Disease-Patient Reported Outcomes, включающий 14 пунктов, который предлагает стандартизированный подход к определению и репортированию обострений на основе симптомов [43].

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ

#### Отказ от курения

Максимальный положительный эффект отказа от курения в замедлении прогрессирования ХОБЛ доказан. Как продемонстрировано в исследовании Lung Health Study, 25% пациентов с ХОБЛ способны надолго отказаться от курения [44]. По данным исследования, проведенного среди больных ХОБЛ в системе госпиталей ветеранов США (с участием 23 497 человек), отказ от курения уменьшает риск обострений ХОБЛ ( $ОР = 0,78$ ; 95%-ный ДИ: 0,75–0,87), причем выраженность эффекта зависит от длительности периода без курения [45].

Согласно результатам оценки стоимости/эффективности антисмокинг-программ, интенсивные программы отказа от курения ассоциированы с более низким риском обострений (0,38 vs 0,60) и меньшей продолжительностью госпитализаций (0,39 vs 1,00) [46]. Проанализировав все доступные методы терапии ХОБЛ в систематическом обзоре, N. S. Godtfredsen и соавт. сделали вывод, что отказ от

курения позволяет замедлить прогрессирование ХОБЛ даже на тяжелых стадиях и улучшает выживаемость больных [47].

#### Вакцинация

В настоящее время всем пациентам с ХОБЛ независимо от степени тяжести рекомендованы регулярные вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции [48, 49]. По данным одного из исследований эффективности вакцинации против гриппа у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями легких, вакцинация способствует значительному снижению числа обострений, госпитализаций и летальных исходов [50]. Сведения о возможности уменьшить риск обострений ХОБЛ с помощью антипневмококковых вакцин противоречивы. Так, в Кокрейновском систематическом обзоре на основе 4 рандомизированных исследований не удалось показать статистически значимого снижения числа обострений после вакцинации против пневмококковой инфекции [51]. С другой стороны, по сведениям I. Alfageme и соавт., 23-валентная полисахаридная антипневмококковая вакцина позволяет значительно уменьшить риск развития внебольничной пневмонии у пожилых пациентов с ХОБЛ (в возрасте старше 65 лет) и у больных с выраженной бронхиальной обструкцией ( $ОФВ_1 < 40\%$ ) [52].

Кроме того, в нескольких исследованиях получены свидетельства положительного влияния бактериальных лизатов на риск обострений у пациентов с ХОБЛ. Например, по данным J. P. Collet и соавт., применение иммуноактивного лиофилизированного водорастворимого экстракта OM-65 снижало количество обострений на 29% у больных хроническим бронхитом или ХОБЛ легкой степени [53], а M. Soler и соавт. продемонстрировали снижение риска и продолжительности госпитализации у пациентов с тяжелой ХОБЛ [54].

В исследовании M. Cazzola после использования механического бактериального лизата PMBL у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ зарегистрировано уменьшение риска инфекционных обострений и госпитализации, а также длительности пребывания в стационаре [55].

#### Легочная реабилитация

В настоящее время представлены очень убедительные данные о высокой эффективности программ легочной реабилитации при ХОБЛ, однако их результаты связаны в основном с повышением физической выносливости и качества жизни пациентов, но о влиянии реабилитации на обострения ХОБЛ известно относительно немного. Программы легочной реабилитации улучшают прогноз пациентов с ХОБЛ, что связано с их комплексным воздействием: уменьшением легочной гиперинфляции, десенситизацией к диспноэ, ослаблением депрессии и тревоги, а также повышением физической активности. В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном в Уэльсе, удалось доказать, что легочная реабилитация уменьшает длительность госпитализаций пациентов с ХОБЛ (10,4 дня по сравнению с 21 днем в группе контроля) [56]. По заключению метаанализа, выполненного на основе 6 исследований с участием 230 пациентов с ХОБЛ, легочная реабилитация снижает риск госпитализаций (совокупный  $ОР = 0,26$ ) и летального исхода (совокупный  $ОР = 0,45$ ) [57].

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ

Снижение риска обострений ХОБЛ продемонстрировано для лекарственных препаратов нескольких групп, однако эффективность этих препаратов для разных категорий пациентов с ХОБЛ, вероятно, неодинакова [58]. Выделение фенотипов

ХОБЛ помогает охарактеризовать пациентов, лучше всего отвечающих на определенные виды терапии, т. е. индивидуализировать подход к лечению [59, 60].

### Длительно действующие бронходилататоры

Сегодня наиболее эффективными среди бронходилататоров признаны длительно действующие (до 24 ч) (ДДБД). В настоящее время эти препараты, позволяющие уменьшать выраженность симптомов заболевания и риск развития обострений, служат основой базисной терапии ХОБЛ [1]. ДДБД включают два класса препаратов с различными механизмами действия:  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты.

*Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты.* Поддерживающая терапия длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) помогает не только улучшить функциональные показатели и уменьшить выраженность клинических проявлений, но и снизить риск развития обострений ХОБЛ.

В исследовании INHANCE терапия индакатеролом (ИНД) в дозе 150 мкг в сутки в течение 26 недель уменьшила количество обострений ХОБЛ на 31% по сравнению с плацебо (ОР = 0,69, 95%-ный ДИ: 0,51–0,94) [61]. По данным объединенного анализа исследований INHANCE, INVOLVE и INLIGHT-1, прием ИНД в течение 3 месяцев в дозе 150 мкг в сутки сопровождается снижением числа обострений на 37% (ОР = 0,63, 95%-ный ДИ: 0,44–0,91), а в дозе 300 мкг в сутки — на 34% (ОР = 0,66, 95%-ный ДИ: 0,49–0,90) [62].

*Длительно действующие антихолинергические препараты.* Сегодня наиболее убедительная доказательная база по способности уменьшать риск будущих обострений получена для длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХ) тиотропия бромидом [63].

В исследовании MISTRAL терапия тиотропия бромидом уменьшила среднее количество обострений ХОБЛ на 35% больше, чем плацебо (1,57 vs 2,41 обострения в год,  $p < 0,01$ ), сократила среднюю продолжительность обострений на 37% (21,1 vs 33,3 дня в год,  $p < 0,01$ ), а также статистически значительно увеличила время до первого обострения ( $p < 0,001$ ) [64]. Терапия тиотропия бромидом сопровождалась снижением количества курсов антибиотиков на 34% ( $p < 0,001$ ), системных ГК — на 24% ( $p < 0,01$ ).

В других исследованиях также отмечено значительное уменьшение числа госпитализаций больных, принимавших тиотропия бромид (на 38–47%), и времени, проведенного ими в стационаре (на 50%) [65, 66].

Снижение риска развития обострений ХОБЛ показано и при использовании других ДДАХ. В исследованиях GLOW1 и GLOW2 терапия гликопиррония бромидом (ГЛИ) уменьшила число среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31% через 26 недель и на 34% через 52 недели [67, 68]. Через 26 недель лечения риск тяжелых обострений, ставших поводом для госпитализации больных, получавших ГЛИ, был на 65% ниже, чем в группе плацебо (ОР = 0,35, 95%-ный ДИ: 0,141–0,857) [67].

По данным исследования АТТАIN, частота развития обострений ХОБЛ у пациентов, принимавших аclidиния бромид в дозе 800 мг в сутки, составила 0,4 в год, а плацебо — 0,6 в год. По сравнению с плацебо ОР развития обострений при лечении аclidиния бромидом в дозе 400 мг 2 раза в день составил 0,67 (95%-ный ДИ: 0,48–0,94,  $p < 0,05$ ) [69]. Согласно результатам оценки частоты обострений с помощью медицинской документации и вопросника Evaluating Respiratory Symptoms, среднегодовое количество обострений сократилось в среднем на 28% [70].

Примечательно, что ДДАХ более эффективны для снижения риска обострений ХОБЛ, чем ДДБА. По данным исследования ROET-COPD (включены 7384 больных, исследование продолжали в течение 1 года), в котором сравнивали тиотропия бромид и салметерол (САЛ) [71], на фоне терапии тиотропия бромидом зарегистрировано уменьшение риска развития обострений на 17% ( $p < 0,001$ ) и увеличение времени до первого обострения ХОБЛ на 42 дня (187 дней vs 145 дней) по сравнению с применением САЛ. Риск развития тяжелых обострений на фоне приема тиотропия бромидом уменьшился на 27% ( $p < 0,001$ ).

При субгрупповом анализе показано, что преимущество тиотропия бромидом перед САЛ проявляется независимо от пола, возраста, терапии ингаляционными ГК (ИГК) и статуса курения. В исследовании INVIGORATE (3444 больных ХОБЛ) при сравнении эффектов тиотропия бромидом и ИНД в течение 1 года получены схожие результаты: на фоне терапии ДДАХ число обострений оказалось на 29% меньше, чем при приеме ДДБА [71].

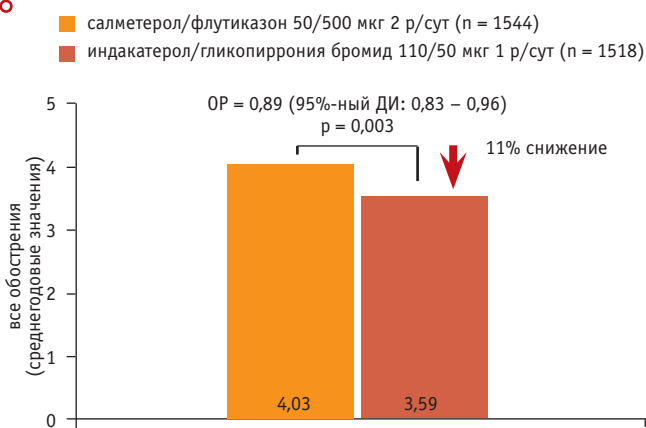
*Фиксированные комбинации длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов.* Относительно недавно для терапии ХОБЛ созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХ, позволяющие принимать эти препараты одновременно с помощью одного ингалятора. В большинстве специальных исследований продемонстрирована высокая эффективность комбинаций ДДБА/ДДАХ, превосходящая таковую монотерапии входящими в их состав бронходилататорами [72]. Наиболее свежие данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинации ИНД/ГЛИ для уменьшения риска обострений ХОБЛ.

Основная задача исследования SPARK (362 исследовательских центра, 2224 пациента с ОФВ<sub>1</sub> менее 50% должного и обострениями в анамнезе) состояла в сравнении влияния ИНД/ГЛИ, монотерапии ГЛИ и тиотропия бромидом на число обострений ХОБЛ в течение 64 недель [73]. По сравнению с монотерапией ГЛИ и тиотропия бромидом прием ИНД/ГЛИ снизил общее количество обострений ХОБЛ (от легких до тяжелых) на 15% и 14% соответственно [73]. По данным последующего метаанализа, ИНД/ГЛИ способствует увеличению времени до следующего обострения на 35% [74].

В исследовании FLAME сравнивали эффективность ИНД/ГЛИ и САЛ/флутиказон (ФЛУ) в отношении снижения риска обострений ХОБЛ. Всего в исследовании участвовали 3062 пациента с ХОБЛ, выраженной одышкой ( $\geq 2$  баллов по шкале Medical Research Council) и анамнезом обострений в течение последнего года [75]. Исследование FLAME продемонстрировало более высокую эффективность комбинации ИНД/ГЛИ, чем САЛ/ФЛУ, по способности уменьшать число всех обострений (различия в эффективности составило 11%,  $p = 0,003$ ) (рис. 3), а также среднетяжелых и тяжелых обострений (на 17%,  $p < 0,001$ ).

Несмотря на небольшое число тяжелых обострений, которое не позволило установить статистически значимые различия их частоты между группами терапии, в группе ИНД/ГЛИ до 1-го тяжелого обострения прошло существенно больше времени, чем в группе САЛ/ФЛУ (снижение риска на 19%,  $p = 0,046$ ) [75]. В отличие от САЛ/ФЛУ эффективность ИНД/ГЛИ не зависела от уровня эозинофилии периферической крови. Частота побочных эффектов и смертей была сходной в обеих группах терапии, однако у больных, принимавших САЛ/ФЛУ, зафиксировано статистически значимо большее число случаев пневмонии (4,8% vs 3,2%,  $p = 0,02$ ) [75].

Рис. 3. Индакатерол/гликопиррония бромид превосходит салметерол/флутиказон по снижению среднегодового уровня всех обострений хронической обструктивной болезни легких (легких, средней тяжести и тяжелых) [75]



Судить о влиянии других фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на риск обострений ХОБЛ преждевременно, так как этот аспект терапии специально не изучали. В исследованиях TOPado 1 и TOPado 2 продемонстрировано снижение числа обострений ХОБЛ на фоне лечения тиотропия бромидом/олодатеролом по сравнению с монотерапией олодатеролом (OR = 0,83; 95%-ный ДИ: 0,71–0,99), но не тиотропия бромидом [76]. В исследованиях комбинации формотерола (ФОР) и аклидиния бромида статистически значимые различия числа обострений на фоне терапии этой комбинацией препаратов, монокомпонентами и САЛ/ФЛУ не обнаружены [77–80]. Лечение комбинацией вилантерола и умеклидиния также статистически значимо не влияло на риск обострений при сравнении с терапией монокомпонентами или тиотропия бромидом [81].

#### Ингаляционные глюкокортикоиды и их комбинации с $\beta_2$ -агонистами

Влияние приема ИГК на число обострений ХОБЛ служит предметом научных дискуссий [82, 83]. Предположительно, основным механизмом действия ИГК следует считать противовоспалительный. Однако при ХОБЛ ИГК воздействуют лишь на некоторые компоненты бронхиального воспаления (Т-лимфоциты и макрофаги) [84]. Меньшую эффективность ИГК при ХОБЛ, чем при бронхиальной астме, можно объяснить с позиции снижения экспрессии и активности одного из ключевых ядерных ферментов — деацетилазы гистонов 2, необходимого для «выключения» активированных воспалительных генов [85, 86].

В исследовании ISOLDE (751 пациент с ХОБЛ) у участников, принимавших ИГК, среднее число обострений заболевания было значительно ниже (на 25%; 0,99 в год на 1 пациента), чем у пациентов, получавших плацебо (1,32 обострения в год) [87]. Однако в настоящее время ИГК при ХОБЛ чаще всего назначают в сочетании с ДДБА, т. е. применяют фиксированные комбинации ИГК/ДДБА. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия ИГК рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений (не менее 2 обострений за последний год или  $ОФВ_1 < 50\%$  должного, т. е. группы С и D по классификации GOLD) [1].

В исследовании TORCH комбинация САЛ/ФЛУ снижала частоту обострений ХОБЛ на 25% по сравнению с плацебо, что статистически более значимо, чем при монотерапии теми же препаратами (на 15% при терапии САЛ и на 18% — ФЛУ) [40].

В исследовании W. Szafranski и соавт. терапия комбинационным препаратом, содержащим будесонид (БУД) и ФОР, уменьшила число тяжелых обострений ХОБЛ на 24%, а легких обострений — на 62% [88]. Исследование P. M. Calverley и соавт. также подтвердило преимущества терапии БУД/ФОР перед монопрепаратами и плацебо: время до развития следующего обострения составило 254 дня, а в группах БУД, ФОР и плацебо — 178, 154 и 96 дней соответственно [89]. Как показал математический анализ результатов двух данных исследований, число больных, которых необходимо пролечить БУД/ФОР для предупреждения одного обострения (number needed to treat), по сравнению с плацебо составляет 2,2–2,4 [90].

Снижение риска обострений ХОБЛ показано и при использовании новых комбинаций ИГК/ДДБА. В исследовании FORWARD терапия экстремелкодисперсной комбинацией беклометазона дипропионата и ФОР в течение 48 недель уменьшила риск обострений ХОБЛ на 28% по сравнению с ФОР (OR = 0,72; 95%-ный ДИ: 0,62–0,84) [91]. По данным объединенного анализа двух зеркальных исследований также зарегистрировано статистически значимое снижение риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ с помощью комбинации флутиказона фууроата и вилантерола по сравнению с вилантеролом [92].

Следует помнить, что терапия ИГК и ИГК/ДДБА сопряжена с достаточно большим количеством местных и системных нежелательных явлений, особенно при длительном приеме высоких доз ИГК [93]. Наиболее распространенные побочные эффекты включают ротоглоточный кандидоз, катаракту, глаукому, остеопороз и переломы костей, васкулопатии, СД, реактивацию туберкулеза, подавление функции коры надпочечников и др. [94]. В последние годы в число нежелательных явлений при терапии ИГК у пациентов с ХОБЛ также вошло повышение риска развития пневмонии. В крупном когортном исследовании, включавшем 135 445 больных ХОБЛ, продемонстрировано статистически значимое дозозависимое повышение риска пневмонии при использовании ИГК у больных с впервые диагностированной ХОБЛ: примерно на 28% при низких дозах, на 111% — при средних и на 224% — при высоких дозах. Развитие пневмонии также сопровождается увеличением стоимости медицинского обслуживания пациентов с ХОБЛ [95].

Поскольку ХОБЛ является комплексным и гетерогенным заболеванием с различными патофизиологическими механизмами, то вполне вероятно более высокая эффективность ИГК у определенных групп пациентов с ХОБЛ, или фенотипами ХОБЛ. Назначение ИГК с позиции фенотипирования ХОБЛ сегодня представляется наиболее перспективным [96]. К числу ИГК-чувствительных фенотипов ХОБЛ можно отнести сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ, фенотипы с частыми обострениями и с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или в крови [93, 94].

