

## КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

### Авторы номера

Козловская И. Л.  
Булкина О. С.  
Барбараш О. Л.  
Малева О. В.  
Поликутина О. М.  
Баздырев Е. Д.  
Зыков М. В.  
Кириллов В. В.  
Чумакова Г. А.  
Веселовская Н. Г.  
Пасечник И. Н.  
Одинцова Д. В.  
Малявин А. Г.  
Куклина Г. М.  
Романов В. В.  
Буеверов А. О.  
Вёрткин А. Л.  
Наумов А. В.  
Бернс С. А.  
Шмидт Е. А.  
и другие

### Аркадий Львович Вёрткин

Интервью с профессором, заведующим кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России читайте на с. 46–47

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 2 (119), 2016

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Кардиология Терапия  
№ 2 (119), 2016 год

Включен в Перечень российских  
рецензируемых научных журналов,  
в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых  
степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру»  
Кардиология Терапия

КАРПОВ Ю. А.,  
д. м. н., профессор, ФГБУ «Российский  
кардиологический научно-производственный  
комплекс» Минздрава России

Редакционный совет  
журнала «Доктор.Ру»  
Кардиология Терапия

АВДЕЕВ С. Н., д. м. н., профессор

АКСЁНОВА В. А., д. м. н., профессор

БОЕВА О. И., д. м. н., профессор

БОКЕРИЯ О. Л., д. м. н., профессор

ВАСИЛЬЕВА Е. Ю., д. м. н., профессор

ВЁРТКИН А. Л., д. м. н., профессор

ГЕНС Г. П., д. м. н.

ЗБОРОВСКИЙ А. Б., д. м. н., профессор,  
академик РАН

ИВАНОВА Е. С., к. м. н., профессор

ИЛЬКОВИЧ М. М., д. м. н., профессор

КАЛИНКИН А. Л., к. м. н.

КАРПОВА Е. П., д. м. н., профессор

МАЕВ И. В., д. м. н., профессор,  
член-корреспондент РАН

МАЗУРОВ В. И., д. м. н., профессор,  
академик РАН

МАРТЫНОВ А. И., д. м. н., профессор,  
академик РАН

МИСНИКОВА И. В., д. м. н., профессор

СТЕПАНЯН И. Э., д. м. н., профессор

ФИТЦЕ И., д. м. н., профессор

ЧАЗОВА И. Е., д. м. н., профессор

ЧЕРНЕХОВСКАЯ Н. Е., д. м. н., профессор

ШКОЛЬНИКОВА М. А., д. м. н., профессор

ШУЛЬЖЕНКО Л. В., д. м. н.

ЮЩУК Е. Н., д. м. н., профессор

## 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 «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, вице-президент Российского кардиологического общества, вице-президент Российского медицинского общества артериальной гипертензии

Уважаемые читатели!

В данном номере журнала «Доктор.Ру» Кардиология Терапия вы найдете актуальные материалы по соответствующим областям медицины.

В своем вступлении остановлюсь на результатах исследования SPRINT, полученных в 2015 году нашими американскими коллегами. В это исследование был включен 9361 больной АГ с уровнем систолического АД 130–180 мм рт. ст., с высоким сердечно-сосудистым риском и без сахарного диабета.

Огромный интерес к результатам исследования SPRINT обусловлен продолжающимися до последнего времени поисками показателей АД, при которых достигается максимальное снижение риска осложнений у больных АГ. Главный вывод этого исследования: большее снижение систолического АД (ниже 120 мм рт. ст.), чем рекомендуется сейчас (ниже 140 мм рт. ст.), приводит к значительному уменьшению риска возникновения сердечно-сосудистых событий первичной конечной точки на 25%, сердечно-сосудистой смертности — на 43% и общей смертности — на 27%.

Выраженность улучшения течения АГ оказалась настолько убедительной, что исследование было остановлено на несколько лет раньше предполагаемого при старте срока завершения. SPRINT — единственное исследование в данной области, где такой результат был получен в сравнении не с плацебо, а с режимом менее интенсивной антигипертензивной терапии и удержания показателей АД меньше 140 мм рт. ст., т. е. с современным стандартом терапии.

С моей точки зрения, основное практическое значение результатов исследования SPRINT заключается в том, что сегодня у врача есть реальный инструмент управления АД, который позволяет в большинстве случаев достигать желаемых его показателей в зависимости от поставленной цели и поддерживать их на этом уровне длительное время. Разумеется, речь идет о комбинированной терапии. В исследовании SPRINT группа интенсивного лечения получала в среднем 2,8 антигипертензивного препарата на пациента, что позволило контролировать систолическое АД в среднем на значении 121,5 мм рт. ст. Иными словами, в реальной клинической практике вполне возможно усиление контроля АД благодаря интенсификации лечения, назначению большего количества препаратов.

Результаты исследования SPRINT дали новый ориентир в повышении эффективности терапии: у значительного количества больных АГ более интенсивное снижение АД, чем рекомендуется в настоящее время, безопасно и дополнительно улучшает прогноз заболевания.

<b>Директор журнала</b>	Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru
<b>Научные редакторы</b>	Бакулин И. Г., д. м. н., проф. Барбараш О. Л., д. м. н., проф. Куликов А. В., д. м. н., проф. Лякишев А. А., к. м. н. Эрдес С. И., д. м. н., проф.
<b>Руководитель проекта</b>	Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru
<b>Редакция</b>	redaktor@rusmg.ru
<b>Медицинский директор</b>	Кнорринг Г. Ю., к. м. н., science@rusmg.ru
<b>Реклама</b>	reklama@rusmg.ru
<b>Отдел развития</b>	Калинина А. О., obrazovanie@rusmg.ru
<b>Офис-менеджер</b>	reception@rusmg.ru
<b>Макет и цветокоррекция</b>	Белесева Е. А., design@rusmg.ru
<b>Фото</b>	на обложке и с. 1, 46 из архива «Доктор.Ру»
<b>Адрес редакции</b>	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».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации 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 цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ». Периодичность: 12 номеров в год. Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.

Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

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

# Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

№ 2 (119), 2016 ГОД

## КАРДИОЛОГИЯ

- 5–11 Влияние времени года и температуры воздуха на состояние пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.**  
Козловская И. Л., Булкина О. С., Лопухова В. В., Чернова Н. А., Иванова О. В., Колмакова Т. Е., Шубина А. Т., Фомичева О. А., Сорокин Е. В., Талицкий К. А., Старостин И. В., Буза В. В., Бязрова Ф. Ф., Лукошкова Е. В., Ермишкин В. В., Емелина С. В., Рубинштейн К. Г., Карпов Ю. А.
- 12–17 Эффективность и безопасность статинов в кардиохирургии.**  
Барбараш О. Л., Малева О. В., Трубникова О. А.
- 17–21 Пациент с хронической обструктивной болезнью легких после инфаркта миокарда: можно ли повлиять на прогноз?**  
Барбараш О. Л., Поликутина О. М., Баздырев Е. Д.
- 22–26 Патофизиологический подход к лечению ишемической болезни сердца в сочетании с почечной дисфункцией.**  
Зыков М. В.
- 27–33 Догоспитальная летальность пациентов с ишемической болезнью сердца при острых коронарных синдромах.**  
Кириллов В. В.
- 34–39 Эпикардальное ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска. Возможности медикаментозной коррекции.**  
Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г.
- 40–45 Антикоагулянты: взгляд анестезиолога-реаниматолога.**  
Пасечник И. Н.

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 46–47 Профессор А. Л. Вёрткин: «Очень важно напомнить терапевту о правилах пропедевтики внутренних болезней с учетом особенностей патоморфоза современных заболеваний...»**

## ТЕРАПИЯ

- 48–51 Пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (по результатам изучения историй болезни пациентов, умерших от инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения).**  
Д. В. Одинцова, А. Г. Малявин, О. В. Зайратьянц
- 52–56 Сочетание двух диссеминированных процессов у одной больной (клиническое наблюдение).**  
Куклина Г. М., Романов В. В., Шмелёв Е. И.
- 57–64 Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности.**  
Буеверов А. О.
- 65–69 Диабетическая нейропатия у коморбидного больного.**  
Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В., Кнорринг Г. Ю.
- 70–74 Окислительный метаболизм липопротеинов у больных мультифокальным атеросклерозом.**  
Бернс С. А., Шмидт Е. А., Чувичкина О. В., Хомякова Т. А., Нагирняк О. А., Барбараш О. Л.

## 74 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

## 75–80 НОВОСТИ

## CARDIOLOGY

- 5–11 **Seasonal and Air-Temperature Effects in Patients with Stable Ischemic Heart Disease.**  
I. L. Kozlovskaya, O. S. Bulkina, V. V. Lopukhova, N. A. Chernova, O. V. Ivanova, T. E. Kolmakova, A. T. Shubina, O. A. Fomicheva, E. V. Sorokin, K. A. Talitsky, I. V. Starostin, V. V. Buza, F. F. Byazrova, E. V. Lukoshkova, V. V. Ermishkin, S. V. Emelina, K. G. Rubinshtein, Yu. A. Karpov
- 12–17 **Effectiveness and Safety of Statins in Cardiac Surgery Patients.**  
O. L. Barbarash, O. V. Maleva, O. A. Trubnikova
- 17–21 **Post-Myocardial Infarction Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Can We Change Prognosis?**  
O. L. Barbarash, O. M. Polikutina, E. D. Bazdyrev
- 22–26 **Pathophysiological Approach to Treating Ischemic Heart Disease Accompanied by Renal Dysfunction.**  
M. V. Zykov
- 27–33 **Pre-Hospital Mortality in Patients with Ischemic Heart Disease Who Developed Acute Coronary Syndromes.**  
V. V. Kirillov
- 34–39 **Excessive Epicardial Fat Accumulation as Cardiovascular Risk Factor: What Can Medications Do?**  
G. A. Chumakova, N. G. Veselovskaya
- 40–45 **Anticoagulants: What Do Anesthesiologists and Intensivists Think?**  
I. N. Pasechnik

## INTERVIEW

- 46–47 Prof. A. L. Vertkin: "It's very important to remind internists about the rules of propedeutics in internal medicine, focusing on the specific permanent changes in the pathology of modern diseases..."

## INTERNAL MEDICINE

- 48–51 **Ventilator-Associated Pneumonia: Review of Case-History Data of Patients Who Died of Myocardial Infarction or Cerebrovascular Accidents**  
D. V. Odintsova, A. G. Malyavin, O. V. Zairatians
- 52–56 **Two Disseminated Disorders in Female Patient: Clinical Case.**  
G. M. Kuklina, V. V. Romanov, E. I. Shmelyov
- 57–64 **Drug-Induced Liver Injury: Still Challenging Issue.**  
A. O. Bueverov
- 65–69 **Diabetic Neuropathy in Patients with Comorbidity.**  
A. L. Vertkin, N. O. Khovasova, A. V. Naumov, G. Yu. Knorrning
- 70–74 **Oxidative Metabolism of Lipoproteins in Patients with Multifocal Atherosclerosis.**  
S. A. Berns, E. A. Shmidt, O. V. Chuvichkina, T. A. Khomyakova, O. A. Nagirnyak, O. L. Barbarash
- 74 **LIST OF ABBREVIATIONS**
- 75–80 **NEWS**

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru  
Cardiology Internal Medicine  
No. 2 (119), 2016

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

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

Editorial Board  
Doctor.Ru, Cardiology Internal Medicine

S. N. AVDEEV  
V. A. AKSENOVA  
O. I. BOEVA  
O. L. BOKERIA  
E. YU. VASILIEVA  
A. L. VERTKIN  
G. P. GENS  
A. B. ZBOROVSKY  
E. S. IVANOVA  
M. M. ILKOVICH  
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  
E. N. YUSHCHUK

Journal Director  
E. G. Antoniadi,  
antoniadi@rusmg.ru

Science Editors:  
I. G. Bakulin  
O. L. Barbarash  
A. V. Kulikov  
A. A. Lyakishev  
S. I. Erdes

Project Manager  
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

Editorial Board:  
redaktor@rusmg.ru

Medical Director  
G. Yu. Knorrning,  
science@rusmg.ru

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

Development Team  
A. O. Kalinina  
obrazovanie@rusmg.ru

Journal layout and color scheme  
E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos: front cover, pages 1 and 46 come from Doctor.Ru archive

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.

Certificate of mass-media registration  
ПИ ФС77-31946 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 factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORÉ Agency  
Frequency: 12 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

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

# Влияние времени года и температуры воздуха на состояние пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

И. Л. Козловская<sup>1</sup>, О. С. Булкина<sup>1</sup>, В. В. Лопухова<sup>1</sup>, Н. А. Чернова<sup>1</sup>, О. В. Иванова<sup>1</sup>, Т. Е. Колмакова<sup>1</sup>, А. Т. Шубина<sup>1</sup>, О. А. Фомичева<sup>1</sup>, Е. В. Сорокин<sup>1</sup>, К. А. Талицкий<sup>1</sup>, И. В. Старостин<sup>1</sup>, В. В. Буза<sup>1</sup>, Ф. Ф. Бязрова<sup>1</sup>, Е. В. Лукошкова<sup>1</sup>, В. В. Ермишкин<sup>1</sup>, С. В. Емелина<sup>2</sup>, К. Г. Рубинштейн<sup>2</sup>, Ю. А. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва

<sup>2</sup> Гидрометцентр России, г. Москва

**Цель исследования:** изучить влияние изменения погодных факторов на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и динамику некоторых лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** 100 больных ИБС проходили обследование в холодное и теплое время года, 23 пациента были обследованы дополнительно во время волны жары в июле 2014 г. Осенью, весной и в периоды волн жары проводился опрос всех пациентов по телефону с заполнением опросника. 48 человек регулярно одномоментно самостоятельно регистрировали и дистанционно передавали одноканальную электрокардиограмму (ЭКГ) покоя с помощью прибора ААТOS.

**Результаты.** В холодное время года по сравнению с теплым отмечено повышение уровней гематокрита на 0,2% ( $p < 0,005$ ), тромбоцита — на 0,01% ( $p = 0,01$ ) и гемоглобина — на 0,8 г/л ( $p = 0,006$ ); у пациентов со стенокардией также обнаружены тенденция к росту уровня С-реактивного белка ( $p = 0,06$ ) и увеличение коэффициента анизотропии эритроцитов ( $p = 0,03$ ), а при ЭКГ по Холтеру — статистически значимое повышение степени ишемической депрессии сегмента ST ( $3,0 \pm 1,0$  мм против  $1,0 \pm 0,5$  мм). Выявлена связь концентрации фибриногена со среднемесячной температурой воздуха ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ). В периоды волн жары по сравнению с просто теплыми периодами у больных возрастом содержание креатинина и натрия и уменьшались уровни калия и хлора плазмы. При среднесуточной температуре воздуха ниже  $-2$  °С и выше  $+21$  °С соответственно снижались показатели вариабельности ритма сердца: рNN50 (на 85,9% и 79,1%, для обоих случаев  $p < 0,0001$ ), RMSSD (на 25,5%,  $p = 0,005$  и 19,2%,  $p < 0,02$ ), HF (на 40,8%,  $p < 0,005$  и 30,5%,  $p < 0,004$ ). В жару значимо уменьшались показатели LF (до 90,9 мс<sup>2</sup>;  $p = 0,04$ ) и LF/HF (до 1,48;  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** Для больных ИБС лето вне жары является наиболее благоприятным временем года.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, вариабельность ритма сердца, фибриноген, волна жары, холодное время года, метеорологические факторы.