Безусловно, определение перечисленных фенотипов по-прежнему затруднительно: например, при частых обострениях (особенно вызванных бактериальной инфекцией) не всегда необходима терапия ИГК; у некоторых пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ возникают такие изменения дыхательных путей (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых ИГК также неэффективны; наконец, не разработаны точные и универсальные критерии эозинофилии мокроты

и крови (чаще всего пороговые значения составляют  $\geq 3\%$  для мокроты и  $\geq 300$  клеток в 1 мкл для крови) [96].

#### Ингибиторы фосфодиэстеразы 4

Рофлумиласт и его активный метаболит рофлумиласт N-оксид являются селективными ингибиторами фермента фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4). Основным механизмом действия рофлумиласта при ХОБЛ связан с угнетением воспалительной реакции дыхательных путей [97].

Практически во всех исследованиях зарегистрирована статистически значимо меньшая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии рофлумиластом, чем на фоне плацебо (на 14–17%) [98, 99].

S. I. Rennard и соавт. выполнили совокупный post-hoc анализ исследований эффективности рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ (стадии III и IV по классификации GOLD) и показали значительное снижение числа обострений ХОБЛ в подгруппе больных с бронхитическим вариантом заболевания (т. е. с хроническим кашлем и выделением мокроты) — на 26,2% ( $p = 0,001$ ), в то время как в целом по группе ХОБЛ снижение числа обострений составило 14,3% ( $p = 0,026$ ) [100].

E. D. Bateman и соавт. проанализировали влияние рофлумиласта на число обострений у больных ХОБЛ с частыми ( $\geq 2$  в год) и нечастыми ( $< 2$  в год) обострениями [101] на основе двух других исследований. Статистически значимое уменьшение количества обострений при терапии рофлумиластом зарегистрировано у всех больных: при нечастых обострениях — на 16,5% по сравнению с плацебо ( $p = 0,006$ ), а при частых обострениях — еще более выраженное: на 22,3% ( $p = 0,002$ ).

Недавно опубликованы результаты исследования REACT, в котором в течение 1 года изучали эффективность рофлумиласта у пациентов с тяжелой ХОБЛ, перенесших как минимум два обострения в предшествующем году, несмотря на терапию комбинацией ИГК/ДДБА или ИГК/ДДБА/тиотропия бромид [102]. Лечение рофлумиластом привело к снижению числа среднетяжелых и тяжелых обострений на 13,2% (при анализе с помощью регрессии Poisson OR = 0,868, 95%-ный ДИ: 0,753–1,002) или на 14,2% (при анализе с помощью негативной биномиальной регрессии OR = 0,858, 95%-ный ДИ: 0,740–0,995). Таким образом, добавление рофлумиласта к двойным или даже тройным комбинациям способствует уменьшению риска обострений у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и частыми обострениями. Однако терапия ингибитором ФДЭ-4 сопряжена с частыми побочными эффектами (тошнотой, снижением массы тела и др.) [102].

В другом годичном исследовании со сходным дизайном RE(2)SPOND рофлумиласт также уменьшал число обострений на 8,5% по сравнению с плацебо, но этот небольшой эффект не достиг статистической значимости (OR = 0,92; 95%-ный ДИ: 0,81–1,04) [103]. Тем не менее post hoc анализ исследования показал, что терапия рофлумиластом статистически значимо уменьшает риск обострений у пациентов с 3 и более обострениями и/или госпитализацией в предшествующий год — на 39% (OR = 0,61; 95%-ный ДИ: 0,39–0,95) и на 22% (OR = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,61–1,00) соответственно. Однако в связи с развитием побочных эффектов терапии пациенты из группы рофлумиласта чаще прекращали прием препарата (11,7%), чем пациенты группы плацебо (5,4%).

#### Антибиотики

В настоящее время растет число сведений о возможности длительного использования макролидных антибиотиков

(азитромицина и кларитромицина) у пациентов с ХОБЛ и частыми обострениями. Потенциальные механизмы действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях включают подавление секреции в дыхательных путях, угнетение миграции нейтрофилов и лимфоцитов в дыхательных путях, а также антипролиферативное воздействие на активно делящиеся клетки [104].

Относительно недавно опубликованы результаты самого масштабного исследования влияния длительной терапии азитромицином на развитие обострений ХОБЛ [105]. В исследование были включены 1142 больных ХОБЛ, которые в течение 1 года принимали азитромицин в дозе 250 мг в сутки ежедневно либо плацебо. У больных, принимавших азитромицин, число обострений ХОБЛ оказалось существенно ниже: 741 против 900 в группе плацебо, т. е. риск развития обострений составил 0,73 ( $p < 0,001$ ). Частота обострений на 1 человека в год — 1,48 и 1,83, а среднее время до следующего обострения — 266 и 174 дня ( $p < 0,001$ ) соответственно в группах азитромицина и плацебо. Различия между группами пациентов по числу госпитализаций не отмечены, однако число незапланированных визитов к врачу оказалось меньше среди больных, принимавших азитромицин: 2,46 против 2,57 события на 1 пациента в год ( $p = 0,048$ ).

Таким образом, длительная терапия относительно высокими дозами азитромицина (по 250 мг ежедневно в течение 1 года) приводила к статистически значимому снижению числа обострений (на 27%) и повышению качества жизни больных, но сопровождалась развитием некоторых побочных эффектов (ухудшением слуха и повышением резистентности к антибиотикам микрофлоры носоглотки) [105].

В исследовании COLUMBUS, включавшем больных ХОБЛ с 3 и более обострениями в течение предшествующего года, терапия азитромицином в дозе 500 мг 3 раза в неделю в течение 1 года снизила количество обострений на 42% (OR = 0,58, 95%-ный ДИ: 0,42–0,79) [106].

#### Мукоактивные препараты

В нескольких эпидемиологических исследованиях показана довольно сильная взаимосвязь между повышенной продукцией мокроты и неблагоприятными исходами ХОБЛ, в том числе с повышенным риском развития обострений [107, 108]. С учетом данных о роли секрета в дыхательных путях при их хронических заболеваниях неоднократно предпринимались попытки изучения эффективности мукоактивных препаратов у пациентов с ХОБЛ.

По результатам нескольких рандомизированных клинических исследований, длительная поддерживающая терапия карбоцистеином способствовала снижению числа обострений ХОБЛ и улучшению качества жизни [109–111]. Относительно недавно проведено крупное, хорошо спланированное исследование PEACE, посвященное роли мукоактивных препаратов у больных ХОБЛ [109]. Изучено влияние терапии карбоцистеином (в дозе 500 мг в сутки) в течение 3 лет на развитие обострений ХОБЛ (в основном у пациентов с III и IV стадиями заболевания по классификации GOLD). Среднее число обострений на 1 пациента в группе принимавших карбоцистеин составило 1,01, а в группе плацебо — 1,35, т. е. на фоне мукоактивной терапии наблюдали снижение риска развития обострений на 24,5%. Однако популяция больных ХОБЛ в исследовании PEACE отличалась существенными особенностями (исследование проводили в Китае): ИГК принимали менее 20% пациентов, и многие не использовали бронходилататоры, что не позволяет

распространить результаты исследования на типичных пациентов с ХОБЛ.

Согласно результатам двух недавних годовичных исследований, высокие дозы НАС (по 600 мг 2 раза в сутки) снижают риск обострений ХОБЛ. В исследовании HIACE (с участием 120 больных) отмечено уменьшение риска обострений на 0,75 события в год ( $p = 0,019$ ) [112], а в исследовании PANTHEON (1006 больных) — на 22% (ОР = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,67–0,90) [113].

В метаанализе М. Cazzola и соавт., основанном на 13 исследованиях с участием 4155 пациентов с ХОБЛ, продемонстрировано, что терапия НАС снижает риск обострений ХОБЛ на 25% (ОР = 0,75; 95%-ный ДИ: 0,66–0,84), причем протектив-

ный эффект более силен при выраженной бронхиальной обструкции. Риск побочных эффектов НАС невысок и не зависит от дозы препарата [114].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Обострения существенно снижают качество жизни пациентов с ХОБЛ. Для улучшения ведения таких больных необходим поиск более целенаправленных (таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже используемых препаратов. С позиций решения основных задач терапии ХОБЛ эффективность немедикаментозных методов профилактики обострений не уступает таковой лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2017. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (дата обращения — 31.10.2017).
2. Gershon A. S., Dolmage T. E., Stephenson A., Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD*. 2012; 9(3): 216–26.
3. Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(12): 1128–38.
4. Agustí A., Calverley P. M., Decramer M., Stockley R. A., Wedzicha J. A. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2014; 1(2): 166–84.
5. Bhowmik A., Seemungal T. A., Sapsford R. J., Wedzicha J. A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000; 55(2): 114–20.
6. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003; 124(5): 1743–8.
7. Qiu Y., Zhu J., Bandi V., Atmar R. L., Hattotuwa K., Guntupalli K. K. et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(8): 968–75.
8. Wilkinson T. M., Hurst J. R., Perera W. R., Wilks M., Donaldson G. C., Wedzicha J. A. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006; 129(2): 317–24.
9. Wedzicha J. A., Seemungal T. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007; 370(9589): 786–96.
10. Celli B. R., Barnes P. J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(6): 1224–38.
11. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A., Moric I., Sanderson G., Message S. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(9): 1618–23.
12. Sethi S., Evans N., Grant B. J., Murphy T. F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(7): 465–71.
13. Papi A., Bellettato C. M., Braccioni F., Romagnoli M., Casolari P., Caramori G. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(10): 1114–21.
14. Quint J. K., Donaldson G. C., Hurst J. R., Goldring J. J., Seemungal T. R., Wedzicha J. A. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(3): 501–7.
15. Seemungal T. A., Donaldson G. C., Paul E. A., Bestall J. C., Jeffries D. J., Wedzicha J. A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157(5 pt.1): 1418–22.
16. Hurst J. R., Donaldson G. C., Quint J. K., Goldring J. J., Baghai-Ravary R., Wedzicha J. A. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179(5): 369–74.
17. Perera W. R., Hurst J. R., Wilkinson T. M., Sapsford R. J., Müllerova H., Donaldson G. C. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(3): 527–34.
18. Langsetmo L., Platt R. W., Ernst P., Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(4): 396–401.
19. Wilkinson T. M., Donaldson G. C., Hurst J. R., Seemungal T. A., Wedzicha J. A. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169(12): 1298–303.
20. Barbera J. A., Roca J., Ferrer A., Félez M. A., Díaz O., Roger N. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10(6): 1285–91.
21. Casadevall C., Coronell C., Ramirez-Sarmiento A. L., Martínez-Llorens J., Barreiro E., Orozco-Levi M. et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(4): 701–7.
22. Hogg J. C., Chu F., Utokaparch S., Woods R., Elliott W. M., Buzatu L. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(26): 2645–53.
23. Wedzicha J. A., Hurst J. R. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4(8): 602–5.
24. Saha S., Brightling C. E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1(1): 39–47.
25. Siva R., Green R. H., Brightling C. E., Shelley M., Hargadon B., McKenna S. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(5): 906–13.
26. Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Reid C., Haldar P. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(6): 662–71.
27. Hoogendoorn M., Hoogenveen R. T., Rutten-van Molken M. P., Vestbo J., Feenstra T. L. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(3): 508–15.
28. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67(11): 957–63.
29. Donaldson G. C., Seemungal T. A., Bhowmik A., Wedzicha J. A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57(10): 847–52.
30. Donaldson G. C., Seemungal T. A., Patel I. S., Bhowmik A., Wilkinson T. M., Hurst J. R. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128(4): 1995–2004.
31. Spencer S., Jones P. W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003; 58(7): 589–93.
32. Cote C. G., Dordelly L. J., Celli B. R. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007; 131(3): 696–704.
33. Kanner R. E., Anthonisen N. R., Connett J. E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(3): 358–64.
34. Vestbo J., Edwards L. D., Scanlon P. D., Yates J. C., Agustí A., Bakke P. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(13): 1184–92.
35. Seemungal T. A., Donaldson G. C., Bhowmik A., Jeffries D. J., Wedzicha J. A. Time course and recovery of exacerbations in patients

- with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(5): 1608–13.
36. Celli B. R., Thomas N. E., Anderson J. A., Ferguson G. T., Jenkins C. R., Jones P. W. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(4): 332–8.
  37. Donaldson G. C., Wilkinson T. M., Hurst J. R., Perera W. R., Wedzicha J. A. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171(5): 446–52.
  38. Effing T. W., Kerstjens H. A., Monninkhof E. M., van der Valk P. D. L. P. M., Wouters E. F. M., Postma D. S. et al. Definitions of exacerbations: does it really matter in clinical trials on COPD? *Chest.* 2009; 136(3): 918–23.
  39. Tashkin D. P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(15): 1543–54.
  40. Calverley P. M., Anderson J. A., Celli B., Ferguson G. T., Jenkins C., Jones P. W. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(8): 775–89.
  41. Beeh K. M., Hederer B., Glaab T., Müller A., Rutten-van Moelken M., Kesten S. et al. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 119–25.
  42. Aaron S. D., Fergusson D., Marks G. B., Suissa S., Vandemheen K. L., Doucette S. et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* 2008; 63(2): 122–8.
  43. Leidy N. K., Wilcox T. K., Jones P. W., Roberts L., Powers J. H., Sethi S. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183(3): 323–9.
  44. Anthonisen N. R., Skeans M. A., Wise R. A., Manfreda J., Kanner R. E., Connett J. E. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142(4): 233–9.
  45. Au D. H., Bryson C. L., Chien J. W., Sun H., Udris E. M., Evans L. E. et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24(4): 457–63.
  46. Christenhusz L. C., Prenger R., Pieterse M. E., Seydel E. R., van der Palen J. Cost-effectiveness of an intensive smoking cessation intervention for COPD outpatients. *Nicotine Tob. Res.* 2012; 14(6): 657–63.
  47. Godtfredsen N. S., Lam T. H., Hansel T. T., Leon M. E., Gray N., Dresler C. et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4): 844–53.
  48. Wongsurakiat P., Maranetra K. N., Wasi C., Kositanont U., Dejsomritrutai W., Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest.* 2004; 125(6): 2011–20.
  49. Walters J. A., Smith S., Poole P., Granger R. H., Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD001390.
  50. Nichol K. L., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130(5): 397–403.
  51. Granger R., Walters J., Poole P. J., Lasserson T. J., Mangtani P., Cates C. J. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD001390.
  52. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N., Muñoz J., Fernández A., Hernandez M. et al. Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61(3): 189–95.
  53. Collet J. P., Shapiro P., Ernst P., Renzi T., Ducruet T., Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156(6): 1719–24.
  54. Soler M., Mütterlein R., Cozma G. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2007; 74(1): 26–32.
  55. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med.* 2006; 6(3): 199–207.
  56. Greening N. J., Williams J. E., Hussain S. F., Harvey-Dunstan T. C., Bankart M. J., Chaplin E. J. et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2014; 349: g4315.
  57. Puhan M. A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M., Troosters T., Walters E. H., Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 10: CD005305.
  58. Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Resp. Res.* 2016; 17(1): 112.
  59. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J. J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48(3): 86–98.
  60. Goh F., Shaw J. G., Savarimuthu Francis S. M., Vaughan A., Morrison L., Relan V. et al. Personalizing and targeting therapy for COPD: the role of molecular and clinical biomarkers. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7(6): 593–605.
  61. Donohue J. F., Fogarty C., Lotvall J., Mahler D. A., Worth H., Yorgancioglu A. et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(2): 155–62.
  62. Siler T. M., Williams J., Yegen U., Owen R., Lassen C., Kramer B. The effect of once-daily indacaterol on health-related quality of life, rescue medication use, and exacerbation rates in patients with moderate-to-severe COPD: a pooled analysis of three months of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4430.
  63. Halpin D. M., Vogelmeier C., Pieper M. P., Metzendorf N., Richard F., Anzueto A. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8.
  64. Dusser D., Bravo M. L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(3): 547–55.
  65. Vincken W., van Noord J. A., Greefhorst A. P., Bantje T. A., Kesten S., Korducki L. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19(2): 209–16.
  66. Casaburi R., Mahler D. A., Jones P. W., Wanner A., San P. G., ZuWallack R. L. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19(2): 217–24.
  67. D'Urzo A., Ferguson G. T., van Noord J. A., Hirata K., Martin C., Horton R. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 156.
  68. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N., Martin C., Overend T., Alagapan V. K. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(5): 1106–14.
  69. Jones P. W., Singh D., Bateman E. D., Agusti A., Lamarca R., de Miquel G. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(4): 830–6.
  70. Jones P. Acclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30(4): 354–68.
  71. Decramer M. L., Chapman K. R., Dahl R., Frith P., Devouassoux G., Fritscher C. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(7): 524–33.
  72. Oba Y., Sarva S. T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71(1): 15–25.
  73. Wedzicha J. A., Decramer M., Ficker J. H., Niewoehner D. E., Sandstrom T., Taylor A. F. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(3): 199–209.
  74. Banerji D., Fedele M. J., Chen H., Kim H. J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology.* 2013; 18 (suppl. 4): S1–81.
  75. Wedzicha J. A., Banerji D., Chapman K. R., Vestbo J., Roche N., Ayers R. T. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(23): 2222–34.
  76. Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45(4): 969–79.
  77. Singh D., Jones P. W., Bateman E. D., Korn S., Serra C., Molins E. et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate



- fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 178.
78. D'Urzo A. D., Rennard S. I., Kerwin E. M., Mergel V., Leselbaum A. R., Caracta C. F. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir. Res.* 2014; 15: 123.
  79. Bateman E. D., Chapman K. R., Singh D., D'Urzo A. D., Molins E., Leselbaum A. et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir. Res.* 2015; 16: 92.
  80. Vogelmeier C., Paggiaro P. L., Dorca J., Sliwinski P., Mallet M., Kirsten A. M. et al. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(4): 1030–9.
  81. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(6): 472–86.
  82. Suissa S., Barnes P. J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1): 13–6.
  83. Postma D. S., Calverley P. Inhaled corticosteroids in COPD: a case in favour. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1): 10–2.
  84. Barnes N. C., Qiu Y.-S., Pavord I. D., Parker D., Davis P. A., Zhu J. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(7): 736–43.
  85. Barnes P. J., Adcock I. M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25(3): 552–63.
  86. Ito K., Ito M., Elliott W. M., Cosio B., Caramori G., Kon O. M. et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(19): 1967–76.
  87. Burge P. S., Calverley P. M., Jones P. W., Spencer S., Anderson J. A., Maslen T. K. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000; 320(7245): 1297–303.
  88. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A., Menga G., Sansores R., Nahabedian S. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(1): 74–81.
  89. Calverley P. M., Boonsawat W., Cseke Z., Zhong N., Peterson S., Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(6): 912–9.
  90. Halpin D. M. Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59(10): 1187–94.
  91. Wedzicha J. A., Singh D., Vestbo J., Paggiaro P. L., Jones P. W., Bonnet-Gonod F. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108(8): 1153–62.
  92. Dransfield M. T., Bourbeau J., Jones P. W., Hanania N. A., Mahler D. A., Vestbo J. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(3): 210–23.
  93. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22(1): 92–100.
  94. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(2): 525–37.
  95. Yawn B. P., Li Y., Tian H., Zhang J., Arcona S., Kahler K. H. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 295–304.
  96. Kaplan A. G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD.* 2015; 10: 2535–48.
  97. Antoniu S. A. New therapeutic options in the management of COPD — focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 147–55.
  98. Calverley P. M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredenbroeker D., Fabbri L. M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(2): 154–61.
  99. Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U. M., Kristiansen S., Fabbri L. M., Martinez F. J. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374(9691): 685–94.
  100. Rennard S. I., Calverley P. M. A., Goehring U. M., Bredenbroeker D., Martinez F. J. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respiratory Research.* 2011; 12: 18.
  101. Bateman E. D., Rabe K. F., Calverley P. M., Goehring U. M., Brose M., Bredenbroeker D. et al. Roflumilast with long-acting  $\beta_2$ -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(3): 553–60.
  102. Martinez F. J., Calverley P. M., Goehring U. M., Brose M., Fabbri L. M., Rabe K. F. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9971): 857–66.
  103. Martinez F. J., Rabe K. F., Sethi S., Pizzichini E., McIvor A., Anzueto A. et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting  $\beta_2$ -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(5): 559–67.
  104. Kanoh S., Rubin B. K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(3): 590–615.
  105. Albert R. K., Connett J., Bailey W. C., Casaburi R., Cooper J. A. Jr., Criner G. J. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(8): 689–98.
  106. Uzun S., Djamin R. S., Kluytmans J. A. J., Mulder P. G. H., van't Veer N. E., Ermens A. A. et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(5): 361–8.
  107. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153(5): 1530–5.
  108. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995; 8(8): 1333–8.
  109. Zheng J. P., Kang J., Huang S. G., Chen P., Yao W. Z., Yang L. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008; 371(9629): 2013–8.
  110. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T., Inoue D., Nakayama K., Tomita N. et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54(2): 378–80.
  111. Macciò A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10(4): 693–703.
  112. Tse H. N., Raiteri L., Wong K. Y., Yee K. S., Ng L. Y., Wai K. Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144(1): 106–18.
  113. Zheng J. P., Wen F. Q., Bai C. X., Wan H. Y., Kang J., Chen P. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(3): 187–94.
  114. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A. G., Rogliani P. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24(137): 451–61. 

Библиографическая ссылка:

Авдеев С. Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 40–48.

Citation format for this article:

Avdeev S. N. Prevention Strategies for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 40–48.

# Трудности лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и нетуберкулезного микобактериоза легких (клиническое наблюдение)

С. А. Дегтярева, А. С. Зайцева, Н. Л. Карпина, Л. Н. Черноусова, И. Э. Степанян, Е. И. Шмелёв

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г. Москва

**Цель работы:** продемонстрировать трудности диагностики и терапии пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и микобактериоза легких и рядом сопутствующих заболеваний.

**Основные положения.** Описан клинический случай пациента 86 лет с туберкулезом, микобактериозом легких и сопутствующими заболеваниями, в том числе хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведенная в клинике терапия позволила достигнуть ремиссии ХОБЛ, однако попытки лечения микобактериоза приводили к развитию выраженных кардиотоксических побочных эффектов.

**Заключение.** Представленный случай демонстрирует сложность диагностики и лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза легких и ряда сопутствующих патологий. Антибактериальная терапия по поводу стойкого сохранения активности микобактериоза с упорным выделением нетуберкулезных микобактерий после клинического излечения туберкулеза была отменена в связи с возникновением жизнеугрожающих побочных эффектов.

**Ключевые слова:** нетуберкулезный микобактериоз, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез.

## Challenges in Treating an Elderly Patient with Comorbid Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection: a Clinical Case

S. A. Degtyareva, A. S. Zaitseva, N. L. Karpina, L. N. Chernousova, I. E. Stepanyan, E. I. Shmelyov

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

**Objective of the Paper:** To demonstrate challenges in the diagnosis and treatment of an elderly patient with comorbid tuberculosis and nontuberculous mycobacterial (NTM) pulmonary infection, as well as some concomitant diseases.

**Key Points:** The paper describes the clinical case of an 86-year-old patient with tuberculosis, NTM pulmonary infection, and concomitant diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In-hospital treatment achieved remission of COPD, but all attempts to treat the NTM pulmonary infection resulted in pronounced cardiotoxic side effects.

**Conclusion:** This case demonstrates difficulty of diagnosing and treating an elderly patient with comorbid tuberculosis, NTM pulmonary infection, and some concomitant diseases. Antibacterial therapy, administered for continuously active mycobacteriosis with persistent discharge of NTM after tuberculosis had been clinically cured, was discontinued due to life-threatening side effects.

**Keywords:** nontuberculous mycobacterial pulmonary infection, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis.

К нетуберкулезным микобактериям (НТМБ) относится группа сапрофитных и условно-патогенных микроорганизмов, отличных от микобактерии туберкулеза. НТМБ широко распространены в окружающей среде (почва, вода) и при определенных условиях могут вызывать заболевания человека различной степени тяжести агента [1, 2]. В настоящее время описаны более 200 видов НТМБ [3], постоянно обитающих в окружающей среде.

С начала 1990-х гг. в большинстве экономически развитых стран мира отмечается значительный рост заболеваемости микобактериозами, чему способствует и улучшение методов диагностики [4]. В своей клинической практике мы преимущественно сталкиваемся с микобактериозом легких.

Данные о заболеваемости микобактериозами и их распространенности в разных странах мира широко варьируют. Так, в США распространенность НТМБ составляет 1,8 слу-

чая на 100 тыс. населения, в Великобритании — 2,9 на 100 тыс., в Дании — 1,5 на 100 тыс., на Тайване — от 2,7 до 10,2 на 100 тыс.

В Российской Федерации официальный учет заболеваний, вызванных НТМБ, не ведется, отсутствуют нормативные документы и методические рекомендации, отражающие нормы современной лабораторной диагностики, не разработаны алгоритмы тактики и длительности лечения больных [5].

Наиболее часто микобактериоз можно наблюдать у лиц с иммунодефицитными состояниями (больные с ВИЧ-инфекцией, пациенты после трансплантации, химиотерапии и пр.). У пациентов с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью, муковисцидозом, туберкулезом и др.) также высок риск развития микобактериоза. По некоторым данным, риск поражения НТМБ органов

Дегтярева Светлана Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Карпина Наталья Леонидовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Степанян Игорь Эмилевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bonita.lana@mail.ru

Шмелёв Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru

дыхания увеличивался в 16,5 раз у пациентов с любым типом хронических заболеваний дыхательных путей [6].

Наиболее частыми возбудителями микобактериоза легких становятся *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus*.

Клинические проявления микобактериоза легких неспецифичны и зависят от тяжести фонового заболевания и степени иммунодефицитного состояния. Пациенты жалуются на слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, малопродуктивный кашель. Достаточно часто НТМБ-инфекция может протекать бессимптомно и встречаться у пациентов без сопутствующих хронических заболеваний.

В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества, критериями диагностики микобактериоза легких являются как минимум двукратное обнаружение НТМБ в различных биологических средах (мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа) в сочетании с соответствующими рентгенологическими изменениями в легких. При этом необходимо исключить туберкулез легких. Схожесть НТМБ с *Mycobacterium tuberculosis*, ограниченное применение современных молекулярно-генетических методов диагностики, сходные рентгенологические изменения часто приводят к ошибочному диагнозу туберкулеза и длительному пребыванию пациентов в туберкулезных клиниках.

В то же время остаточные изменения туберкулеза легких могут приводить к значительной структурной перестройке легких и способствовать тем самым развитию микобактериоза, особенно у пожилых пациентов.

Лечение микобактериоза сопряжено с длительным приемом антибактериальных препаратов, который может вызывать тяжелые нежелательные явления (лейкемоидную реакцию, токсические гепатиты и пр.). Они серьезно ухудшают состояние больного, особенно пожилого пациента с сопутствующими заболеваниями, что требует отмены лечения. После отмены антибактериальной терапии не всегда происходит прогрессирование микобактериоза, однако в таких случаях требуются дополнительные клинические исследования.

**Клинический случай.** 86-летний мужчина, житель г. Москвы, был госпитализирован в отделение дифференциальной диагностики туберкулеза легких ФГБНУ ЦНИИТ 5 ноября 2015 г. с жалобами на постоянный кашель с отделением большого количества слизистой мокроты, одышку при незначительной нагрузке, быструю утомляемость, плохой аппетит.

**История заболевания.** Туберкулез легких был выявлен у пациента в 1955 г. в результате длительного лечения было достигнуто клиническое излечение туберкулеза, после чего пациент наблюдался в противотуберкулезном диспансере до 1962 г., когда он был снят с учета. В последующем длительное время чувствовал себя удовлетворительно.

13.03.2013 г. с подозрением на рецидив туберкулеза был госпитализирован в противотуберкулезную клинику, где при обследовании в мокроте микроскопическим методом были выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза нижней доли правого легкого в фазе распада МБТ(+), и в течение 5 месяцев проводилась противотуберкулезная терапия по индивидуальной схеме (данные в медицинской документации не представлены) с удовлетворительной переносимо-

стью (данные о чувствительности возбудителя отсутствуют). Была достигнута положительная клиническая и рентгенологическая динамика.

01.08.2014 г. пациент был переведен в урологическое отделение с острой задержкой мочеиспускания. В результате проведенного обследования выявлен рак предстательной железы, проведена экстренная аденэктомия.

В это же время при бронхологическом исследовании в промывных водах бронхов впервые обнаружили *M. avium*. Одновременно в мокроте был получен рост МБТ. Был установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ(+); микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. Пациент был госпитализирован в туберкулезную клиническую больницу.

В течение 6 месяцев больной получал противотуберкулезную терапию, в результате которой была достигнута положительная клиническая и рентгенологическая динамика. В мокроте продолжала определяться *M. avium*, рост МБТ отсутствовал. С 13.10.2015 по 04.11.2015 г. пациент находился на лечении в туберкулезной клинической больнице с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+), микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. К противотуберкулезной терапии был добавлен кларитромицин.

Стаж курения — 40 пачка/лет, последние 15 лет не курит. Диагноз ХОБЛ был установлен в 2014 г. С тех пор пациент постоянно получал ингаляции тиотропия бромидом. В 2013 г. диагностировали ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническую болезнь 2 стадии, высокого риска. Постоянно принимал ингаляции тиотропия бромидом и эпизодически спрей нитроглицерина.

При поступлении состояние средней тяжести. Кахексия, ИМТ — 18 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные с пепельным оттенком, акроцианоз. Дыхание через нос свободное. ЧДД — 22 в мин. Перкуторный звук с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание жесткое, по всем полям выслушиваются сухие свистящие хрипы. Сатурация кислорода в крови в покое — 78%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 110 в мин, АД — 150/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени у края реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области безболезненный. Очаговой неврологической симптоматики нет.

**Результаты обследования.** Клинический анализ крови: гемоглобин — 113 г/л, эритроциты —  $4,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты —  $301 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $15,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы палочкоядерные — 9%, сегментоядерные — 72%, моноциты — 9%, лимфоциты — 10%, СОЭ — 75 мм/ч.

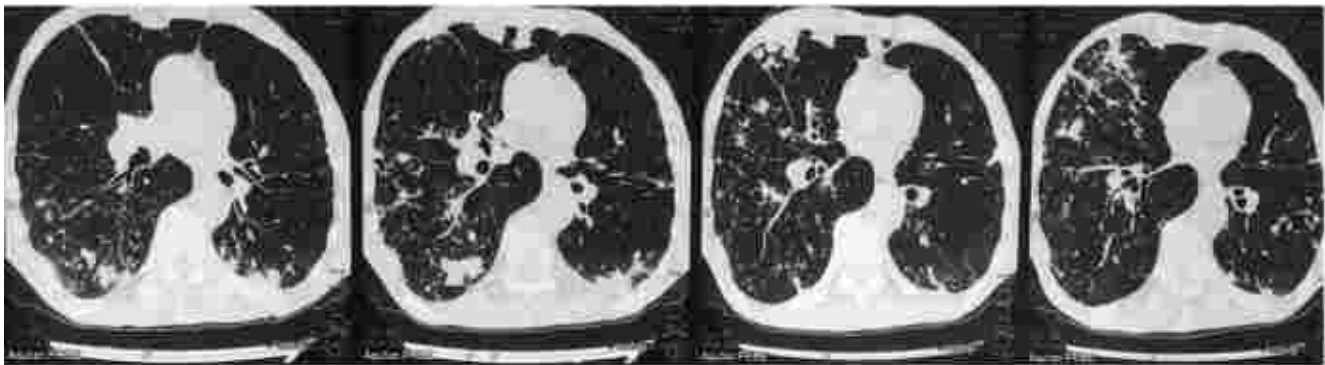
Биохимический анализ крови: общий белок — 78 г/л, общий билирубин — 7 мкмоль/л, АЛТ — 27 Е/л, АСТ — 32 Е/л, глюкоза — 3,8 ммоль/л.

Внутрикожная проба с Диаскинтестом отрицательная. IgG-антитела к МБТ — 2710 мкг/мл (резко повышенный уровень).

Анализ мокроты: мокрота слизистая, вязкая, серого цвета, значительные скопления нейтрофилов в слизи, многие в стадии деструкции, единичные макрофаги и спирали Куршмана. Обнаружены единичные КУМ.

Методом люминесцентной микроскопии мокроты шестикратно обнаружены КУМ. Методом посева многократно получен рост *M. avium*, чувствительных к рифабутину, кларитромицину и моксифлоксацину. ДНК МБТ методом ПЦР многократно не обнаружена.

Рис. 1. Микобактериоз легких. Центрилобулярная и панацинарная эмфизема легких. Распространенные бронхоэктазы, некоторые из которых заполнены секретом. Здесь и далее в статье фото авторов



Посев мокроты на неспецифическую микрофлору выявил сливной рост *Proteus mirabilis*, чувствительного только к комбинации имипенема и циластатина.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, относительная плотность — 1025, прозрачность неполная, белка и глюкозы нет. Микроскопия осадка: лейкоциты — до 500 в поле зрения, эритроциты — до 10 в поле зрения.

КТ органов грудной клетки от 01.11.2015 г.: распространенная центрилобулярная и панацинарная эмфизема. Бронхи деформированы, стенки их утолщены. Множественные варикозные и цилиндрические бронхоэктазы, некоторые из них заполнены секретом (рис. 1, 2). В обоих легких на всем протяжении определяются плотные очаги, часть в виде конгломератов, некоторые с плотными включениями (рис. 3). В верхних отделах с обеих сторон субплеврально — буллы размерами до 0,9–1,2 см. В бифуркационных и бронхопульмональных лимфатических узлах визуализируются кальцинаты. Жидкости в плевральных полостях нет. Аорта не расширена, стенки кальцинированы.

При исследовании ФВД определяется снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 2,23 л (58,8%), ОФВ<sub>1</sub> — 49,6%, индекс Тиффно — 82,9%. Бодиплетизмография: изменение структуры общей емкости легких (ОЕЛ) по обструктивному типу, гиперинфляция легких, умеренное увеличение ОЕЛ, значительное — остаточного объема легких и внутригрудного объема газа, снижение ЖЕЛ за счет снижения емкости вдоха.

Газы крови: парциальное напряжение кислорода в крови — 46 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислоты — 40 мм рт. ст.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 100 в мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Блокада передней левой и неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Гипертрофия обоих желудочков. Умеренные изменения миокарда высоких отделов боковой стенки ЛЖ.

ЭхоКГ: правые отделы сердца расширены (правый желудочек в парастернальной позиции — 3,6 см, в апикальной позиции — 4,2 см, правое предсердие в апикальной позиции — 4,4 см). Гипертрофия правого желудочка (толщина передней стенки — 0,8 см). Глобальная сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Аорта не расширена, стенки уплотнены. Створки аортального и митрального клапана уплотнены. Аортальная регургитация 2 степени, трикуспидальная регургитация 3 степени. Среднее систолическое давление в легочной артерии умеренно повышено — 28,5 мм рт. ст. Жидкости в полости перикарда нет.