## Seasonal and Air-Temperature Effects in Patients with Stable Ischemic Heart Disease

I. L. Kozlovskaya<sup>1</sup>, O. S. Bulkina<sup>1</sup>, V. V. Lopukhova<sup>1</sup>, N. A. Chernova<sup>1</sup>, O. V. Ivanova<sup>1</sup>, T. E. Kolmakova<sup>1</sup>, A. T. Shubina<sup>1</sup>, O. A. Fomicheva<sup>1</sup>, E. V. Sorokin<sup>1</sup>, K. A. Talitsky<sup>1</sup>, I. V. Starostin<sup>1</sup>, V. V. Buza<sup>1</sup>, F. F. Byazrova<sup>1</sup>, E. V. Lukoshkova<sup>1</sup>, V. V. Ermishkin<sup>1</sup>, S. V. Emelina<sup>2</sup>, K. G. Rubinshtein<sup>2</sup>, Yu. A. Karpov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

<sup>2</sup> Hydrometeorological Centre of Russia, Moscow

**Study Objective:** To study the effects of weather changes on the incidences of cardiovascular events and changes in some parameters of laboratory tests and instrumental investigations in patients with ischemic heart disease (IHD).

**Materials and Methods:** During the study, 100 IHD patients were examined in cold and warm seasons, and 23 of them were additionally examined during the heat wave in July 2014. In autumn and spring and during heat waves, all patients were contacted by phone and asked to complete a questionnaire. Forty-eight people regularly self-recorded repeated single-channel resting electrocardiograms (ECG), using an AATOS device, and sent these recording to the server.

**Study Results:** Compared to the warm season, the cold season was marked by the following changes: hematocrit levels increased by 0.2% ( $p < 0.005$ ), plateletcrit levels elevated by 0.01% ( $p = 0.01$ ), and hemoglobin levels increased by 0.8 g/L ( $p = 0.006$ ). Compared to the warm season, in the cold season, angina patients tended to have higher levels of C-reactive protein ( $p = 0.06$ ) and elevated red blood cell distribution width ( $p = 0.03$ ), and showed a statistically significant increase in the degree of ischemic ST depression ( $3.0 \pm 1.0$  mm vs.  $1.0 \pm 0.5$  mm), as was shown by Holter ECG monitoring. The study showed a correlation between fibrinogen concentrations and average monthly temperatures ( $r = 0.7$ ;  $p < 0.05$ ). During heat waves, plasma creatinine and sodium levels were higher, and plasma potassium and chloride levels were lower than during warm weather. Average daily temperatures lower than  $-2$  °C and higher than  $+21$  °C were associated with a decrease in the parameters of heart-rate variability: pNN50 (by 85.9% and 79.1%, respectively;  $p < 0.0001$  for both cases), RMSSD (by 25.5%,  $p = 0.005$  and 19.2%, respectively;  $p < 0.02$ ), and HF (by 40.8%,  $p < 0.005$  and 30.5%,  $p < 0.004$ ; respectively). During heat periods, LF power and LF/HF values were significantly lower (up to 90.9 ms<sup>2</sup>;  $p = 0.04$  and 1.48;  $p = 0.02$ , respectively).

**Conclusion:** For IHD patients, summers, without extreme heat, is the most favorable season.

**Keywords:** ischemic heart disease, heart-rate variability, fibrinogen, heat wave, cold season, weather factors.

**И**нтерес к изучению влияния погоды на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно возрос после европейской волны жары августа 2010 г., когда

смертность от болезней системы кровообращения в Москве возросла более чем на 50%, преимущественно вследствие ИБС [4].

**Буза Виталий Викторович** — к. м. н., врач 4-го клинического отделения Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Булкина Ольга Самуиловна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: olgabulkin@mail.ru

(Окончание на с. 6.)

Ранее в различных регионах мира, включая Москву, было отмечено сезонное увеличение смертности от ИБС и заболеваемости ОКС зимой и ее снижение летом [3, 6, 17]. По данным ряда крупных исследований, а также в соответствии с нашими собственными результатами, полученными при анализе динамики госпитализаций по поводу ОКС в Москве в 2009–2012 гг., наиболее значимым метеорологическим фактором для коронарной патологии является температура воздуха [3, 6, 10, 20].

Среднесуточная температура, соответствующая минимальной сердечно-сосудистой и коронарной смертности в Москве, составляет, по данным Б. А. Ревича, около 20 °С [4]. Увеличение и снижение температуры воздуха относительно оптимального диапазона сопровождается увеличением смертности от ССЗ, в частности от ИБС. Волны холода и жары в Москве приводят к большему приросту смертности по сравнению с отдельными холодными и жаркими днями (понятия «холодный» и «жаркий» традиционно определяются через нижние и верхние процентилю многолетнего распределения среднесуточных, максимальных или минимальных значений температуры воздуха в данном регионе). Вместе с тем имеющиеся сведения о связи жары с заболеваемостью ОКС противоречивы: в различных исследованиях на фоне высокой температуры воздуха показаны как ее прирост, так и уменьшение [29]. В частности, в Москве достоверных данных об увеличении заболеваемости ОКС во время волн жары нет [3, 6].

**Цель исследования:** изучить влияние изменения погодных факторов на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и динамику некото-

рых лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с ИБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты 3-летнего наблюдения за состоянием 100 пациентов со стабильной ИБС в зависимости от времени года и метеоусловий в Москве в 2012–2015 гг.

В исследование были включены мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет с ИБС (верифицированная ишемия миокарда, или инфаркт миокарда (ИМ) либо операция реваскуляризации в анамнезе, или наличие по данным коронароангиографии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий — стеноза ствола левой коронарной артерии более 50% или любой другой коронарной артерии более 70%). Больные наблюдались в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе (РКНПК), получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями Российского кардиологического общества.

В исследование не включали пациентов, перенесших сосудистое событие или реваскуляризацию в течение последних 3 месяцев до начала наблюдения, а также готовившихся к реваскуляризации; больных с выраженной клиникой недостаточности кровообращения (НК) (III–IV ФК по NYHA), жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма сердца, аритмиями и тромботическими состояниями, требующими назначения антикоагулянтов; пациентов с имплантируемыми антиаритмическими устройствами; гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелой сопутствующей патологией, способной оказывать самостоятельное влияние на прогноз.

**Бязрова Фариза Фидаровна** — аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: farya86@mail.ru

**Емелина Светлана Валерьевна** — младший научный сотрудник лаборатории моделирования общей циркуляции атмосферы и климата ФГБУ «Гидрометцентр России». 123242, г. Москва, Большой Предтеченский пер., д. 11-13. E-mail: tkachukzn@gmail.com

**Ермишкин Владимир Вячеславович** — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: v.v.erm@mail.ru

**Иванова Ольга Владимировна** — к. м. н., врач 4-го клинического отделения Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ovitrial@mail.ru

**Карпов Юрий Александрович** — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Козловская Ирина Леонидовна** — аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru

**Колмакова Татьяна Евгеньевна** — к. м. н., врач 6-го клинического отделения Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: kolmakova70@mail.ru

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

**Лукошкова Елена Владимировна** — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: elena.lukashkova@gmail.com

**Рубинштейн Константин Григорьевич** — д. физ.-мат. н., заведующий лабораторией моделирования общей циркуляции атмосферы и климата ФГБУ «Гидрометцентр России». 123242, г. Москва, Большой Предтеченский пер., д. 11-13. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Сорокин Евгений Владимирович** — к. м. н., научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: 9966@mail.ru

**Старостин Иван Васильевич** — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории телемедицины отдела новых медицинских информационных технологий ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: ivs\_01@bk.ru

**Талицкий Константин Александрович** — к. м. н., научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: talitskiy@mail.ru

**Фомичева Ольга Аркадиевна** — к. м. н., научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: 06051968@mail.ru

**Чернова Наталия Александровна** — к. м. н., заведующая 4-м клиническим отделением Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: chernova4ko@mail.ru

**Шубина Анна Тимофеевна** — к. м. н., научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: s\_anna@list.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 5.)

Наблюдение продолжалось с осени 2012 г. до осени 2015 г. Всем пациентам проводилось амбулаторное обследование в РКНПК, включавшее врачебный осмотр со сбором анамнеза и заполнением специально разработанного опросника самочувствия, регистрацию стандартной ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), клинический и биохимический анализы крови, а также определение уровней маркеров воспаления и гемостаза: D-димера, фактора Виллебранда, фибриногена, высокочувствительного СРБ (вЧСРБ).

Визиты в РКНПК больные совершали регулярно планомерно, три в холодное (ноябрь–март) и три в теплое (май–сентябрь) время года. Дополнительно посетили РКНПК 23 пациента во время волны жары в июле 2014 г.

Все участники вели дневники АД и ЧСС. Осенью, весной и в периоды жары проводился телефонный опрос пациентов о самочувствии с заполнением опросника. В случае необходимости больные имели возможность связаться с лечащим врачом по телефону в любое время, при наличии показаний проводились коррекция лечения, а также обследование и лечение амбулаторно и в условиях стационара РКНПК.

В качестве порога жары летом нами была принята среднесуточная температура воздуха  $+22,7$  °С, весной в качестве жарких рассматриваются дни с превышением климатической нормы на  $5$  °С [4].

48 больным были выданы приборы для дистанционной регистрации одноканальной ЭКГ AATOS (Mega Electronics Ltd., Финляндия). Система регистрации ЭКГ состоит из компактного электрокардиографа, смартфона и сервера. Регистрация ЭКГ проводилась пациентами самостоятельно, в амбулаторных условиях, планомерно регулярно, в одно и то же время суток дважды в неделю (по средам и субботам), в покое в положении лежа, а также при ухудшении самочувствия и при наступлении экстремальных метеорологических условий. Полученные фрагменты ЭКГ были в дальнейшем проанализированы на предмет изменчивости ритма сердца (ВРС): рассмотрена динамика временных и спектральных показателей, а также аритмий в сопоставлении со среднесуточной температурой воздуха (по данным ФГБУ «Гидрометцентр России»). С учетом погодных условий, имевших место в дни регистрации фрагментов ЭКГ, включенных в анализ, диапазон зарегистрированных в период мониторинга температур был разбит на четыре категории:  $-(2-10)$  °С,  $+(2-10)$  °С,  $+(11-17)$  °С, выше  $+21$  °С.

Статистический анализ производился с использованием пакета программ Statistica 13.0. Статистическую значимость различий дихотомических показателей оценивали с помощью Q-критерия Кохрена. При сопоставлении парных измерений с непараметрическим распределением применялся тест Вилкоксона.

При анализе показателей ВРС, полученных при дистанционном мониторинге, использовали тест Манна — Уитни. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Ацетилсалициловая кислота и статины были назначены всем больным,  $\beta$ -блокаторы — 92 из них, нитраты — 26, антагонисты кальция — 41, ингибиторы АПФ/сартаны — 80,

диуретики — 19. К моменту окончания исследования из 100 больных наблюдаться продолжали 96 человек. Состояние 48 из них оставалось стабильным, у других 48 отмечалось ухудшение, вызванное дестабилизацией АД (100,0%), развитием симптомов НК (4,2%), пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) (29,2%), ОКС (20,8%), появлением или учащением приступов стенокардии (33,4%)<sup>1</sup>.

*Погодные условия в 2012–2015 гг.* Абсолютные значения температуры воздуха в Москве в 2012–2015 гг. варьировали в диапазоне от  $-28,5$  °С до  $+32,7$  °С, среднесуточная температура воздуха составляла от  $-21,4$  °С до  $+26,4$  °С.

Исследуемый период охватил три холодных сезона, в целом сходных по температурному режиму, и три теплых. Из теплых сезонов наиболее жаркими были май 2013 г. и лето 2014 г. (средняя температура —  $+17,0$  °С и  $+18,8$  °С соответственно), самыми прохладными — май и лето 2015 г. ( $+14,2$  °С и  $+17,9$  °С соответственно). Согласно принятому определению волн жары, в исследуемый период имели место четыре волны жары продолжительностью не менее 5 дней: 7–20 мая и 26–30 июня 2013 г., 18–27 мая и 26 июля — 6 августа 2014 г.

При рассмотрении сезонного распределения основных сердечно-сосудистых событий и жалоб больных, имевших место в период наблюдения (табл. 2, 3), отчетливо выделяются три времени года: лето вне жары, жара (весенняя и летняя), холодное время года (осень, зима, весна вне жары). Летом вне жары ССО в исследуемой группе больных не отмечено, число жалоб было минимальным. Большинство жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (преимущественно на учащение приступов стенокардии и повышение АД) пришлось на холодное время года. 54,2% жалоб на учащение ангинозных приступов зафиксировано зимой, 20,8% — осенью. 5 из 10 случаев ОКС также распределились между осенью (2), зимой (2) и весной вне волн жары (1).

Во время волн жары имели место оба случая декомпенсации НК, потребовавшие госпитализации, и большая часть жалоб, связанных с НК, а также 4 из 6 впервые развившихся пароксизмов ФП. Кроме того, на жару пришлось половина от

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 100)

Характеристики	Значения
Возраст, лет	63,4 ± 9,5
Мужчины/женщины	75/25
Курение в анамнезе	19
Стенокардия	26
Артериальная гипертензия	81
Целевой уровень артериального давления	60
Инфаркт миокарда в анамнезе	58
Чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование в анамнезе	75
Сахарный диабет 2 типа	28
Другие нарушения углеводного обмена	24
Уровень глюкозы крови, ммоль/л	6,5 ± 1,0
Уровень липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,7 ± 0,3
Фракция выброса менее 55%	4

<sup>1</sup> Возобновление или учащение исходно наблюдавшихся приступов стенокардии, имевшие место у 16 больных, рассматриваются в рамках стабильной ИБС, т. к. пациенты предъявляли жалобы более чем через месяц от начала ухудшения.

общего числа случаев ОКС (5 из 10, включая 1 верифицированный ИМ) и 22,9% жалоб на учащение приступов стенокардии, причем пациенты отмечали первый день повышения температуры воздуха.

У некоторых больных наблюдалось повышение АД в жару, в том числе кризовое, однако оно было спровоцировано физической работой на загородных участках либо снижением качества и нарушением ритма сна в некондиционируемых помещениях. В целом по группе в теплое время года и в жару отмечалась тенденция к снижению АД, имел место один эпизод гипотонии.

Динамика лабораторно-инструментальных показателей также была проанализирована с учетом изменений самочувствия пациентов в холодное время года, летом вне жары и в жару.

В холодное время года по сравнению с теплым во всей изучаемой группе больных отмечалось увеличение уровней гематокрита на 0,2% ( $p < 0,005$ ), тромбоцита — на 0,01% ( $p = 0,01$ ) и гемоглобина — на 0,8 г/л ( $p = 0,006$ ), среди пациентов со стенокардией напряжения также наблюдались выраженная тенденция к повышению содержания вчСРБ (на 0,2 мг/дл;  $p = 0,06$ ) и статистически значимый рост коэффициента анизотропии эритроцитов (на 0,3;  $p = 0,03$ ).

При ХМ-ЭКГ статистически значимой сезонной динамики числа эпизодов преходящей ишемии миокарда и их

продолжительности не обнаружено, однако выраженность ишемической депрессии сегмента ST в холодное время года была статистически значимо больше, чем в теплое ( $3,0 \pm 1$  мм против  $1,0 \pm 0,5$  мм,  $p = 0,01$ ).