Рис. 2. Микобактериоз легких. Очаговые изменения в верхней доле левого легкого



Рис. 3. Микобактериоз легких. Буллезные изменения в верхних отделах легких. Очаговые изменения, часть из которых имеет сливной характер, в обоих легких



В клинике установлен диагноз: Микобактериоз легких, вызванный *M. avium*. Остаточные изменения туберкулеза легких. ХОБЛ «D», обострение. Гипоксемическая дыхательная недостаточность 2 степени. Хроническое легочное сердце, декомпенсированное. ИБС. Атеросклеротический

кардиосклероз. Стенокардия напряжения II функционального класса. Гипертоническая болезнь 2 стадии, АГ 2 степени, очень высокого риска. Недостаточность кровоснабжения 2Б-стадии. Состояние после аденомэктомии по поводу рака предстательной железы 2014 г.

Было начато лечение: антибактериальная терапия с учетом лекарственной чувствительности *M. avium*: внутривенные инфузии комбинации имипенема и циластатина, моксифлоксацин 400 мг/день, кларитромицин 500 мг/день, рифабутин 150 мг/день, оксигенотерапия, ингаляции тиотропия бромидом.

На следующий день после начала приема рифабутина и моксифлоксацина пациент отметил усиление частоты и интенсивности болей в области сердца. На ЭКГ была зафиксирована полная атриовентрикулярная блокада. Антибактериальная терапия отменена, назначены инфузии калия и магния аспарагинатов, изосорбида мононитрат, клопидогрел, торасемид.

Через 2 недели на ЭКГ было отмечено улучшение состояния миокарда, отсутствие признаков атриовентрикулярной блокады. Повторная попытка возобновления терапии рифабутином и моксифлоксацином вновь привела к возникнове-

нию атриовентрикулярной блокады, в связи с чем антибактериальная терапия была отменена.

В период лечения в клинике у пациента возникли явления острого простатита, острого цистита, хронической задержки мочи, которые потребовали перевода его в урологическую клинику.

Таким образом, проведенная в клинике терапия позволила достигнуть ремиссии ХОБЛ. Попытки лечения микобактериоза приводили к развитию выраженных кардиотоксических побочных эффектов, в связи с чем антибактериальная терапия была вынужденно прекращена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует сложность диагностики и лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза легких и ряда сопутствующих заболеваний. Антибактериальная терапия по поводу стойкого сохранения активности микобактериоза с упорным выделением нетуберкулезных микобактерий после клинического излечения туберкулеза была отменена в связи с возникновением жизнеугрожающих нежелательных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оттен Т. Ф. Особенности бактериологической диагностики и этиотропной терапии микобактериозов легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 1994: 2. [Otten T. F. Osobennosti bakteriologicheskoi diagnostiki i etiotropnoi terapii mikobakteriozov legkikh: Aftoref. dis. ... dokt. med. nauk. SPb.; 1994: 2. (in Russian)]
2. Prevos R., Marras T. K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. In: Huitt G. A., Daley Ch. L., eds. Nontuberculous mycobacteria. Elsevier; 2015: 13–31.
3. Daley Ch. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2010; 14(6): 665–71.
4. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 2: 8–14. [Guntupova L. D., Borisov S. E.,

- Makarova M. V., Khachatur'yants E. N. Mikobakteriozy organov dykhaniya: epidemiologiya, mikrobiologicheskie i klinicheskie aspekty diagnostiki. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2012; 2: 8–14. (in Russian)]
5. Оттен Т. Ф. Микобактериоз. В кн.: Лабинская А. С., Волгина Е. Г., Ковалева Е. П., ред. Руководство по медицинской микробиологии. Кн. III. Т. 2. Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты. М.: Бином; 2014: 349–65. [Otten T. F. Mikobakterioz. V kn.: Labinskaya A. S., Volgina E. G., Kovaleva E. P., red. Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Kn. III. T. 2. Opporunisticheskie infektsii: kliniko-epidemiologicheskie aspekty. M.: Binom; 2014: 349–65. (in Russian)]
6. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., Catanzaro A., Daley Ch. L., Gordin F. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(4): 367–416. **D**

Библиографическая ссылка:

Дегтярева С. А., Зайцева А. С., Карпина Н. Л., Черноусова Л. Н., Степанян И. Э., Шмельёв Е. И. Трудности лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и нетуберкулезного микобактериоза легких (клиническое наблюдение) // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 49–52.

Citation format for this article:

Degtyareva S. A., Zaitseva A. S., Karpina N. L., Chernousova L. N., Stepanyan I. E., Shmelyov E. I. Challenges in Treating an Elderly Patient with Comorbid Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection: a Clinical Case. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 49–52.



# Влияние различных комбинированных медикаментозных методов лечения на клинические проявления гонартроза и показатели Т2-картирования хряща

В. И. Мазуров, Е. А. Трофимов, А. С. Трофимова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования:** изучение влияния разных групп лекарственных препаратов на клиническое течение гонартроза, а также разработка алгоритма выбора тактики лечения в зависимости от клинико-лучевых проявлений данного заболевания.

**Дизайн:** одноцентровое сравнительное рандомизированное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 122 пациента с односторонним гонартрозом I и II рентгенологической стадии в возрасте 30–70 лет. Все участники были рандомизированы на четыре группы: 1-я (n = 30) — прием внутрь хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС); 2-я (n = 31) — прием внутрь ХС и ГС в сочетании с приемом внутрь стронция ранелата; 3-я (n = 30) — прием внутрь ХС и ГС в сочетании с приемом внутрь диацереина; 4-я (n = 31) — прием внутрь ХС и ГС в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия. Все участники эксперимента обследованы трижды: до, через 6 и 12 месяцев лечения. Им делали магнитно-резонансную томографию (МРТ) с цветовым картированием хрящевой ткани коленного сустава и вычислением времени Т2-релаксации. Пациенты оценивали степень выраженности болевого синдрома и хода заболевания по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, а функциональную активность суставов определяли по индексу Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

**Результаты.** Во всех группах отличия показателей WOMAC через 6 и 12 месяцев терапии от исходного и различия между значениями через 6 и 12 месяцев наблюдения были статистически значимыми (для всех случаев  $p < 0,05$ ). Время Т2-релаксации во всех группах также значимо увеличилось через 12 месяцев наблюдения по сравнению с исходным (для всех случаев  $p < 0,05$ ). Однако именно комбинированная терапия ХС и ГС для приема внутрь в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия приводит к наиболее значимому клиническому улучшению по данным опросников, а также замедлению прогрессирования хондродегенерации.

**Заключение.** Установлено, что особое значение на ранних стадиях остеоартрита имеет не только отек костного мозга (остеит), но и уменьшение числа связей коллагено-протеогликанового комплекса и молекул воды, отражаемое таким важным параметром, как изменение времени релаксации Т2-сигнала, что и выявляют с помощью методики Т2-картирования. Наиболее эффективным оказалось использование комбинации ХС и ГС для приема внутрь и внутрисуставного введения гиалуроната натрия.

**Ключевые слова:** остеоартрит, цветовое Т2-картирование хряща, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, гиалуронат натрия, хондропротективное действие.

## The Effect of Various Multi-Drug Regimens on Clinical Manifestations of Osteoarthritis of the Knee and Parameters of T2 Mapping of the Knee Cartilage

V. I. Mazurov, E. A. Trofimov, A. S. Trofimova

I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg



**Study Objective:** To evaluate the effects of various groups of medications on the clinical course of osteoarthritis of the knee and develop a treatment decision tree based on clinical and X-ray findings.

**Study Design:** This was a single-center comparative randomized prospective study.

**Materials and Methods:** One hundred and twenty-two patients, aged 30 to 70, with unilateral radiographic grade I or II osteoarthritis of the knee were examined. The study subjects were divided into four groups. Group I patients (n = 30) received oral chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS). Group II patients (n = 31) received oral CS and GS in combination with oral strontium ranelate. Group III patients (n = 30) received oral CS and GS in combination with oral diacerein. Group IV patients (n = 31) received oral CS and GS in combination with intraarticular administration of sodium hyaluronate.

All participants in this experiment were examined three times: Before treatment and at six and twelve months of treatment. They underwent magnetic resonance imaging (MRI) with color mapping of the knee cartilage and measurement of T2 relaxation time. The patients assessed pain intensity and the course of their disease on a 100-mm visual analogue scale. Joint function was assessed by the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

**Study Results:** In all groups, changes from the baseline WOMAC score at months 6 and 12 were statistically significant, as were the differences between the six- and twelve-month values ( $p < 0.05$  for all comparisons). T2 relaxation time at month 12 was also significantly higher than at baseline in all treatment groups ( $p < 0.05$  for all comparisons). Oral supplementation of CS and GS combined with intraarticular administration of sodium hyaluronate, however, achieved the most significant clinical improvement as assessed by questionnaire data, as well as slowing the progression of cartilage degeneration.

**Conclusion:** This study showed that the early stages of osteoarthritis are marked not only by bone marrow edema (osteitis) but also by a loss of collagen, proteoglycan, and water content as reflected by altered T2 relaxation time, an important marker detected by T2 mapping. A combination of oral CS and GS coupled with intraarticular administration of sodium hyaluronate was the most effective approach.

**Keywords:** osteoarthritis, T2 cartilage color mapping, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, sodium hyaluronate, chondroprotective effect.

Мазуров Вадим Иванович — академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: maz.nwgtmu@yandex.ru  
Трофимов Евгений Александрович — к. м. н., доцент кафедры терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: Evgeniy.trofimov@szgtmu.ru  
Трофимова Анна Сергеевна — врач-ревматолог, ассистент кафедры терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: bukatsel\_anna@mail.ru

На протяжении многих лет остеоартрит (ОА) остается одной из наиболее актуальных тем в современной ревматологии. Это заболевание развивается в результате сложного комплекса дегенеративных процессов хрящевой ткани и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением [1].

В клинической практике ведение пациентов с гонартрозом может сопровождаться определенными трудностями, поскольку на ранних стадиях заболевания основные патологические изменения связаны с биохимической перестройкой хрящевой ткани и процессами ремоделирования субхондральной кости, следовательно, они лишены характерных клинико-рентгенологических особенностей. На этом этапе необходимо применение современных диагностических методов, включая МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани [2, 3].

Как известно, монотерапия раннего ОА коленного сустава недостаточно эффективна, и такой путь может привести к быстрому прогрессированию болезни, усугублению хондродегенерации и снижению качества жизни больных, поэтому необходим поиск более действенных схем и методов лечения [4]. В клинической практике один из таких подходов заключается в назначении комбинированной медикаментозной терапии, обеспечивающей подавление клинической активности заболевания и замедление процессов хондродегенерации [5].

**Цель исследования:** изучение влияния разных групп лекарственных препаратов на клиническое течение гонартроза, а также разработка алгоритма выбора тактики лечения в зависимости от клинико-лучевых проявлений данного заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели на базе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург) в период 2014–2016 гг. были обследованы 122 пациента с односторонним гонартрозом I и II рентгенологической стадии в возрасте 30–70 лет, ранее не получавшие терапию средствами из группы медленнодействующих препаратов для лечения ОА (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Все больные были рандомизированы на четыре группы, сопоставимые по возрасту, ИМТ и клинико-лучевым проявлениям заболевания:

- 1-я (n = 30; средний возраст —  $51,87 \pm 13,31$  года) — комбинированная терапия: прием внутрь хондроитина сульфата (ХС) по 500 мг 2 р/сут и глюкозамина сульфата (ГС) по 750 мг 2 р/сут;
- 2-я (n = 31; средний возраст —  $48,06 \pm 10,07$  года) — комбинированная терапия: прием внутрь ХС по 500 мг 2 р/сут и ГС по 750 мг 2 р/сут в сочетании с приемом внутрь стронция ранелата в дозе 2 г в сутки;
- 3-я (n = 30; средний возраст —  $49,57 \pm 13,74$  года) — комбинированная терапия: прием внутрь ХС по 500 мг 2 р/сут и ГС по 750 мг 2 р/сут в сочетании с приемом внутрь диацереина в дозе 50 мг 2 р/сут;
- 4-я (n = 31; средний возраст —  $46,68 \pm 13,63$  года) — комбинированная терапия: прием внутрь ХС по 500 мг 2 р/сут и ГС по 750 мг 2 р/сут в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия по 20 мг/2,0 мл (молекулярная масса — 500–730 кДа) двумя курсами по 4 инъекции: препарат вводили раз в 7 дней, через 6 месяцев курс повторяли.

При выраженном болевом синдроме пациентам всех групп назначали НПВП по требованию. Среди обследованных преобладали женщины (60%).

Диагноз ОА устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (Altman R., 1986) [4].

Рентгенологическую стадию ОА оценивали по классификации Келлгрена — Лоуренса (Kellgren J. H., 1957) [4]. На момент рандомизации I рентгенологическая стадия установлена у 79 (64,75%) человек, II стадия — у 43 (35,25%).

Все участники эксперимента обследованы трижды: до, через 6 и 12 месяцев лечения. Обследование включало общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования. Для изучения характерных лучевых изменений на ранних стадиях ОА коленного сустава, включающих синовит, остеит и остеофиты, а также более глубокого изучения процессов хондродегенерации проводили МРТ с цветовым картированием хрящевой ткани коленного сустава и вычислением времени T2-релаксации (рис. 1) [2, 3].

Пациенты оценивали степень выраженности болевого синдрома и хода заболевания по 100-миллиметровой ВАШ, а функциональную активность суставов определяли по индексу Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

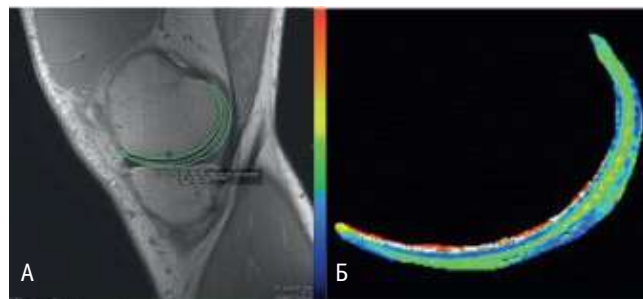
При анализе данных в 1-й группе пациентов выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение интенсивности боли по ВАШ уже к 6-му месяцу лечения; положительная динамика сохранялась в течение всего периода наблюдения. К концу исследования показатель ВАШ хода заболевания значимо не изменился по сравнению с исходным ( $p > 0,05$ ). Индекс WOMAC в группе получавших ХС и ГС статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизился уже к 6-му месяцу, данный результат сохранялся и к концу исследования ( $p < 0,05$ ).

При МРТ коленного сустава у больных ОА исходно и через 12 месяцев оценивали динамику выраженности синовита, остеита и развития остеофитов. До лечения у 36,67% пациентов 1-й группы выявлены остеофиты, у 46,67% — синовит, а у 53,33% — остеит. В ходе наблюдения к 12-му месяцу в этой группе количество больных с остеофитами статистически значимо ( $p = 0,043$ ) выросло (до 53,33%), с синовитом — уменьшилось, но незначимо ( $p = 0,423$ ). Регресс числа больных с остеитом также был статистически незначимым, к концу наблюдения их количество составило 40%.

При анализе в динамике влияния терапии ХС и ГС на структурное состояние хрящевой ткани установлено статистически значимое увеличение времени T2-релаксации к концу наблюдения: с  $33,40 \pm 6,26$  мс (исходно) до  $41,23 \pm 6,01$  мс ( $p < 0,05$ ).

Во 2-й группе пациентов, принимавших ХС и ГС в сочетании со стронция ранелатом, к 6-му месяцу исследования изменение показателей ВАШ боли и хода заболевания оказалось незначимым ( $p > 0,05$ ), но по индексу WOMAC улучшение было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). К этому периоду наблю-

Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма. А — сагиттальный срез коленного сустава и выбор бедренно-большеберцового сегмента хряща для цветового T2-картирования; Б — цветовая карта выбранного сегмента хряща; преобладают зоны с нормальным (синий цвет) или незначительным (зеленый цвет) увеличением времени T2. Зоны увеличения времени ответа T2-сигнала от хряща (красный цвет) свидетельствуют о процессах хондродегенерации



дения у больных, принимавших ХС и ГС совместно со стронция ранелатом, индекс WOMAC был выше, чем в других группах ( $p < 0,05$  для отличия от каждой из трех других групп).

К 12-му месяцу лечения у пациентов 2-й группы отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) нарастание индекса ВАШ боли по сравнению с 6-м месяцем наблюдения, но отличие от исходного значения было незначимым ( $p > 0,05$ ). Показатель ВАШ хода заболевания к 12-му месяцу во 2-й группе вырос и был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше исходного. Уменьшение индекса WOMAC продолжилось к концу наблюдения ( $p < 0,05$ ), но его значение оставалось значимо больше, чем в других группах ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, к концу наблюдения у пациентов, получавших комбинацию ХС и ГС в сочетании с приемом внутрь стронция ранелата, клинико-лабораторное улучшение определялось лишь по снижению индекса WOMAC. Остальные показатели либо сохранялись на прежнем уровне, либо имели тенденцию к увеличению.