При сравнении уровней фибриногена и фактора Виллебранда в крови пациентов в жару и в умеренные периоды лета 2014 г. статистически значимых различий не выявлено, однако жарким летом 2014 г. концентрация обоих факторов была значимо выше, чем относительно прохладным летом 2013 и 2015 гг., в среднем на 9% ( $p < 0,0005$ ) и 15% ( $p = 0,009$ ). У обследованных больных уровень фибриногена статистически значимо коррелировал со среднемесячной температурой воздуха ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Кроме того, в теплое время года по сравнению с холодным и в жару по сравнению с просто теплым временем года в крови пациентов отмечалось статистически значимое снижение концентрации калия и хлора; уровни натрия и креатинина плазмы при этом увеличивались. В группе больных с нарушениями углеводного обмена связь концентрации креатинина со временем года была выражена значимо меньше, а уменьшение концентраций калия и хлора плазмы в жару было сильнее, чем у лиц без нарушений углеводного обмена ( $p < 0,05$  для всех показателей).

При самостоятельной дистанционной регистрации ЭКГ с помощью приборов ААТOS в течение изучаемого периода

Таблица 2

**Сезонное распределение основных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения (количество случаев)**

Время года	Острый коронарный синдром		Декомпенсация недостаточности кровообращения	Пароксизм фибрилляции предсердий		Гипертонический криз*
	острый инфаркт миокарда	нестабильная стенокардия		первый	повторный	
Лето вне жары	0	0	0	0	0	0
Осень	0	2	0	1	2	8
Весна вне жары	0	1	0	1	1	7
Зима	0	2	0	0	2	2
Жара весенняя	1	4	0	1	1	8
Жара летняя	0	0	2	3	2	5

\* Различия в количестве гипертонических кризов между всеми сезонами были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Сезонное распределение жалоб пациентов за период наблюдения (количество случаев)**

Время года	Пароксизм фибрилляции предсердий	Ощущение перебоев в работе сердца (экстрасистолия)	Одышка, отеки (недостаточность кровообращения)*	Стенокардия*	Повышение артериального давления*	Жалобы некардиального характера*
Лето вне жары	0	0	0	0	1	10
Осень	3	4	1	10	18	16
Весна вне жары	2	4	0	1	12	10
Зима	2	1	0	26	16	4
Жара весенняя	2	1	1	5	6	11
Жара летняя	5	1	4	6	4	10

\* Различия в количестве жалоб на одышку и отеки, стенокардию, повышение артериального давления, а также некардиальных жалоб между всеми сезонами были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

было получено 4250 фрагментов ЭКГ, содержащих не более 10% эктопических комплексов, пригодных для анализа ВРС. При сопоставлении динамики ВРС со среднесуточной температурой воздуха отмечено статистически значимое снижение показателей рNN50, RMSSD, HF (отражающих активность парасимпатической нервной системы) в крайних диапазонах температур: ниже  $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$  и выше  $+21\text{ }^{\circ}\text{C}$  (рис. 2). В холод и в жару показатели ВРС соответственно снизились: рNN50 на 85,9% и на 79,1%, RMSSD — на 25,5% и на 19,2%, HF — на 40,8% и на 30,5%.

Кроме того, при температуре выше  $+21\text{ }^{\circ}\text{C}$  имело место статистически значимое уменьшение показателей LF (90,9 [46,4; 150,0]  $\text{мс}^2$  против 123 [51,2; 238,0]  $\text{мс}^2$ ,  $p = 0,04$ ) и LF/HF (1,48 [0,82; 2,84] против 2,05 [1,02; 3,58],  $p = 0,02$ ), что может рассматриваться как проявление ослабления дыхательного компонента ВРС и чувствительности барорефлекса в жару [13]. Статистически значимой динамики ЧСС, SDNN не зафиксировано.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние наших пациентов было оптимальным при умеренной температуре летом. Отмеченное нами увеличение числа жалоб на повышение АД и учащение приступов стенокардии (в рамках стабильной ИБС) в холодное время года соответствует мировым данным [5]. В жару по сравнению с холодным периодом в целом было меньше жалоб, однако большинство проблем, связанных с декомпенсацией НК, развитием пароксизмов ФП, пришлось именно на это время. По результатам ряда эпидемиологических исследований, наиболее частыми кардиальными причинами роста смертности,

а также увеличения числа госпитализаций во время волн жары в США, Великобритании, Германии, Чехии явились нарушения ритма сердца и декомпенсация НК; у пациентов, получавших амбулаторную помощь во время волны жары августа 2010 г., также преимущественно отмечались аритмии и проявления сердечной недостаточности [1, 5, 7, 12, 18, 26]. Повышение заболеваемости ОКС во время волн жары подтверждается не во всех исследованиях и не является основной причиной увеличения числа госпитализаций и показателей смертности от ССЗ. В нашем исследовании на периоды волн жары пришлось наибольшее число случаев ОКС, включая один острый ИМ, однако отличие от других периодов не было статистически значимым.

Таким образом, как в холодное время года, так и в жару состояние пациентов с ИБС ухудшалось по сравнению с умеренным летом, но причины ухудшения различаются.

Изменения, происходящие в организме под воздействием холода, объясняются в литературе активацией симпатоадреналовой системы с повышением в крови концентрации катехоламинов и ангиотензина, что, в свою очередь, приводит к повышению тонуса артерий большого круга кровообращения и коронарных. При этом закономерно возрастает АД и учащаются приступы стенокардии. Кроме того, в результате трансудации плазмы в межклеточное вещество развивается гемоконцентрация, которая может предрасполагать к тромботическим осложнениям [16].

В изучаемой нами группе пациентов действительно наблюдалось повышение уровня гемоглобина, гематокрита и тромбокриты. У больных с наиболее тяжелым поражением коронарного русла, у которых сохранялись приступы стенокардии напряжения, в холодное время года повышались также содержание вчСрб и коэффициент анизотропии эритроцитов, являющиеся доказанными предикторами ССО [2, 9, 15]. Возможно, это наблюдение отражает большую предрасположенность к ССО в холодное время года у больных очень высокого риска.

В жару в исследуемой группе пациентов мы отметили снижение почечной функции и изменения электролитного баланса (рост концентрации натрия и снижение концентраций калия и хлора). Подобные наблюдения были сделаны и другими авторами [1, 5]. Описанные изменения соответствуют физиологической адаптации в жару, механизмы которой направлены на сохранение объема циркулирующей крови на фоне перераспределения кровотока и усиленного потоотделения. При этом происходят уменьшение системного АД, ослабление почечного кровотока со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), активация симпатоадре-

Рис. 1. Динамика среднемесячной температуры воздуха и концентрации фибриногена плазмы ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ )

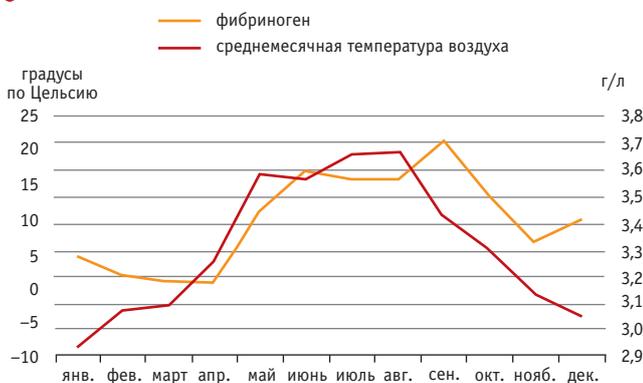
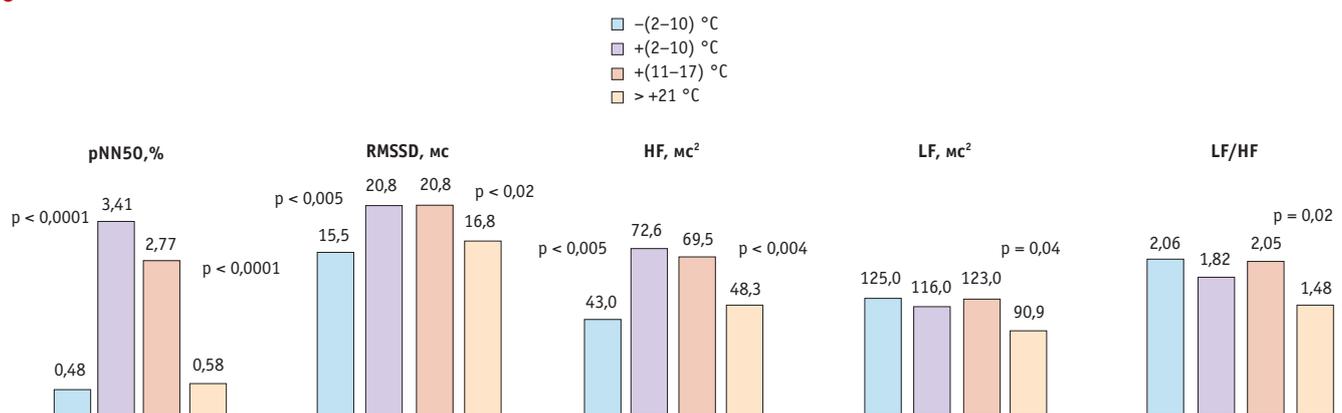


Рис. 2. Параметры вариабельности ритма сердца в зависимости от среднесуточной температуры воздуха



наловой системы и ПААС [23]. Кроме того, альдостерон и вазопрессин способствуют усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Умеренное уменьшение СКФ, повышение концентрации натрия плазмы и снижение содержания калия (за счет усиленного потоотделения и потерь с мочой) у наших пациентов не выходили за пределы нормальных значений, однако в популяции эти изменения в жару могут быть выражены в большей степени и приводить к осложнениям. Так, в Калифорнии в числе частых причин осложнений в жару были дегидратация, нарушения функции почек и электролитного баланса [18].

Описанные изменения концентрации электролитов плазмы способны вносить свой вклад в развитие аритмических осложнений и декомпенсации НК, а также способствовать тромбообразованию [1, 14]. Другим предрасполагающим фактором к нарушениям ритма сердца и иным ССО в жару может быть снижение активности парасимпатической нервной системы, отмеченное нами при дистанционном мониторинге ЭКГ.

Физиологические изменения, связанные с воздействием внешних факторов, опосредованы механизмами вегетативной регуляции. Возможно, именно поэтому у больных с нарушениями углеводного обмена нарастание концентрации креатинина плазмы в жару выражено меньше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена: в связи с развитием полинейропатии вегетативная регуляция у больных этой группы ослабевает. Однако в среднем вследствие поражения почек на фоне сахарного диабета 2 типа уровень креатинина плазмы в данной группе выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Усиленное потоотделение, характерное для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, может объяснять большую степень снижения концентрации электролитов плазмы (калия и хлора) во время волн жары.

В жару мы отметили у наших пациентов повышение уровней фибриногена и фактора Виллебранда, связанное, очевидно, именно с усилением их биосинтеза, а не с гемоконцентрацией, учитывая отсутствие статистически значимой динамики гематокрита в жару в исследуемой группе больных. Повышение концентраций фибриногена и фактора Виллебранда, которые в настоящее время рассматриваются в качестве предикторов ССО и маркеров эндотелиальной дисфункции, может увеличивать риск тромбообразования в жару [11, 13, 21].

В данном исследовании мы также обнаружили связь содержания фибриногена плазмы с уровнем среднемесячной температуры воздуха. Максимальным уровень фибриногена был летом и в сентябре, в зимние месяцы также отмечалось некоторое повышение его концентрации в крови пациентов.

Ранее была описана сезонная динамика содержания маркеров гемостаза и воспаления, в том числе фибриногена, с повышением их концентрации зимой и снижением летом [21, 24]. V. L. S. Crawford и соавт. показали рост уровня фибриногена плазмы летом и его положительную связь со среднемесячной температурой воздуха и темпера-

турой тела, измерявшейся во внутреннем ухе [8]. R. W. Stout и V. L. S. Crawford отметили максимальный уровень фибриногена плазмы зимой и его отрицательную корреляцию со среднемесячной температурой воздуха и температурой тела [25]. Возможно, в действительности оба приведенных наблюдения отражают U-образную связь температуры тела с уровнем белков острой фазы.

При анализе данных дистанционного мониторинга ЭКГ мы не могли оценить динамику показателей ВРС, отражающих активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, так как практически все пациенты получали лечение β-блокаторами. Однако динамика показателей ВРС, описывающих активность парасимпатической нервной системы, выглядела симметрично U-образной кривой (см. рис. 2).

Аналогичный характер связи RMSSD с температурой воздуха был обнаружен E. B. Wassermann и соавт. Они также отметили различия в лаговой структуре теплового и холодного воздействия: при повышении температуры воздуха летом RMSSD снижается быстрее, чем при ее снижении зимой [27]. Вероятно, динамика маркеров ответа острой фазы подчиняется тем же законам.

Возможно, описанный U-образный характер связи физиологических показателей с температурой воздуха определяет аналогичную форму температурных кривых: в частности, U-образно выглядит связь сердечно-сосудистой смертности с температурой воздуха.

Снижение чувствительности барорефлекса, отмеченное нами у пациентов со стабильной ИБС в жару, может лежать в основе ортостатических реакций [28]. Кроме того, по результатам ряда исследований, ослабление чувствительности барорефлекса и дыхательного компонента ВРС может рассматриваться в качестве предиктора ССО [19, 22]. Таким образом, снижение указанных показателей также способно участвовать в генезе ССО в жару.

В рамках данной работы мы не учитывали экспозицию — продолжительность воздействия факторов внешней среды на каждого участника исследования. Ограничением настоящего исследования явилось и отсутствие данных об изменении внутренней температуры тела участников. Данный показатель коррелирует с температурой окружающей среды [8, 25, 27]. Возможно, дальнейшее изучение связи, существующей между динамикой факторов внешней среды и изменениями внутренней температуры тела, позволит подойти ближе к индивидуальной оценке риска ССО пациентов при различных метеоусловиях и разработке персональных рекомендаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с ишемической болезнью сердца лето вне жары является наиболее благоприятным временем года. В холодное время года и при наступлении волн жары число жалоб и сердечно-сосудистых осложнений увеличивается. Использование методов дистанционного контроля с помощью приборов ААТОС позволяет получать дополнительную информацию о состоянии пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Галанинский П. В. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномально жаркого лета 2010 г. на течение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике // *Терапевт. архив.* 2012. № 8. С. 45–51.
2. Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Титов В. Н. Коэффициент анизотропии эритроцитов у молодых муж-

чин с артериальной гипертонией 1-й степени: взаимосвязь с дисфункцией эндотелия и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений // *Сист. гипертензии.* 2010. № 2. С. 59–64.

3. Козловская И. Л., Булкина О.С., Лопухова В. В. и др. Динамика госпитализаций больных с острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в г. Москве в 2009–2012 гг. // *Терапевт. арх.* 2014. № 12. С. 20–26.

4. Ревич Б. А. Волны жары, качество атмосферного воздуха и смертность населения европейской части России летом 2010 года: результаты предварительной оценки // *Экология человека*. 2011. № 7. С. 1–7.
5. Смирнова М. Д., Свирида О. Н., Фофанова Т. В. Кузьмина А. Е. и др. Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамики, электролитного баланса и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных ИБС // *Рос. кардиол. журн*. 2014. № 5 (109). С. 101–108.
6. Черешнев В. А., Гамбурцев А. Г., Сизгачёв А. В. Динамика вызовов скорой помощи Москвы (2006–2011 гг.) // *Пространство и Время*. 2013. № 2 (12). С. 220–228.
7. Breithner S., Wolf K., Peters A., Schneider A. Short-term effects of air temperature on cause-specific cardiovascular mortality in Bavaria, Germany // *Heart*. 2014. Vol. 100. N 16. P. 1272–1280.
8. Crawford V. L. S., McNeilan S. E., Stout R. W. Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people // *Age Ageing*. 2003. Vol. 32. N 6. P. 661–665.
9. Dabbah S., Hammerman H., Markiewicz W., Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. 2010. Vol. 105. N 3. P. 312–317.
10. Danet S., Richard F., Montayeet M., Beauchant S. et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille-world Health organization MONICA project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) // *Circulation*. 1999. Vol. 100. N 1. P. e1–7.
11. Fibrinogen Studies Collaboration; Danesh J., Lewington S., Thompson S. G. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // *JAMA*. 2005. Vol. 294. N 14. P. 1799–1809.
12. Gasparini A., Armstrong B., Kovats S., Wilkinson P. The effect of high temperatures on cause-specific mortality in England and Wales // *Occup. Environ. Med*. 2012. Vol. 69. N 1. P. 56–61.
13. Goldstein D. S., Benthon O., Park M. Y., Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes // *Exp. Physiol*. 2011. Vol. 96. N 12. P. 1255–1261.
14. Grant P. J., Tate G. M., Hughes J. R., Davies J. A. et al. Does hypernatraemia promote thrombosis? // *Thromb. Res*. 1985. Vol. 40. N 3. P. 393–399.
15. Haverkate F., Thompson S. G., Pyke S. D., Gallimore J. R. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group // *Lancet*. 1997. Vol. 349. N 9050. P. 462–466.
16. Keatinge W. R. Winter mortality and its causes // *Int. J. Circumpolar Health*. 2002. Vol. 61. N 4. P. 291–299.
17. Kloner R. A., Poole W. K., Perritt R. L. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of more than 220 000 cases // *Circulation*. 1999. Vol. 100. N 15. P. 1630–1634.
18. Koken P. J. M., Piver W. T., Ye F., Elixhauser A. et al. Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver // *Environ. Health Perspect*. 2003. Vol. 111. N 10. P. 1312–1317.
19. La Rovere M. T., Pinna G. D., Hohnloser S., Marcus F. I. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. implications for clinical trials // *Circulation*. 2001. Vol. 103. N 16. P. 2072–2077.
20. Näyhä S. Environmental temperature and mortality // *Int. J. Circumpolar Health*. 2005. Vol. 64. N 5. P. 451–458.
21. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W., Anderson J. L. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation*. 2003. Vol. 107. N 3. P. 499.
22. Rich M. W., Saini J. S., Kleiger R.E., Carney R. M. et al. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography // *Am. J. Cardiol*. 1988. Vol. 62. N 10. Pt. 1. P. 714–717.
23. Rowell L. B. Hyperthermia: a hyperadrenergic state // *Hypertension*. 1990. Vol. 15. N 5. P. 505–507.
24. Rudnicka A. R., Rumley A., Lowe G. D. O., Strachan D. P. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-Dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population // *Circulation*. 2007. Vol. 115. N 8. P. 996–1003.
25. Stout R. W., Crawford V. L. S. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people // *Lancet*. 1991. Vol. 338. N 8758. P. 9–13.
26. Urban A., Davidková H., Kyselý J. Heat- and cold-stress effects on cardiovascular mortality and morbidity among urban and rural populations in Czech Republic // *Int. J. Biometeorol*. 2014. Vol. 58. N 6. P. 1057–1068.
27. Wasserman E. B., Zareba W., Utell M. J., Oakes D. et al. Acute changes in ambient temperature are associated with adverse changes in cardiac rhythm // *Air Qual. Atmos. Health*. 2014. Vol. 7. N 3. P. 357–367.
28. Yamazaki F. Heat stress and human baroreflex function // *J. UOEH*. 2010. Vol. 32. N 4. P. 329–340.
29. Ye X., Wolff R., Yu W., Vaneckova P. et al. Ambient temperature and morbidity: a review of epidemiological evidence // *Environ. Health Perspect*. 2012. Vol. 120. N 1. P. 19–28. 

## Библиографическая ссылка:

Козловская И. Л., Булькина О. С., Лопухова В. В., Чернова Н. А. и др. Влияние времени года и температуры воздуха на состояние пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // *Доктор.Ру*. 2016. № 2 (119). С. 5–11.

# Эффективность и безопасность статинов в кардиохирургии

О. Л. Барбараш, О. В. Малева, О. А. Трубникова

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

**Цель обзора:** отразить последние результаты клинических наблюдений эффектов статинов в периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ).

**Основные положения.** Показано, что статины являются высокоэффективными и безопасными препаратами, которые могут использоваться у большинства пациентов в дооперационном периоде КШ. Эти препараты показали свою значимость и для снижения годовой летальности больных после КШ. Как правило, статины хорошо переносятся пациентами кардиохирургического профиля, причем между отдельными препаратами различий по безопасности не отмечается, а наиболее значимыми побочными действиями являются гиперферментемия печеночных трансаминаз и рабдомиолиз. Один из основных неблагоприятных эффектов статинов — миопатия, при монотерапии статинами она встречается приблизительно у 1 из 1000 больных и связана с дозой.

**Заключение.** Существует предположение, что эффект от приема статинов может стать сопоставимым с таковым от реваскуляризации миокарда. Недавнее исследование показало, что у пациентов с ишемической болезнью сердца высокие дозы аторвастатина так же эффективны, как и ангиопластика в сочетании с консервативной терапией. Однако в настоящее время основные усилия должны быть направлены на убеждение врачей и пациентов в необходимости длительного приема статинов.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, статины, периоперационный период.

## Effectiveness and Safety of Statins in Cardiac Surgery Patients

O. L. Barbarash, O. V. Maleva, O. A. Trubnikova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

**Objective of the Review:** To provide the latest results of clinical observations on the perioperative effects of statins in patients who are undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

**Key Points:** This review shows that statins are highly effective and safe agents that can be used in most patients before CABG. They have also been proven to be effective in reducing 1-year mortality in patients who have undergone CABG. Statins are generally well tolerated by cardiac surgery patients. Some statins show similar safety profiles. The most significant side effects include elevation of hepatic transaminases and rhabdomyolysis. One of statins' main adverse effects is myopathy. In patients receiving statin monotherapy, myopathy develops in 1 out of 1,000 subjects, and is dose-dependent.

**Conclusion:** One hypothesis states that the effects of statin treatment can be comparable to those of myocardial revascularization. A recent study showed that in patients with ischemic heart disease, high doses of atorvastatin are as effective as angioplasty combined with conservative therapy. Now, however, the main effort should be to explain, both to doctors and patients, the necessity of long-term statin treatment and to encourage patients to adhere to this therapy.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, statins, perioperative period.

Среди сердечно-сосудистых причин смерти в Российской Федерации продолжает сохранять первенство ИБС [6]. Несмотря на совершенствование методов консервативного лечения, операция коронарного шунтирования (КШ) является одним из главных методов реваскуляризации миокарда [1, 30]. Ежегодно в российских кардиохирургических центрах проводится более 35 тыс. операций КШ. До сих пор ведутся поиски и разработки новых подходов к профилактике, снижению вероятности периоперационных осложнений. В основе их профилактики лежат мероприятия, направленные на коррекцию кардиохирургического риска, который определяется особенностями периоперационного периода, сопутствующей патологией и рядом других факторов [20].

Залог благоприятного прогноза у пациента с ИБС — использование медикаментозной терапии, включающей антиагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины. Использование такого «золотого стандарта» лечения ИБС не только оптимизирует течение заболевания при консервативном ведении пациента, но и снижает риск послеоперационных осложнений.