Согласно данным МРТ, у 51,61% больных 2-й группы исходно диагностирован остеофитоз, у 38,71% — синовит, у 51,61% — остеоит. При оценке выраженности остеоита, синовита и остеофитов через 12 месяцев по всем показателям положительная динамика не выявлена. Так, к 12-му месяцу число больных с остеофитами возросло на 38,71% ( $p = 0,004$ ). До конца 12-го месяца количество пациентов с синовитом в этой группе осталось неизменным, а количество больных с остеоитом увеличилось незначительно (до 54,84%,  $p = 0,789$ ).

Динамику структурного состояния хрящевой ткани во 2-й группе оценивали путем измерения времени T2-релаксации. Исходно этот параметр составил  $32,73 \pm 5,91$  мс, а к 12-му месяцу время T2 увеличилось до  $45,27 \pm 5,50$  мс ( $p < 0,05$ ).

Комбинированное лечение пациентов, получавших ХС и ГС в сочетании с приемом внутрь диациреина, к середине исследования сопровождалось выраженным уменьшением ВАШ боли и хода заболевания, а также индекса WOMAC (для всех случаев  $p < 0,05$ ). К 12-му месяцу наблюдения ВАШ боли и индекс WOMAC продолжили уменьшаться и были статистически значимо меньше исходных параметров ( $p < 0,05$ ). После 6-го месяца наблюдения показатель ВАШ хода заболевания в данной группе больных стал нарастать, но в сравнении с исходными параметрами к 12-му месяцу лечения изменение этого индекса оказалось незначимым ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в группе пациентов, получавших терапию ХС и ГС в сочетании с диациреином, продемонстрировано более выраженное клиническое улучшение в сравнении с группами принимавших ХС и ГС, а также ХС и ГС совместно со стронция ранелатом. Это улучшение проявлялось как на 6-м месяце наблюдения, так и к концу исследования. Кроме того, терапия ХС и ГС в комбинации с диациреином положительно влияла и на лабораторные параметры (СОЭ и СРБ), что не выявлено в первых двух группах.

До начала исследования синовит коленного сустава отмечен у 40% пациентов 3-й группы, остеоит зарегистрирован у 56,67%, а остеофиты по данным МРТ — у 50,0%. К 12-му месяцу регресс числа участников с синовитом в этой группе был незначимым ( $p = 0,346$ ), так же как и уменьшение числа больных с остеоитом ( $p = 0,126$ ). Количество случаев остеофитов прогрессивно нарастало и составило 76,67%, что статистически значимо больше исходного ( $p = 0,011$ ).

Как и в остальных группах, в группе принимавших ХС и ГС в сочетании с диациреином продемонстрировано увеличение времени T2-релаксации по результатам цветового картирования хрящевой ткани к концу 12-го месяца наблюдения. Так, исходно время T2 составляло  $34,63 \pm 5,89$  мс и было значимо меньше конечного ( $40,48 \pm 5,49$  мс,  $p < 0,05$ ).

В 4-й группе, участники которой получали комбинированную медикаментозную терапию ХС и ГС в сочетании с внутри-

суставным введением гиалуроната натрия, на 6-м месяце наблюдения, так же как и у больных 3-й группы, зафиксировано статистически значимое снижение значений ВАШ боли, хода заболевания и индекса WOMAC в сравнении с исходными (для всех показателей  $p < 0,05$ ). В дальнейшем уровень ВАШ боли в 4-й группе стабилизировался и значимо не менялся по сравнению с 6-м месяцем лечения. После 6-го месяца терапии показатель ВАШ хода заболевания у больных 4-й группы стал значимо нарастать ( $p < 0,05$ ), к 12-му месяцу терапии тоже значимо отличался от исходного ( $p < 0,05$ ). Индекс WOMAC в этой группе, как у остальных пациентов, к 12-му месяцу продолжил статистически значимо уменьшаться ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Лучевые характеристики ОА коленного сустава в группе ХС и ГС в сочетании с гиалуронатом натрия в ходе исследования оценивали согласно результатам МРТ. Так, исходно синовит зарегистрирован у 45,16%, а к концу 12-го месяца терапии — лишь у 16,13% пациентов, что следует считать значимым результатом ( $p = 0,027$ ). Остеофиты до начала лечения диагностированы у 38,71% участников этой группы, а к концу 12-го месяца число больных с такими изменениями возросло до 68,03%, но увеличение было незначимым в сравнении с исходным ( $p = 0,067$ ). В других группах количество пациентов с остеофитами к 12-му месяцу наблюдения увеличилось статистически значимо по сравнению с исходным. Кроме того, в 4-й группе выявлена положительная динамика — регресс количества случаев остеоита (с 38,71% до 22,58%), но изменение оказалось незначимыми ( $p = 0,138$ ).

Как и во всех остальных группах, время T2-релаксации при цветовом картировании хрящевой ткани в 4-й группе к концу наблюдения статистически значимо возросло:  $37,27 \pm 5,84$  мс против  $33,32 \pm 6,25$  мс исходно ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанные подходы к оценке состояния хряща коленного сустава с применением МРТ с цветовым T2-картированием позволяют верифицировать самые ранние стадии ОА и про-

Рис. 2. Динамика индекса Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) в группах исследования исходно, через 6 и 12 месяцев лечения.

Примечание: во всех группах отличия показателей через 6 и 12 месяцев терапии от исходного и различия между значениями через 6 и 12 месяцев наблюдения были статистически значимыми (для всех случаев  $p < 0,05$ )

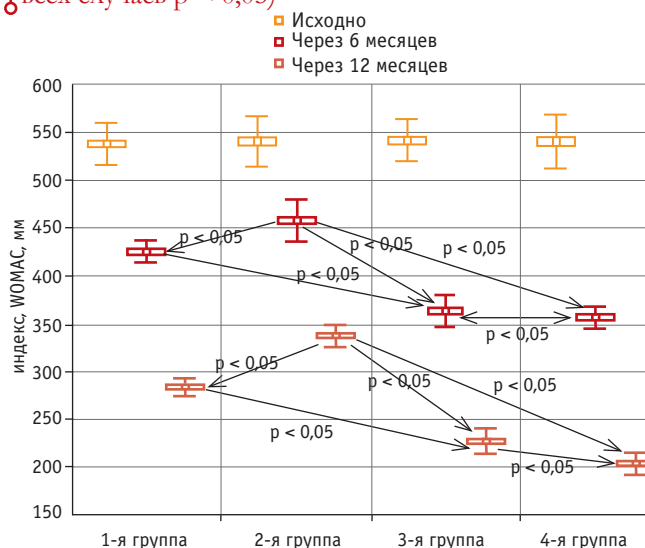
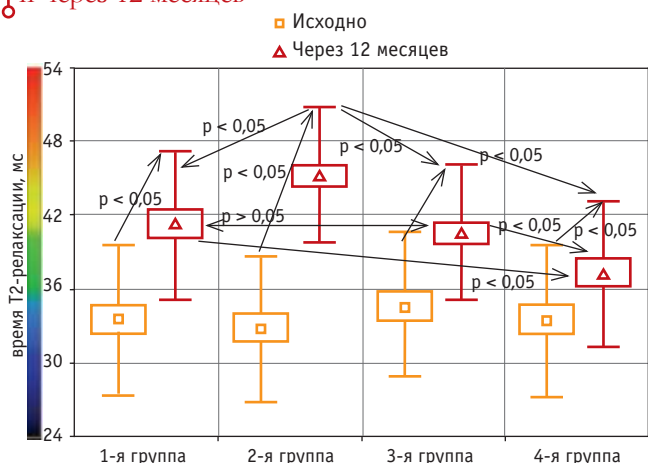




Рис. 3. Динамика изменения времени T2-релаксации в группах исследования исходно и через 12 месяцев



водить количественную диагностику состояния его матрикса на биохимическом уровне, а также оценивать степень гидрофильности ткани и анизотропию распределения коллагена [6]. В проведенном нами исследовании продемонстрирована высокая информативность данной методики в рамках изучения хондропротективного действия лекарственных препаратов, а также контроля лечения, особенно на начальных стадиях ОА. В дальнейшем МРТ с цветовым T2-картированием хряща может быть включена в алгоритм диагностики данной патологии.

Сложность эффективной терапии ОА связана с хроническим и неуклонно прогрессирующим течением заболевания, подчас без каких-либо видимых предрасполагающих факторов [4, 5]. Лечение должно быть направлено на профилактику и предупреждение серьезных структурных изменений в тканях сустава [7]. Решение этой задачи требует комплексной и длительной, практически постоянной терапии с включением медикаментозных методов, воздействующих на различные звенья патогенеза ОА. При планировании рациональной тера-

пии следует обращать особое внимание на комбинирование различных методов медикаментозной поддержки [6, 8].

Как установлено при сравнении влияния различных комбинаций лекарственных средств на лучевые показатели ОА коленного сустава, включающие динамику развития остеофитов, течения синовита и остеита, а также структурные изменения, определяемые путем измерения времени T2-релаксации при цветовом картировании хряща, ни одна группа препаратов не останавливает хондрогенеративный процесс, но лечение может существенно замедлять его.

Несмотря на возможности патогенетического действия стронция ранелата при ОА (модификацию метаболизма субхондральной кости, костеобразование и антирезорбтивный эффект), в нашем исследовании не показано формирование хрящевого матрикса. Вероятно, этот феномен связан с недостаточной продолжительностью терапии (12 месяцев).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование с применением МРТ с методикой цветового T2-картирования хряща для верификации в динамике структурных изменений хряща коленного сустава на ранних стадиях остеоартрита. Установлено, что особое значение на этом этапе заболевания играет не только отек костного мозга (остеит), но и уменьшение числа связей коллагено-протеогликанового комплекса и молекул воды, отражаемое таким важным параметром, как изменение времени релаксации T2-сигнала, что и выявляют с помощью методики T2-картирования.

К 6-му месяцу лечения наибольший клинико-лабораторный эффект отмечен при терапии традиционными препаратами для приема внутрь хондроитина сульфатом (ХС) и глюкозамина сульфатом (ГС) в сочетании с приемом внутрь диацереина или внутрисуставным введением гиалуроната натрия. При более длительном лечении (в течение 12 месяцев) ранних стадий остеоартрита коленного сустава комбинация ХС и ГС в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия обеспечивала не только лучший клинико-лабораторный эффект, но и замедление процессов хондрогенерации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В. И., Трофимова А. С., Трофимов Е. А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. *Вестн. СЗГМУ им. И. И. Мечникова*. 2016; 2(8): 116–24. [Mazurov V. I., Trofimova A. S., Trofimov E. A. Faktory riska i nekotoryye aspekty patogeneza osteoartrita. *Vestn. SZGMU im. I. I. Mechnikova*. 2016; 2(8): 116–24. (in Russian)]
2. Трофимова А. С., Кахели М. А., Трофимов Е. А. Лучевая диагностика остеоартроза. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; 7(3): 25–32. [Trofimova A. S., Kakheli M. A., Trofimov E. A. Luchevaya diagnostika osteoartritoza. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2016; 7(3): 25–32. (in Russian)]
3. Трофимова Т. Н., Мищенко А. В., Минько Б. А., Амосов В. И., Лукина О. В., Сперанская А. А. и др.; Трофимова Т. Н., ред. *Современные стандарты анализа лучевых изображений*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр; 2017. 300 с. [Trofimova T. N., Mishchenko A. V., Min'ko B. A., Amosov V. I., Lukina O. V., Speranskaya A. A. i dr.; Trofimova T. N., red. *Sovremennyye standarty analiza luchevykh izobrazheniy*. SPb.: Baltiiskii meditsinskii obrazovatel'nyi tsentr; 2017. 300 s. (in Russian)]
4. Лула А. М., Трофимова А. С., Трофимов Е. А. *Остеоартрит*. СПб.: Изд-во СЗГМУ; 2017. 48 с. [Lula A. M., Trofimova A. S., Trofimov E. A. *Osteoartrit*. SPb.: Izd-vo SZGMU; 2017. 48 s. (in Russian)]
5. Мазуров В. И., Лесняк О. М., Трофимов Е. А. и др. *Ревматология. Фармакотерапия без ошибок*. М.: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov V. I., Lesnyak O. M., Trofimov E. A. i dr. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok*. M.: E-noto; 2017. 528 s. (in Russian)]

6. Денисов Л. Н., Цветкова Е. С., Голубев Г. Ш., Бугрова О. В., Дыдыкина Е. С., Дубиков А. И. и др. *Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеоартрита (ESCEO) применен в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту*. *Науч.-практ. ревматология*. 2016; (54)6: 641–53. [Denisov L. N., Tsvetkova E. S., Golubev G. Sh., Bugrova O. V., Dydykina E. S., Dubikov A. I. i dr. *Algoritm lecheniya osteoartrita kolennogo sustava Evropeiskogo obshchestva po klinicheskim i ekonomicheskim aspektam osteoporozo i osteoartrita (ESCEO) primenim v Rossiiskoi klinicheskoi praktike: sovmetnoe zaklyuchenie vedushchikh rossiiskikh spetsialistov i ekspertov ESCEO po osteoartritu*. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2016; (54)6: 641–53. (in Russian)]
7. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J. P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F. et al. *An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)*. *Semin. Arthritis Rheum*. 2014; 44(3): 253–63.
8. Аникин С. Г., Алексеева Л. И. *Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов*. *Науч.-практ. ревматология*. 2013; 4(51): 439–45. [Anikin S. G., Alekseeva L. I. *Primenenie preparatov gialuronovoi kisloty pri osteoartrtoze kolennykh sustavov*. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2013; 4(51): 439–45. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Мазуров В. И., Трофимов Е. А., Трофимова А. С. Влияние различных комбинированных медикаментозных методов лечения на клинические проявления онартроза и показатели T2-картирования хряща // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 53–56.

Citation format for this article:

Mazurov V. I., Trofimov E. A., Trofimova A. S. The Effect of Various Multi-Drug Regimens on Clinical Manifestations of Osteoarthritis of the Knee and Parameters of T2 Mapping of the Knee Cartilage. *Doctor.Ru*. 2017. 10(139): 53–56.

# Применение аллопуринола при подагре

О. В. Желябина, М. Н. Чикина, М. С. Елисеев

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, г. Москва

**Цель обзора:** анализ основных принципов терапии и возможных ошибок при назначении аллопуринола пациентам с подагрой, обсуждение возможностей применения аллопуринола при асимптоматической гиперурикемии, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Основные положения.** Достижение и поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) в течение всей жизни у пациентов с подагрой — основная задача врача, курирующего больного. Причиной недостижения целевого содержания МК нередко становится прием недостаточных доз аллопуринола

**Заключение.** Помимо сведений о прямом урат-снижающем действии, накапливаются данные о других позитивных результатах длительного применения ингибиторов ксантиноксидазы, в частности аллопуринола.

**Ключевые слова:** подагра, мочевая кислота, урат-снижающая терапия, аллопуринол, гиперурикемия.

## Allopurinol for Treating Gout

O. V. Zhelyabina, M. N. Chikina, M. S. Eliseev

V. A. Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow

**Objective of the Review:** To analyze the main principles of treatment with allopurinol and possible errors in administering this medication to gout patients, and to discuss how allopurinol could be used in patients with asymptomatic hyperuricemia, chronic kidney disease, or cardiovascular disorders.

**Key Points:** For doctors managing gout patients, the main objective is to achieve target uric acid (UA) levels and maintain them lifelong. Underdosing of allopurinol is a common reason for failure to achieve target UA levels.

**Conclusion:** In addition to reports of the direct uric-acid-lowering effect of xanthine oxidase inhibitors, there is increasing evidence that these medications, especially allopurinol, have other positive effects when used long-term.

**Keywords:** gout, uric acid, uric-acid-lowering therapy, allopurinol, hyperuricemia.

По современным данным, единственной причиной подагры признана стойкая гиперурикемия, обусловленная факторами внешней среды и/или генетическими особенностями и приводящая к отложению в тканях кристаллов моноурата натрия, индуцирующих воспаление [1]. Сегодня научно доказана и патогенетически обоснована целесообразность урат-снижающей терапии подагры, направленной на предотвращение образования кристаллов уратов и стимуляцию растворения уже сформированных [2]. Подтверждена прямая корреляция сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) у пациентов с подагрой с частотой приступов артрита и обратная — с продолжительностью межприступного периода. Следовательно, чем ниже концентрация МК в сыворотке крови, тем реже больные подагрой обращаются за медицинской помощью в связи с обострениями, и длительный прием препаратов, снижающих содержание МК в крови, способен многократно уменьшить вероятность приступа артрита [3].

Основная цель лечения — стойкое снижение сывороточного уровня МК до значений, при которых возможность образования кристаллов уратов сведена к минимуму. Для всех без исключения пациентов с подагрой целевой признается концентрация МК < 360 мкмоль/л (6 мг/дл). При образовании тофусов (вне зависимости от локализации), подагрической артропатии или частых приступах артрита целевым следует считать содержание МК в сыворотке крови < 300 мкмоль/л (5 мг/дл) для обеспечения максимальной скорости рассасывания сформированных депозитов. Эту концентрацию МК необходимо поддерживать в

течение всей жизни пациента. Данный алгоритм одобрен рекомендациями Американской коллегии ревматологов, Европейской антиревматической лиги и Ассоциации ревматологов России [3–5].

В качестве препаратов первой линии урат-снижающей терапии традиционно используют ингибиторы ксантиноксидазы, что отражено во всех клинических рекомендациях. В РФ зарегистрированы два из трех препаратов, одобренных для применения у пациентов с подагрой: аллопуринол и фебуксостат (третий, топироксостат, сегодня доступен только в Японии).

Аллопуринол впервые синтезирован в 1956 г. Р. К. Робинсом (1926–1992), исследовавшим противоопухолевые агенты. Поскольку препарат тормозит распад (катаболизм) тиопуринового препарата меркаптопурина, исследователи пытались определить, может ли он повысить эффективность лечения острой лимфобластной лейкемии посредством усиления действия меркаптопурина. Положительный результат получен не был, вероятность развития нежелательных эффектов меркаптопурина существенно увеличивалась, и вскоре, принимая во внимание теоретические предпосылки и накопленные данные клинических исследований о благоприятном влиянии на уратный обмен у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, ученые инициировали тестирование аллопуринола для лечения подагры. Спустя некоторое время препарат был зарегистрирован для лечения подагры, и с 1966 г. началась его постепенная экспансия на фармацевтическом рынке [6].

Елисеев Максим Сергеевич — к. м. н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: elictax@rambler.ru

Желябина Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: olga-sheliabina@mail.ru

Чикина Мария Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: Maria.sorokvasha@yandex.ru



Аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы, по химическому строению — пиразолопиримидин и аналог гипоксантина. Механизм урат-снижающего эффекта этого соединения обусловлен уменьшением окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Это первый лекарственный препарат, официально зарегистрированный для лечения подагры. Благодаря доказанной эффективности, доступности и низкой стоимости аллопуринол на протяжении полувека служит средством первой линии урат-снижающей терапии.

В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, также ингибирующий ксантиноксидазу, хотя и в меньшей степени. В неизменном виде выводится менее трети аллопуринола (20% — с калом, 10% — путем почечной экскреции), остальное экскретируется почками в виде оксипуринола. Начальная доза препарата составляет 50–100 мг в сутки, предусмотрено ее последующее медленное (каждые 2–4 недели) титрование до достижения целевого уровня МК [7–9]. Максимально допустимая суточная доза аллопуринола — 900 мг (в США — 800 мг) [9, 10]. Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 ч) эффективное ингибирование ксантиноксидазы поддерживается в течение 24 ч, и всю суточную дозу препарата можно принимать одновременно.

Аллопуринол по сей день является наиболее распространенным урат-снижающим препаратом. Однако, несмотря на «излечимость» подагры, ее терапия обычно субоптимальна: целевой уровень МК при приеме аллопуринола достигается не всегда. Среди возможных причин — низкая приверженность к терапии, использование недостаточной дозы препарата и неэффективность максимально допустимой дозы [11].

Существуют четыре потенциальных механизма частичной устойчивости к аллопуринолу: снижение конверсии аллопуринола в оксипуринол, повышенная почечная экскреция оксипуринола; аномалии в структуре ксантиноксидазы и/или функции, снижающие эффективность оксипуринола, и/или лекарственные взаимодействия. Однако определить причину резистентности не представляется возможным, как и использовать методы ее терапевтической коррекции.

При гиперчувствительности возможны назначение других препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, и десенсибилизация к аллопуринолу. Исследование A. G. Fam и соавт. [12] подтверждает долгосрочную эффективность и безопасность медленной пероральной десенситизации к аллопуринолу у пациентов с макулопапулезными поражениями, особенно у больных подагрой, лечение которых с помощью урикозуриков или других препаратов, снижающих уровень МК, невозможно. Существует вероятность рецидива зудящих кожных высыпаний как во время десенситизации, так и после нее, но большинство этих кожных реакций можно купировать путем временной отмены аллопуринола и коррекции его дозы [12].

Низкая приверженность к терапии почти всегда связана с несогласованной работой врача и пациента: без разъяснения необходимости достижения целевого уровня МК и пожизненной урат-снижающей терапии больные зачастую самостоятельно прекращают прием препарата. Кроме того, лечащие врачи не всегда назначают превентивную противовоспалительную терапию, направленную на снижение риска приступа острого артрита в течение первых недель и месяцев приема урат-снижающих препаратов. Частота приступов артрита при этом увеличивается независимо от типа урат-

снижающей терапии (аллопуринол, фебуксостат, пробенецид, пеглотиказа) вследствие быстрых изменений сывороточного уровня МК [13, 14].

Сложности назначения профилактической противоспалительной терапии (колхицин в суточной дозе 0,5–1,0 мг или НПВП в низких дозах примерно в течение 6 месяцев) связаны с незавершенными исследованиями и недостаточным количеством строго обоснованных рекомендаций. В исследовании M. A. Becker с участием 762 пациентов с подагрой с концентрацией МК в сыворотке крови более 480 мкмоль/л при начале лечения и титровании доз средств урат-снижающей терапии отмечена меньшая частота приступов артрита при приеме аллопуринола, чем фебуксостата [15]. Результаты наблюдения за 612 больными подагрой в течение года, опубликованные B. W. Soburn и соавт. в 2017 г., продемонстрировали улучшение приверженности к урат-снижающей терапии и, соответственно, достижение целевых уровней МК у большего количества пациентов при использовании аллопуринола в минимальных стартовых дозах с их последующей эскалацией [16].

Несмотря на достаточно хорошо изученные и описанные эффекты аллопуринола, в частности возможность достижения нормоурикемии, влияние на редукцию тофусов и частоту приступов артрита, причиной недостижения целевого содержания МК нередко становится прием недостаточных доз препарата. По литературным данным, достижение целевой концентрации МК возможно даже при приеме аллопуринола в низких дозах (40% случаев, согласно результатам последних метаанализов), его эффективность существенно превышает плацебо.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» проведено открытое проспективное исследование среди 20 больных хронической тофусной подагрой, одной из целей которого было снижение уровня МК до целевого путем титрования дозы аллопуринола. С помощью указанного алгоритма удалось достичь целевой концентрации МК у подавляющего большинства участников ( $n = 17$ ; 85%). Доза препарата при этом варьировала: 600 мг — 8 больных, 500 мг — 1, 400 мг — 6, 300 мг — 2 пациента. На момент завершения исследования концентрация МК в сыворотке крови 12 из 20 больных была < 300 мкмоль/л.

Важным результатом данного исследования следует считать достижение большинством больных целевого уровня МК при применении аллопуринола в дозе 300 мг в сутки и выше. Пациенты хорошо переносили препарат. Зафиксированные побочные эффекты развивались при приеме аллопуринола в низких дозах и имели обратное развитие (полностью исчезали) после его отмены. У 3 пациентов удалось добиться целевой концентрации МК с помощью низких доз аллопуринола ( $\leq 300$  мг/сут). Медиана дозы у больных, продолжавших принимать препарат к моменту завершения исследования, составила 400 (300; 600) мг/сут. Содержание МК в сыворотке крови этих пациентов снизилось в среднем на 39,65% ( $s \pm 496,2 \pm 98,1$  мкмоль/л на момент начала приема препарата до  $299,46 \pm 64,2$  мкмоль/л через 120 дней исследования) [3, 17, 18].

Помимо прямого урат-снижающего действия при терапии подагры и, как следствие, предотвращения приступов артрита, возможного при стойком поддержании сывороточного уровня МК ниже целевого, накапливаются данные о других позитивных результатах длительного применения ингибиторов ксантиноксидазы, в частности аллопуринола.

В нескольких исследованиях получены сведения о положительном действии аллопуринола на сердечно-сосудистую систему. Предположив связь приема аллопуринола с улучшением исходов сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей с АГ, R. L. MacIsaac и соавт. включили в исследование 2032 пациента, получавших аллопуринол, и столько же больных, не принимавших этот препарат. Согласно результатам, прием аллопуринола ассоциирован со статистически значимо меньшим риском инсульта (ОР = 0,50, 95%-ный ДИ: 0,32–0,80) и других сердечно-сосудистых катастроф (ОР = 0,61, 95%-ный ДИ: 0,43–0,87). При этом у пациентов, получавших лечение высокими дозами аллопуринола (более 300 мг/сут; n = 1052), снижение риска инсульта (ОР = 0,58, 95%-ный ДИ: 0,36–0,94) и других сердечно-сосудистых катастроф (ОР = 0,65; 95%-ный ДИ: 0,46–0,93) более заметно, чем у принимавших препарат в дозах 300 мг/сут и менее (n = 980). Таким образом, использование аллопуринола, особенно в более высоких дозах, связано с более низкой вероятностью инсульта и сердечно-сосудистых катастроф у пожилых людей с АГ [19].

Артериальная жесткость, повышенная у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), служит мощным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По литературным данным, применение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола способствует улучшению эндотелиальной функции и уменьшению гипертрофии ЛЖ. У больных с ХБП использование аллопуринола независимо связано с более низкой артериальной жесткостью и, возможно, с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [20].

Как принято считать, при почечной недостаточности повышается риск синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу. Следовательно, согласно клиническим рекомендациям, целесообразно ограничить стартовую дозу, со временем постепенно увеличивая ее до достижения стабильного целевого уровня МК в крови. Рекомендации декларируют снижение получаемой дозы аллопуринола в соответствии с клиренсом креатинина у пациентов с почечной недостаточностью. Однако результаты недавних исследований поставили под сомнение роль этих руководящих принципов, предполагая возможность реакции гиперчувствительности даже при приеме низких доз аллопуринола. Таким образом, рекомендации способствуют недооценке опасности гиперурикемии — ключевой терапевтической мишени при подагре [21, 22].

Основная причина опасности приема аллопуринола в высоких дозах даже при незначительном снижении функции почек — относительно частое развитие тяжелых аллергических реакций, прежде всего синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдрома — drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу обычно возникает в первые 8 недель терапии, а факторы риска, помимо носительства гаплотипа HLA-B\*5801, включают более высокие стартовые дозы, совместный прием тиазидных диуретиков и ХБП, что служит основанием для расчета максимально допустимой дозы препарата в зависимости от показателей почечной функции и необходимости титрования дозы.

Исследование J. Yun и соавт. устанавливает важную синергическую роль концентрации лекарственного средства и аллеля HLA-B\*5801 в аллопуринол- или оксипуринол-специфичных ответах Т-клеток. Несмотря на преобладающую догму о независимости от дозы побочных лекарственных реакций типа В, гиперчувствительность к аллопуринолу в основном обусловлена специфичным для оксипуринола

Т-клеточным ответом дозозависимым образом, особенно в присутствии аллеля HLA-B\*5801 [23–25]. С другой стороны, по данным последнего рандомизированного исследования, дальнейшее титрование дозы аллопуринола сверх лимитированной в соответствии с уровнем креатинина не приводит к увеличению риска нежелательных явлений, а вероятность достижения целевого уровня МК в крови возрастает до 69%.

Согласно результатам 24-месячного исследования безопасности и эффективности эскалации дозы аллопуринола при его долгосрочном приеме для достижения целевой концентрации сывороточного урата, выполненного L. K. Stamp и соавт., большинство больных подагрой с хроническими заболеваниями почек хорошо переносят высокие дозы аллопуринола (выше 300 мг/сут), достигают целевого уровня МК и поддерживают его. Пациенты с почечной недостаточностью также добиваются целевого содержания МК в сыворотке крови без возникновения нежелательных эффектов [26].

По некоторым данным, риск развития синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу в большей степени зависит от его стартовой дозы и не ассоциирован с превышением суточной дозы, рассчитанной в зависимости от сывороточного уровня креатинина [27]. Тем не менее высокие дозы препарата при сниженной функции почек в настоящее время не рекомендованы, учитывая высокую летальность при развитии синдрома гиперчувствительности (более 25%). Для пациентов с тяжелым течением подагры и стойкой гиперурикемией следует рассматривать эскалацию дозы аллопуринола выше установленной клиническими рекомендациями с тщательной оценкой преимуществ и рисков терапии. Кроме того, безусловно, необходима дальнейшая работа для уточнения безопасности и эффективности повышения дозы аллопуринола, особенно у больных с почечной недостаточностью [7, 8].

Гиперурикемия и подагра часто встречаются у пациентов на диализе, однако информации об эффективности уратснижающей терапии в этой популяции недостаточно. В Великобритании изучали влияние терапии аллопуринолом в когорте пациентов на гемодиализе. Это исследование позволяет предположить целесообразность применения аллопуринола в дозе 300 мг в сутки для больных на диализе с целью значительного снижения содержания МК, так как низкие дозы вряд ли существенно повлияют на концентрацию уратов [28].

Первоначально у пациентов с подагрой при ХБП предлагали отменять аллопуринол и/или ограничить повышение его дозы 300 мг/сут. Согласно последним данным, в частности исследования S. Golmohammadi и соавт., аллопуринол может замедлить прогрессирование ХПБ в 3-й стадии [29].

Весьма интересны результаты некоторых сравнительных работ, позволяющие наглядно оценить не только эффективность новых препаратов, но и возможность аллопуринола, как правило, выступающего в подобных исследованиях в качестве препарата сравнения. Так, по данным некоторых исследователей, четверть пациентов, принимавших аллопуринол даже в относительно низкой дозе (300 мг/сут), смогли достичь стойкого сывороточного уровня МК < 360 мкмоль/л (указанному критерию соответствовали три последних определения). У 50% участников эксперимента в группе аллопуринола зарегистрировано уменьшение подкожных тофусов [30]. Идентичные результаты получены в исследовании H. Schumacher и соавт. [31]. При этом L. I. Faugue и соавт.

отмечают, что некоторые преимущества фебуксостата пердаллопуринолом, например большая вероятность достижения целевого уровня МК, нивелировались более высокой его стоимостью [32].

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается тенденция к постепенному расширению показаний к лекарственной терапии подагры. Исходя из рекомендаций, урат-снижающая терапия показана не только пациентам с тяжелой тофусной подагрой и хроническими артритами, но и всем больным подагрой с рецидивами приступов артрита. Иными словами, медикаментозное лечение предусмотрено, если концентрация МК в сыворотке крови пациента не снижается до целевого уровня без применения лекарственных препаратов и вслед за первым в жизни приступом острого артрита возникают рецидивы, причем достаточно всего одного повторного приступа в течение года, не обязательно непрерывная череда обострений.

Алгоритм урат-снижающей терапии для пациентов с подтвержденным диагнозом подагры четко описан. Однако вопрос о медикаментозном уменьшении уровня МК у пациентов с бессимптомной гиперурикемией остается спорным. Таким больным показаны лечение коморбидных заболеваний, коррекция пищевого рациона и образа жизни. Пациентов со стойкой бессимптомной гиперурикемией необходимо наблюдать и обследовать, поскольку воспа-

ление, обусловленное отложением кристаллов моноурата натрия, может выявляться в интактном суставе задолго до развития клинической картины (привычным считается, что диагноз подагры может быть предположен лишь в случае развития у пациента приступа острого артрита) [33].

Несколько поисковых работ позволили обнаружить тофусы или феномен двойного контура при УЗИ суставов у 29–42% пациентов (в среднем 36%) с бессимптомной гиперурикемией (концентрация МК в сыворотке крови выше 7 мг/дл) [34]. Более того, по данным G. J. Puig и соавт., диагностировавшим уратные депозиты (тофусы) при УЗИ у 12 (52,2%) из 23 мужчин с бессимптомной гиперурикемией, в 8 случаях (47%) в местах локализации тофусов обнаруживали и ультразвуковые признаки воспаления (васкуляризацию) [35]. Дальнейшие исследования целесообразности урат-снижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии как нельзя более актуальны.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние два десятилетия стали переломными в изучении подагры: появилось несколько современных препаратов, продолжаются исследования новых лекарственных форм. Однако аллопуринол остается «золотым стандартом» лечения подагры, использование его эффектов все больше совершенствуется.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В. А., Барскова В. Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Науч.-практ. ревматология*. 2004; 1: 5–7. [Nasonova V. A., Barskova V. G. Rannie diagnostika i lechenie podagry — nauchno obosnovannoe trebovanie uluchsheniya trudovogo i zhiznennogo prognoza bol'nykh. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2004; 1: 5–7. (in Russian)]
2. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004; 51(3): 321–5.
3. Елисеев М. С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Рус. мед. журн.* 2015; 23(7): 410–4. [Eliseev M. S. Algoritm diagnostiki i lecheniya podagry. *Rus. med. zhurn.* 2015; 23(7): 410–4. (in Russian)]
4. Doherty M., Jansen T. L., Nuki G., Pascual E., Perez-Ruiz F., Punzi L. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71(11): 1765–70.
5. Eminaga F., La-Crette J., Jones A., Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: a systematic literature review. *Rheumatol. Int.* 2016; 36(12): 1747–52.
6. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58(1): 87–114.
7. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(1): 29–42.
8. Елисеев М. С. Подагра. В кн.: *Ревматология. Клинические российские рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 253–64. [Eliseev M. S. Podagra. V kn.: *Revmatologiya. Klinicheskie rossijskie rekomendatsii*. М.: GEOTAR-Media; 2017: 253–64. (in Russian)]
9. Khanna D., Fitzgerald J., Khanna P., Bae S., Singh M. K., Neogi T. et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012; 64(10): 1431–46.
10. Jordan K. M., Cameron J. S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al. *British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(8): 1372–4.
11. Stamp L., Merriman T., Barclay M., Singh J. A., Roberts R. L., Wright D. F. et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44(2): 170–4.
12. Fam A. G., Dunne S. M., Iazzetta J., Paton T. W. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reaction. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(1): 231–8.
13. Sarawate C. A., Patel P. A., Schumacher H. R., Yang W., Brewer K. K., Bakst A. W. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J. Clin. Rheumatol.* 2006; 12(2): 61–5.
14. Borstad G. C., Bryant L. R., Abel M. P., Scroggie D. A., Harris M. D., Alloway J. A. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31(12): 2429–32.
15. Becker M. A., Schumacher H. Jr., Wortmann R. L., MacDonald P. A., Eustace D., Palo W. A. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(23): 2450–61.
16. Coburn B. W., Bendlin K. A., Sayles H., Meza J., Russell C. L., Mikuls T. R. Allopurinol medication adherence as a mediator of optimal outcomes in gout management. *J. Clin. Rheumatol.* 2017; 23(6): 317–23.
17. Елисеев М. С., Желябина О. В., Мукагова М. В., Насонов Е. Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Соврем. ревматология*. 2015; 9(2): 16–22. [Eliseev M. S., Zhelyabina O. V., Mukagova M. V., Nasonov E. L. Klinicheskiy opyt primeneniya blokatora interleikina 1β kanakinumaba u bol'nykh khronicheskoi tofusnoi podagroi: kupirovanie artrita i profilaktika obostrenii pri naznachenii allopurinola. *Sovrem. revmatologiya*. 2015; 9(2): 16–22. (in Russian)]
18. Елисеев М. С., Желябина О. В., Барскова В. Г., Насонов Е. Л. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. *Науч.-практ. ревматология*. 2014; 52(1): 99–101. [Eliseev M. S., Zhelyabina O. V., Barskova V. G., Nasonov E. L. Opyt primeneniya ingibitora

- interleikina 1 $\beta$  kanakinumaba u bol'nogo s khronicheskoi tofusnoi podagroï. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2014; 52(1): 99–101. (in Russian)]
19. MacIsaac R. L., Salatzki J., Higgins P., Walters M. R., Padmanabhan S., Dominiczak A. F. et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(3): 535–40.
  20. Ng K. P., Stringer S. J., Jesky M. D., Yadav P., Athwal R., Dutton M. et al. Allopurinol is an independent determinant of improved arterial stiffness in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91961.
  21. Dalbeth N., Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Semin. Dial.* 2007; 20(5): 391–5.
  22. Golmohammadi S., Almasi A., Manouchehri M., Omrani H. R., Zandkarimi M. R. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iran J. Kidney Dis*. 2017; 11(4): 286–93.
  23. Yun J., Mattsson J., Schnyder K., Fontana S., Largiadèr C. R., Pichler W. J. et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43(11): 1246–55.
  24. Ryu H., Song R., Kim H., Kim J. H., Lee E. Y., Lee Y. J. et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53(2): 211–6.
  25. Stamp L. K., Day R. O., Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat. Rev. Rheum.* 2016; 12(4): 235–42.
  26. Stamp L. K., Chapman P. T., Barclay M., Horne A., Frampton C., Tan P. et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann. Rheum. Dis*. 2017; pii: annrheumdis-2017-211873
  27. Stamp L., Taylor W., Jones P., Dockerty J. L., Drake J., Frampton C. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2529–36.
  28. Rutherford E., Stewart G., Houston J. G., Jardine A. G., Mark P. B., Struthers A. D. An open-label dose-finding study of allopurinol to target defined reduction in urate levels in hemodialysis patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2017; [Epub ahead of print].
  29. Golmohammadi S., Almasi A., Manouchehri M., Omrani H. R., Zandkarimi M. R. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iran J. Kidney Dis*. 2017; 11(4): 286–93.
  30. Becker M., Schumacher H. Jr., Wortmann R., MacDonald P. A., Palo W. A., Eustace D. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3): 916–23.
  31. Schumacher H., Becker M., Wortmann R., MacDonald P. A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(11): 1540–8.
  32. Faruque L. I., Ehteshami-Afshar A., Wiebe N., Tjosvold L., Homik J., Tonelli M. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013; 43(3): 367–75.
  33. Dalbeth N., Bardin T., Doherty M., Lioté F., Richette P., Saag K. G. et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13(9): 561–8.
  34. Chowalloor P. V., Keen H. I. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72(5): 638–45.
  35. Puig J. G., de Miguel E., Castillo M. C., Rocha A. L., Martínez M. A., Torres R. J. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008; 27(6): 592–5. ■

Библиографическая ссылка:

Желябина О. В., Чикина М. Н., Елисеев М. С. Применение аллопуринола при подагре // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 57–62.

Citation format for this article:

Zhelyabina O. V., Chikina M. N., Eliseev M. S. Allopurinol for Treating Gout. *Doctor.Ru*. 2017. 10(139): 57–62.



# Успех спасения жизни пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях — в эффективном взаимодействии медицинских учреждений со смежными структурами

А. Г. Кузьмин<sup>1</sup>, А. В. Носов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Вологодский государственный университет

<sup>2</sup> Территориальный центр медицины катастроф Вологодской области, г. Вологда

**Цель исследования:** анализ взаимодействия различных служб (МЧС, ГИБДД, медицинских учреждений) при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) и региональных особенностей распространения ДТП с медико-санитарными последствиями в Вологодской области, изучение исходов ДТП в Вологодской области в 2011–2016 гг. и сравнение их с таковыми до создания травматологического центра 1-го уровня.

**Материалы и методы.** Сравнение полученных результатов проводилось с помощью параметрических и непараметрических критериев. Величины выборочных долей и среднее значение сравнивались с использованием двустороннего t-критерия. Различия вариационных рядов оценивали по критериям Стьюдента, Фишера и Вилкоксона. Различия в характере распределения исследуемых признаков определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Во всех случаях сравнения параметров нулевая гипотеза отвергалась на уровне вероятности менее 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Проведен анализ результатов лечения пострадавших в ДТП, которые поступили в нейрохирургическое и травматологическое отделения БУЗ ВО «Вологодская областная больница № 1» в 2004–2011 гг. В среднем за весь период исследования в нейрохирургическом отделении получили лечение  $81,8 \pm 5,5$  пациентов, которые провели там  $1504,6 \pm 91,1$  койко-дня. При этом количество умерших составило в среднем  $5,4 \pm 1,2$ , средний койко-день —  $17,3 \pm 0,6$ . Уровень летальности за период наблюдения снизился довольно значительно — с 6,9% в 2004 г. до 2,4% в 2011 г. (т. е. в 2,9 раза).

**Заключение.** Успех в спасении человеческих жизней и снижении и летальности, инвалидизации при ДТП заключается во взаимодействии всех служб-ликвидаторов на месте происшествия и эффективном оказании специализированной медицинской помощи в травматологических центрах и иных отделениях многопрофильных медучреждений.

**Ключевые слова:** дорожно-транспортный травматизм, эффективное взаимодействие со смежными структурами, ликвидаторы последствий дорожно-транспортных происшествий.

## The Dependence of Successful Life-Saving Interventions after Traffic Accidents on Effective Cooperation between Medical Institutions and Related Agencies

A. G. Kuzmin<sup>1</sup>, A. V. Nosov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vologda State University

<sup>2</sup> Vologda Territorial Disaster Relief Center, Vologda

**Study Objective:** To analyze the interaction between various agencies (Russian Ministry of Civil Defense, Emergencies and Disaster Relief, State Road Traffic Safety Inspectorate; and medical services) after road accidents; to analyze regional statistics on road accidents involving casualties in Vologda Region; and to study the outcomes of road accidents in Vologda Region in 2011-2016 and compare them with data collected before the opening of a level 1 trauma center.

**Materials and Methods:** The study data were compared using parametric and non-parametric tests. Sample rates and means were compared using a two-tailed t-test. Student, Fisher, and Wilcoxon criteria were used to assess the difference between ordered samples. The Pearson  $\chi^2$  test was used to detect differences in the distribution of the parameters under study. In all comparisons, the null hypothesis was rejected at a significance level of less than 5% ( $p < 0.05$ ).

**Study Results:** Treatment outcome data were analyzed for people injured in road accidents and taken to the Neurosurgery or Trauma Departments of Vologda Regional Hospital No.1, a government-funded healthcare institution of Vologda Region, in 2004-2011. The mean annual number of patients treated in the Neurosurgery Department during the study period was  $81.8 \pm 5.5$ , and the mean annual number of days these patients were hospitalized was  $1,504.6 \pm 91.1$ . The mean annual death rate was  $5.4 \pm 1.2$ , and the mean number of days hospitalized was  $17.3 \pm 0.6$ . The death rate significantly decreased during the study period, from 6.9% in 2004 to 2.4% in 2011, i.e., by a factor of 2.9.

**Conclusion:** People injured in road accidents can be saved and rates of deaths and disability in this population reduced, if all agencies involved cooperate on the scene, and trauma centers and other departments at multidisciplinary facilities provided effective specialized medical care.

**Keywords:** road traffic injuries, effective cooperation with related agencies, responders to traffic accidents.

Безопасность дорожного движения остается одной из важнейших социально-экономических и демографических проблем Российской Федерации. Дорожно-транспортный травматизм приводит к инвалидизации людей трудоспособного возраста. Гибнут и становятся инвалидами

дети. Одним из основных направлений деятельности территориального центра медицины катастроф Вологодской области (ТЦМК ВО), успешно функционирующего в составе БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница» (ВОКБ), является проведение организационно-методических мероприятий

Кузьмин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биомедицинской техники ФГБОУ ВО ВолГУ. 160000, г. Вологда, ул. Ленина, д.15. E-mail: bmt@mh.vstu.edu.ru

Носов Александр Владимирович — директор Территориального центра медицины катастроф Вологодской области БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница». 160000, г. Вологда, ул. Лечебная, д. 17. E-mail: doktornosov@mail.ru



в области здравоохранения субъекта РФ по снижению управляемой смертности и травматизма при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП). Не менее важно эффективное взаимодействие со смежными структурами — ликвидаторами последствий ДТП на территории субъекта РФ (ГИБДД, МЧС, Комитетом гражданской защиты и социальной безопасности области, Управлением дорог «Холмогоры» и др.).

Эта деятельность актуализирована целым рядом регламентирующих документов, основные из которых:

- Федеральная целевая программа «Повышение безопасности дорожного движения в 2013–2020 годах», утвержденная постановлением Правительства РФ от 03.10.2013 г. № 864;
- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2009 г. № 18 «Об утверждении статистического инструментария по учету пострадавших в ДТП»;
- Соглашение от 16.07.2009 г. № 174 «О взаимодействии ГУ МЧС, УВД и Департамента здравоохранения при ликвидации последствий ДТП на территории области»;
- Приказы Департамента здравоохранения Вологодской области от 03.02.2009 г. № 78 «Об упорядочении ведения учета пострадавших в ДТП и порядке предоставления извещений»; от 25.02.2009 г. № 146 «Об упорядочении ведения учета пострадавших в ДТП и порядке предоставления извещений»; от 18.09.2009 г. № 871-а «О мониторинге результатов ликвидации последствий ДТП и порядке предоставления информации»; от 25.04.2013 г. № 470 «Об обеспечении оперативного реагирования системы оповещения службы медицины катастроф на чрезвычайные ситуации (ЧС)»;
- Указание Департамента здравоохранения области от 19.01.2011 г. № 2/81 «Об усилении контроля за регистрацией травм, полученных жителями области в ДТП по вине водителей городского общественного транспорта»;

- Приказы главного врача БУЗ ВО ВОКБ от 22.01.2011 г. № 11 «О мерах дополнительного учета ДТП по вине водителей общественного транспорта» и от 05.08.2013 г. «О дополнительных мерах по представлению информации и отчетной документации о ЧС, связанных с ДТП».

**Цель настоящего исследования:** анализ взаимодействия различных служб (МЧС, ГИБДД, медицинских учреждений) при ДТП и региональных особенностей распространения ДТП с медико-санитарными последствиями в Вологодской области, изучение исходов ДТП в Вологодской области в 2011–2016 гг. и сравнение их с таковыми до создания травматологического центра 1-го уровня.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнение полученных результатов проводилось с помощью параметрических и непараметрических критериев. Величины выборочных долей и среднее значение сравнивались с использованием двухстороннего t-критерия. Различия вариационных рядов оценивали по критериям Стьюдента, Фишера и Вилкоксона. Различия в характере распределения исследуемых признаков определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Во всех случаях сравнения параметров нулевая гипотеза отвергалась на уровне вероятности менее 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведен анализ результатов лечения пострадавших в ДТП, которые поступили в нейрохирургическое и травматологическое отделения БУЗ ВО «Вологодская областная больница г. № 1» (ВОБ № 1) в 2004–2011 гг. (табл. 1, 2). По нашим данным, полученным в соавторстве с С. Г. Зуевым, в среднем за весь период исследования в нейрохирургическом отделении ВОБ № 1 получили лечение 81,8 ± 5,5 пациентов, которые провели там 1504,6 ± 91,1 койко-дня [1].

Таблица 1

### Основные показатели качества лечения пострадавших в ДТП в нейрохирургическом отделении БУЗ ВО «Вологодская областная больница № 1» в 2004–2011 гг.

Годы	Количество больных	Летальность, n (%)	Проведено койко-дней	Средний койко-день	Среднегодовое количество коек
2004	72	5 (6,9)	1253	16,3	3,7
2005	83	5 (6,0)	1658	18,8	4,9
2006	99	5 (5,1)	1737	16,7	5,1
2007	65	5 (7,7)	1268	18,9	3,7
2008	90	10 (11,1)	1607	16,1	4,7
2009	95	3 (3,2)	1365	14,3	3,9
2010	99	4 (4,1)	1256	12,6	3,6
2011	84	2 (2,4)	1200	14,3	3,4

Таблица 2

### Основные показатели качества лечения пострадавших в ДТП в травматологическом отделении БУЗ ВО «Вологодская областная больница № 1» в 2004–2011 гг.

Годы	Количество больных	Летальность, n (%)	Проведено койко-дней	Средний койко-день	Среднегодовое количество коек
2004	106	3 (2,8)	2301	21,7	6,8
2005	96	2 (2,1)	2037	21,2	6,0
2006	118	2 (1,7)	2784	23,6	8,2
2007	94	1 (1,1)	1832	19,5	5,4
2008	83	1 (1,2)	1766	21,3	5,2
2009	81	1 (1,3)	1684	20,8	5,1
2010	84	0	1881	22,4	5,3
2011	87	0	1749	20,1	6,1



При этом количество умерших составило в среднем  $5,4 \pm 1,2$  за пятилетний период наблюдения, средний койко-день —  $17,3 \pm 0,6$ . Уровень летальности снизился довольно значительно — с 6,9% в 2004 г. до 2,4% в 2011 г. (т. е. в 2,9 раза).

Из таблицы 2 следует, что за 2004–2011 гг. в травматологическом отделении ВОБ № 1 получили лечение в среднем  $99,4 \pm 5,3$  пациентов, проведенные в больнице  $2164 \pm 158,9$  койко-дня. При этом среднее число умерших составило по отделению  $1,8 \pm 0,3$ , а средний койко-день —  $21,5 \pm 0,6$  [1].

Актуальность нашей работы продиктована и ситуацией на автодорогах Вологодской области по числу ДТП с медико-санитарными последствиями, числу пострадавших, погибших в 2011–2016 гг. (табл. 3).

Отметим, что в 2012 г. на территории субъекта произошел определенный скачок количества ДТП с медико-санитарными последствиями (на 140), связанный прежде всего с реформированием системы МВД РФ, когда на автодорогах резко сократилось число инспекторов ДПС ГИБДД. Соответственно, возросло количество пострадавших при ДТП (на 173 человека) [2].

В 2013 г. общее число ДТП снизилось на 165, общее число пострадавших — на 178, погибших — на 10, погибших детей — на 4. Однако отмечен значительный рост общего количества пострадавших среди детей (на 131), который был обусловлен и ЧС, произошедшей на территории области 28 марта 2013 г., когда в результате ДТП на 112 км трассы А-114 «Вологда — Новая Ладога» пострадали 34 человека, из них 25 детей; 6 человек погибли. Такой настораживающий показатель потребовал усиления профилактических

мероприятий среди детей и подростков, направленных на улучшение соблюдения ими правил дорожного движения, с привлечением средств массовой информации.

В 2014 г. сотрудники ТЦМК ВО подготовили и провели крупные межведомственные тактико-специальные учения по ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, связанной с ДТП на федеральной автодороге, в которой пострадали 25 детей.

Отработаны не только вопросы оповещения о ЧС и взаимодействия на месте ДТП с заинтересованными смежными структурами и службами (ГИБДД, МЧС, аварийно-спасательной службой области, Управлением дорог «Холмогоры», районной администрацией), но и действия структурных подразделений ведущих областных медицинских учреждений — ВОБ № 1 и Областной детской больницы — в условиях массового поступления пострадавших, большинство из которых — дети.

Итогом проведенных мероприятий можно считать значительное снижение числа в 2015 г. ДТП с медико-санитарными последствиями (на 510), пострадавших (на 595 человек), пострадавших детей (на 20), погибших (на 58). В 2016 г. тенденция к уменьшению количества пострадавших при ДТП сохранилась, несмотря на увеличение общего числа ДТП с медико-санитарными последствиями на 81.

Приведенные данные не только свидетельствуют об особой актуальности учений и тренировок по межведомственному взаимодействию при ДТП, но и указывают на необходимость постоянной работы в данном направлении всех заинтересованных служб — ликвидаторов последствий ДТП в рамках эффективного оповещения, статистического обмена, проведения учений и тренировок на территории области. Кроме того, во исполнение поручения заместителя председателя Правительства РФ О. Ю. Голодец от 07.10.2014 г. № ОГ-П12-7547 межведомственные учения по ликвидации последствий ЧС, связанных с ДТП, проводятся в Вологодской области ежеквартально.

Установлено эффективное взаимодействие со специалистами Единой дежурно-диспетчерской службы, Центра управления кризисными ситуациями ГУ МЧС России по Вологодской области. Отработана схема взаимодействия служб, задействованных в ликвидации последствий ЧС (рис.) [3].

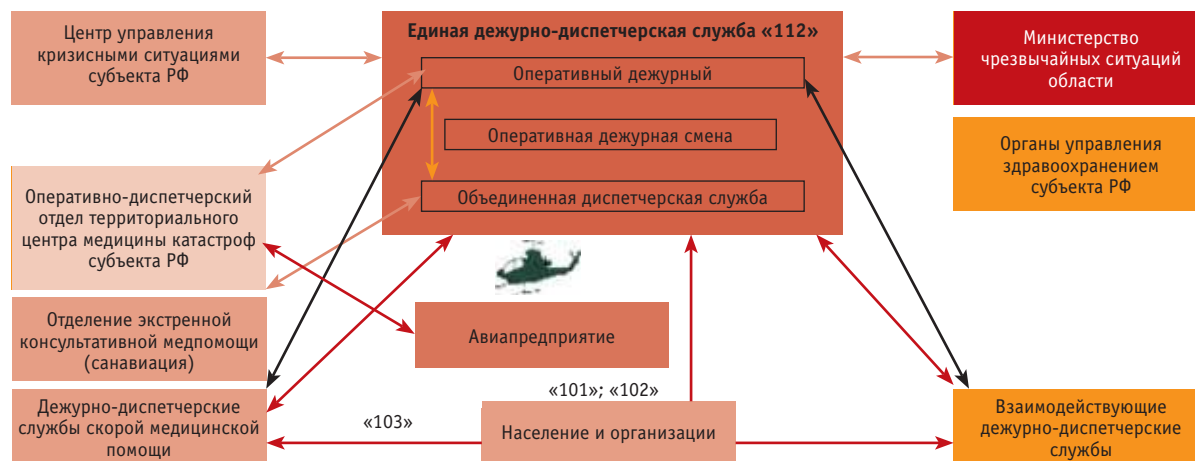
Через оперативно-диспетчерский отдел и директора ТЦМК ВО в круглосуточном режиме организовано оповещение руководства здравоохранения, главного врача БУЗ ВО ВОКБ о ЧС и социально значимых происшествиях. Кроме того, доклады о ДТП, социально значимых происшествиях, оказанной медицинской помощи и маршрутизации пациентов директор

Таблица 3

**Количество ДТП с медико-санитарными последствиями, пострадавших и погибших в Вологодской области в 2011–2016 гг.**

Годы	ДТП с медико-санитарными последствиями	Пострадавшие (число среди них детей)	Погибшие (число среди них детей)
2011	2849	3667 (461)	217 (14)
2012	2989	3840 (398)	206 (10)
2013	2824	3662 (529)	196 (6)
2014	2622	3344 (369)	187 (8)
2015	2112	2749 (349)	129 (10)
2016	2193	2732 (403)	130 (10)

Рис. Принципиальная схема информационного взаимодействия органов управления и служб при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций в Вологодской области с предполагаемым использованием вертолетной авиации



ТЦМК ВО ежедневно представляет главному врачу Областной клинической больницы.

С целью повышения оперативного реагирования на ЧС службы медицины катастроф области специалистами ТЦМК ВО разработан Приказ начальника Департамента здравоохранения области от 25.04.2013 г. № 470 «Об обеспечении оперативного реагирования системы оповещения Службы медицины катастроф на ЧС», регламентирующий предоставление доклада о случаях ДТП с медико-санитарными последствиями и ЧС в оперативно-диспетчерский отдел ТЦМК в течение 5 минут с момента получения информации.

В случае необходимости, исходя из медицинских показаний и в соответствии с действующим порядком, для оказания экстренной консультативной медпомощи пострадавшим, в том числе при ДТП, привлекаются санитарно-авиационные бригады специализированной медицинской помощи отделения экстренной консультативной медпомощи БУЗ ВО ВОКБ, которые при ЧС разного рода поступают в оперативное подчинение ТЦМК ВО.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.08.2013 г. № 734 «Об утверждении положения о Всероссийской службе медицины катастроф» одна из основных ее задач — «обучение водителей, сотрудников специализированных служб — ликвидаторов ЧС, иных граждан оказанию первой помощи, ... при ДТП».

В рамках Федеральной целевой программы «Повышение безопасности дорожного движения в 2006–2012 гг.» с 2011 г. на базе ТЦМК ВО открыт и успешно функционирует учебно-методический центр по обучению приемам первой помощи пострадавшим при ДТП.

С целью эффективного взаимодействия со службами, участвующими в ликвидации последствий ЧС, на базе учебно-методического центра ТЦМК ВО с 2011 г. обучены 1425 человек, из них 616 сотрудников ГИБДД, 465 спасателей МЧС, 167 сотрудников МВД области, 177 гражданских лиц (табл. 4) [4].

При этом следует учитывать, что на каждое ДТП с медико-санитарными последствиями, кроме СМП прибывают сотрудники специализированных служб (ГИБДД, МЧС, аварийно-спасательных формирований области). Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», именно на них возложено оказание первой помощи, извлечение пострадавших, в том числе заблокированных, из транспортных средств. От действий спасателей зависит соблюдение «Бриллиантовых минут», то есть промежуток времени (обычно равного 5–10 минут), когда можно успеть спасти человека от гибели прямо здесь и сейчас с наибольшим сохранением жизненных функций мозга; и «Золотого часа», при котором оказанная помощь будет наиболее эффективна и предотвратит наиболее тяжелые последствия травмы. Таким образом, можно утверждать, что в снижении числа погибших

на автодорогах области с 217 в 2011 г. до 130 в 2016 г. (на 40,1%) важную роль сыграли и успешно проведенные именно сотрудниками смежных служб-ликвидаторов, мероприятия по оказанию первой помощи медицинского характера.

Знаковым событием среди мероприятий по снижению смертности при ДТП стало открытие в 2011 г. на базе БУЗ ВО ВОКБ травматологического центра 1-го уровня. Благодаря оправданной маршрутизации пострадавших в результате ДТП в травматологический центр и качественному оказанию специализированной медицинской помощи на его базе достигнуто снижение смертности на госпитальном этапе.

Основной задачей травматологического центра является спасение жизни пострадавшего с тяжелой сочетанной или изолированной шокогенной травмой. Главное условие достижения цели — как можно более раннее начало оказания медицинской помощи. Однако уместен и другой постулат: «правильный диагноз — правильное лечение». В том случае, когда при поступлении пострадавшего врачи после коллегиального осмотра определяют возможность использования дополнительных методов диагностики, на первый план выходит обследование с помощью спирального компьютерного томографа. В настоящее время сложно переоценить эффективность данного метода: при минимальных затратах времени — максимум необходимой диагностической информации.

Исследование позволяет определить:

- тяжесть черепно-мозговой травмы, наличие позвоночно-спинальных повреждений;
- травму грудной клетки (гемопневоторакс, пневомедиастинум, гемоперикард);
- повреждения брюшной полости, сопровождающиеся гемоперитонеумом;
- переломы костей таза с забрюшинными гематомами, усугубляющими тяжесть травматического шока.

Полученные данные помогают оперативно выбрать лечебную тактику в отношении пострадавшего. Угрожающими состояниями являются повреждения, сопровождающиеся внутренним кровотечением. Несомненно, важную роль играют эндоскопические методы диагностики и лечения пострадавших с тяжелым травматическим шоком и нестабильной гемодинамикой, когда выполнение КТ, УЗИ невозможно. В подобном случае пациент доставляется в протившоковую операционную, и диагностические лапаро- и торакоскопия переходят в лечебные протившоковые мероприятия. Установление посредством лапароскопии диагноза повреждения паренхиматозного органа с последующим переходом к лапаротомии занимает значительно меньше времени, чем использование ультразвуковой диагностики для установления ургентной патологии. Безусловно, ультразвуковая диагностика имеет большое значение при лечении пациентов с сочетанной травмой, однако ценность метода определяется в отсро-

Таблица 4

**Количество обученных в учебно-методическом центре территориального центра медицины катастроф Вологодской области за 2011–2016 гг.**

Категории	Количество обученных первой помощи пострадавшим в ДТП					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Спасатели-пожарные	–	–	78	233	71	14
Спасатели	–	–	–	–	66	3
Сотрудники ГИБДД МВД	167	306	–	–	65	78
Другие категории сотрудников МВД (ППС, участковые, вневедомственная охрана и др.)	–	–	151	–	14	2
Гражданские лица	–	2	26	17	23	109
Всего (человек/циклов)	167/14	308/37	255/34	250/39	239/37	206/35

Нозологическая структура травм у пациентов, n (%)

Годы	Всего больных	Летальность	Сочетанная травма	Изолированная скелетная травма	Изолированная нейротравма	Хирургические больные	Другие
2011	217	11 (5,1)	44 (20,3)	65 (29,9)	47 (21,7)	24 (11,1)	37 (17,0)
2012	237	7 (2,9)	85 (35,9)	56 (23,6)	37 (15,6)	31 (13,1)	28 (11,8)
2013	238	14 (5,9)	87 (36,5)	48 (20,2)	30 (12,6)	33 (13,9)	40 (16,8)
2014	285	13 (4,6)	68 (23,9)	90 (31,6)	32 (11,2)	35 (12,3)	60 (21,0)
2015	300	8 (2,7)	94 (31,3)	80 (26,7)	27 (9,0)	42 (14,0)	57 (19,0)
Всего	1277	53 (4,2)	378 (29,6)	339 (26,6)	173 (13,5)	165 (12,9)	222 (17,4)

ченном периоде при оценке динамики развития гидроторакса, гидроперитонеума, забрюшинных гематом, сосудистого тромбоза. Метод актуален при обследовании пациента на месте, когда транспортировка его затруднена или невозможна в силу тяжести травмы или нахождения пациента на аппарате ИВЛ.

В нозологической структуре травм у пациентов отделения анестезиологии и реанимации травматологического центра чаще всего преобладали сочетанные травмы, далее шли изолированные шокогенные скелетные травмы, изолированные нейротравмы и травмы хирургического профиля (закрытая и открытая травма брюшной полости, грудной клетки, термическая травма) (табл. 5).

Наши данные показывают сопоставимость нагрузки на оборудование количеству пролеченных больных. Необходимо отметить, что средний койко-день пациентов реанимационного отделения за исследуемый период составил 5,19, а летальность среди пациентов с сочетанной травмой — в среднем 4,8%. Досуточная летальность в 100% случаев имела место среди пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Причиной неблагоприятного исхода у пациентов в период до 30 суток в 65% случаев стала тяжелая черепно-мозговая травма, как изолированная, так и в структуре сочетанной травмы. В общей сложности число пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, госпитализированных в отделение реанимации, составило 355 за исследуемый период.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все направлено на спасение жизни и здоровья пациентов — и существующая система оповещения здравоохранения

и смежников; и круглосуточно функционирующие бригады санитарной авиации; и открытие на базе БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница» травматологического центра 1-го уровня, позволяющего в кратчайшие сроки провести технологически сложные обследования и оказать качественную специализированную медицинскую помощь пострадавшим; и постоянные учения и тренировки сотрудников учреждений здравоохранения и смежных служб-ликвидаторов последствий дорожно-транспортных происшествий (ДТП). Только система высокоэффективного взаимодействия позволяет оказать качественную медицинскую помощь с соблюдением «Золотого часа», «Бриллиантовых минут» и в итоге спасти жизни пострадавших при ДТП на территории субъекта РФ [5].

Перспективным направлением совершенствования специализированной медицинской помощи при ДТП являются определение и строгое соблюдение единой тактики лечебно-диагностических мероприятий на этапах оказания помощи лицам с тяжелой сочетанной травмой, клинически обоснованное расширение показаний для более ранней транспортировки таких больных из районных больниц в травматологические центры многопрофильных лечебных учреждений.

Необходимы определенная реорганизация сложившейся системы этапного обеспечения пострадавших в ДТП, эффективное взаимодействие различных звеньев здравоохранения и дорожно-патрульной службы, а также повышение квалификации специалистов и совершенствование материально-технического оснащения бригад СМП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зуев С. Г., Кузьмин А. Г., Савин Я. А. Структура госпитальной летальности при шокогенной травме. Скорая медицинская помощь — 2013: Сб. тез. Всероссийской научно-практической конференции. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2013: 68–9. [Zuev S. G., Kuz'min A. G., Savin Ya. A. Struktura gospi'tal'noi letal'nosti pri shokogennoi travme. Skoraya meditsinskaya pomoshch' — 2013: Sb. tez. Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. SPb.: Izd-vo SPbGMU; 2013: 68–9. (in Russian)]
2. Кузьмин А. Г., Зуев С. Г., Кочнев А. В. Лечебно-диагностические аспекты оказания помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях. Сб. материалов Всероссийской научно-практической конференции, 19–20 октября 2009 г. М.; 2009: 51–2. [Kuz'min A. G., Zuev S. G., Kochnev A. V. Lechebno-diagnosticheskie aspekty okazaniya pomoshchi posttravadshim v dorozhno-transportnykh proisshestviyakh. Sb. materialov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, 19–20 oktyabrya 2009 g. M.; 2009: 51–2. (in Russian)]
3. Кузьмин А. Г. Обоснование организации оказания специализированной медицинской помощи лицам, пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в крупной области СЗФО (на

- примере Вологодской области): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.: 2014: 44. [Kuz'min A. G. Obosnovanie organizatsii okazaniya spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi litsam, posttravadshim v dorozhno-transportnykh proisshestviyakh v krupnoi oblasti SZFO (na primere Vologodskoi oblasti): Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. SPb.: 2014: 44. (in Russian)]
4. Кузьмин А. Г., Носов А. В. Учебно-методический центр по обучению приема оказания первой помощи в составе территориального центра медицины катастроф: организационно-правовые аспекты создания и эффективного функционирования. Медицина катастроф. 2014; 1(85): 38–40. [Kuz'min A. G., Nosov A. V. Uchebno-metodicheskii tsentr po obucheniyu priema okazaniya pervoi pomoshchi v sostave territorial'nogo tsentra meditsiny katastrof: organizatsionno-pravovye aspekty sozdaniya i effektivnogo funktsionirovaniya. Meditsina katastrof. 2014; 1(85): 38–40. (in Russian)]
  5. Кузьмин А. Г. Дорожно-транспортный травматизм — национальная проблема России: монография. Саарбрюкен (Германия): Lambert Academic Publishing; 2014. 79 с. [Kuz'min A. G. Dorozhno-transportnyi travmatizm — natsional'naya problema Rossii: monografiya. Saarbrücken (Germany): Lambert Academic Publishing; 2014. 79 c. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Кузьмин А. Г., Носов А. В. Успех спасения жизни пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях — в эффективном взаимодействии медицинских учреждений со смежными структурами // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 63–67.

Citation format for this article:

Kuzmin A. G., Nosov A. V. The Dependence of Successful Life-Saving Interventions after Traffic Accidents on Effective Cooperation between Medical Institutions and Related Agencies. Doctor.Ru. 2017. 10(139): 63–67.



## ШКОЛА ПО ОЖИРЕНИЮ

### Итоги региональных научно-практических семинаров проекта «Школа по ожирению» в Санкт-Петербурге и Воронеже

30 сентября 2017 г. в Санкт-Петербурге и 14 октября 2017 г. в Воронеже состоялись региональные научно-практические семинары «Ожирение как междисциплинарная проблема для терапевтов, кардиологов, эндокринологов». «Школа по ожирению» — это проект для практикующих терапевтов, кардиологов, эндокринологов, диabetологов и диетологов, направленный на последипломное образование врачей.

Целью семинаров являлось создание максимально удобной площадки для обмена опытом практикующих специалистов, для дискуссий и последипломного образования врачей посредством научных лекций с ориентированием на междисциплинарный подход.

Организаторами мероприятий выступили:

- Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»;
- ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»;
- Общероссийская общественная организация «Антигипертензивная лига»;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»;
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»;
- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова».

Более 230 делегатов из Санкт-Петербурга и 300 делегатов из Воронежа посетили мероприятия проекта.

В рамках семинаров были организованы выставки фармацевтических компаний, представители которых могли ознакомить врачей со своими новейшими раз-



Делегаты знакомятся с новыми разработками фармацевтических компаний



Делегаты получили Свидетельства НМО МЗ РФ

работками. Среди них официальные партнеры семинара — компании AstraZeneca, Gedeon Richter, Abbott Laboratories.

Традиционно мероприятия проекта проходят при информационной поддержке научно-практического медицинского рецензируемого журнала «Доктор.Ру», который в этом году отмечает свой 15-летний юбилей.

По окончании семинаров участники получили Свидетельства Координационного совета НМО с отметкой количества 6 полученных кредитных единиц.

Научная программа семинаров включала следующие темы:

- эпидемиология, клиническое значение, патогенез и диагностика ожирения;
- немедикаментозное лечение ожирения;
- медикаментозное лечение ожирения;
- АГ и гиперлипидемии при ожирении;
- нарушения углеводного и пуринового обмена при ожирении;
- борьба с ожирением как стратегия снижения темпов роста заболеваемости СД;
- оптимизация лечения АГ у больных ожирением;
- ожирение и рак молочной железы, окно терапевтических возможностей для менопаузальной гормональной терапии.

Благодарим всех за участие и проявленный интерес к мероприятию!

Надеемся увидеть вас снова — уже открыта онлайн-регистрация на следующий семинар проекта «Школа по ожирению» ([www.adipositas.ru](http://www.adipositas.ru)). ■

Руководитель проекта С. В. Недогада



Оргкомитет проекта «Школа по ожирению»  
conf@rusmg.ru