Вместе с тем до 2011 г. отсутствовали какие-либо четкие рекомендации, определяющие необходимость назначения/продолжения приема статинов больными ИБС накануне операции КШ. Это позволяло врачам самостоятельно выбирать стратегию ведения таких пациентов, что в подавляющем большинстве случаев приводило к отмене лечащим врачом статинов ввиду возможного риска развития осложнений, в том числе гепато- и миотоксичности.

С выходом рекомендаций Американского общества кардиологов по ведению пациентов после КШ, одобренных к использованию Европейским обществом кардиологов, а также Российским кардиологическим обществом, изменился подход к лечению пациентов с ИБС, одним из элементов которого стал обоснованный прием статинов пациентами до и после КШ. Это способствовало улучшению как ранних, так и отдаленных результатов данной операции [32–35].

**Цель обзора:** отразить последние результаты клинических наблюдений эффектов статинов в периоперационном периоде КШ.

Барбараш Ольга Леонидовна — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: olb61@mail.ru

Малева Ольга Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: maleva.o@mail.ru

Трубникова Ольга Александровна — к. м. н., заведующая лабораторией нейрососудистой патологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: olgalet17@mail.ru

## ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ ДО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Несмотря на наличие абсолютных рекомендаций для приема статинов пациентами с ИБС, в том числе теми, которым показана операция реваскуляризации миокарда (чрескожное коронарное вмешательство/КШ), количество больных с низкой приверженностью к лечению не уменьшается. В лучшем случае статины принимают «курсами», а в дооперационном периоде вообще прекращают медикаментозную терапию [7].

Вместе с тем современные статины являются лидерами среди препаратов для лечения дислипидемий, обладая необходимой безопасностью, хорошей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов. Эффективность и безопасность этой группы препаратов доказаны в большом количестве рандомизированных исследований с твердыми конечными точками [16, 26]. Однако современные ученые не останавливаются на достигнутом, а продолжают поиск других дополнительных свойств, объединенных названием «плейотропные эффекты», также являющихся аргументами в пользу этого класса лекарственных средств [1, 2, 9, 13]. Но плейотропные эффекты статинов малодоступны для оценки в общей клинической практике, в редких клиниках проводится определение уровня высокочувствительного СРБ в сыворотке крови, отражающего противовоспалительное действие препаратов.

Наиболее ярко плейотропные эффекты статинов проявляются у пациентов в периоперационном периоде КШ. В обзорной статье [24] проанализированы многочисленные исследования более чем за 20 лет, которые свидетельствуют об улучшении результатов КШ у пациентов с различными формами ИБС. Преимущество приема статинов у таких больных превышало риски, связанные с их использованием, как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Авторы делают заключение о том, что при отсутствии противопоказаний все пациенты, подвергающиеся КШ, должны всю жизнь принимать статины, причем в идеале начать прием нужно до операции.

Противовоспалительные свойства статинов наиболее полно изучены, они проявляются кардиопротективным действием в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения. Показано, что применение статинов в предоперационном периоде КШ снижает частоту нарушений ритма и проводимости в раннем послеоперационном периоде [4, 8, 10, 18, 23, 30]. Ретроспективный анализ исходов КШ у пациентов за много лет свидетельствует, что предоперационная терапия статинами сопровождается существенным снижением риска основных сердечно-сосудистых осложнений у лиц как с дислипидемией, так и с нормальным липидным профилем [13, 19, 32]. Кроме того, благоприятное действие статинов было продемонстрировано в группе пациентов, перенесших операцию протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения [15]. В послеоперационном периоде у таких больных был менее выражен системный воспалительный ответ, и, возможно, вследствие этого регистрировалось меньше других осложнений.

Следует отметить серию исследований применения оригинального препарата аторвастатина Липримар®, проведенных, что важно, по твердым конечным точкам, объединенных общим названием *Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia after Cardiac Surgery*. Одним из его направлений была оценка способности аторвастатина предотвращать развитие пароксизмов мерцательной арит-

мии при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения [29]. А 7-дневная превентивная терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут ассоциировалась с 81%-ным снижением риска возникновения инфаркта миокарда во время оперативного лечения у пациентов со стабильной ИБС (*Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty trial* [12]).

Недавний обзор в журнале *Annals of Thoracic Surgery* показал, что применение статинов до и после операции на сердце снижает риск повреждения миокарда [13]. В сравнительном исследовании плацебо и розувастатина, назначенных за неделю до операции [27] пациентам, планирующимся на КШ, розувастатин уменьшал повреждение миокарда, оцененное по суррогатным конечным точкам (уровням тропонина I, миоглобина, креатинкиназы-МВ, СРБ), что способствовало улучшению краткосрочного и долгосрочного результатов. Однако описанное исследование не было спланировано по твердым конечным точкам и не позволяет судить о степени воздействия на сердечно-сосудистые исходы (инфаркты, инсульты, сердечно-сосудистую и общую смертность и т. д.). Позитивное влияние предоперационного применения статинов подтверждается в недавно опубликованном обзоре, в котором терапия аторвастатином перед операцией снизила раннее послеоперационное ухудшение памяти у пациентов, перенесших шунтирование коронарной артерии [17].

Другая точка приложения статинов в кардиохирургии — уменьшение патологического тромбоцитоза. Известно, что при искусственном кровообращении снижается количество тромбоцитов (за счет разведения крови, разрушения, дисфункции и агрегации тромбоцитов). В послеоперационном периоде возникает компенсаторный тромбоцитоз с агрессивной функцией тромбоцитов. Этот процесс сопровождается тромботическими осложнениями, к которым относятся ишемия и инфаркт миокарда, окклюзия шунтов. Одно из исследований убедительно показало уменьшение числа случаев послеоперационного тромбоцитоза в группе пациентов, принимающих симвастатин, по сравнению с контрольной группой не принимавших его (3% и 81% соответственно), инфаркт миокарда в раннем послеоперационном периоде случился у 14% больных, не получавших статины, и совсем не встречался в основной группе. Острая почечная недостаточность в контрольной группе наблюдалась у 22%, а в основной — только у 8% больных. При этом число анастомозов, продолжительность ишемии и экстракорпорального кровообращения не различались в основной и контрольной группах. Таким образом, в этом исследовании отчетливо проявился антитромботический эффект симвастатина. Возможно, он не был связан с гиполипидемическим действием, так как развивался очень быстро. К тому же надо отметить, что только во время лечения симвастатином не было значимого изменения числа тромбоцитов.

В настоящее время есть наблюдения, которые не только противоречат данным о провоцировании статином почечной недостаточности при операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, но и отражают нефропротективный эффект этой группы препаратов [25]. В сравнительном анализе статинов и других групп кардиологических лекарственных средств выявлены преимущества именно статинов в профилактике периоперационных осложнений и снижении летальности [34].

Несмотря на имевшиеся ранее предположения об ухудшении когнитивных функций у пациентов на фоне регуляр-

ного приема статинов [22, 26, 28], недавние исследования не только опровергают этот факт, но и свидетельствуют в пользу приема статинов у больных, планирующих на КШ либо перенесших его. Обнаружено, что использование статинов предупреждает возможные ОНМК и развитие послеоперационной когнитивной дисфункции [9, 17, 28]. Исследования, проводимые нами в течение последних лет, продемонстрировали высокую эффективность розувастатина для профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции, которая проявилась в лучших показателях памяти, внимания, мышления, в меньших концентрациях в сыворотке маркеров повреждения головного мозга, а также в более низких значениях маркеров системного воспалительного ответа по сравнению с пациентами, не принимавшими статины перед операцией [3, 8, 9].

С учетом представленных данных статины являются высокоэффективными и безопасными препаратами, которые могут использоваться у больных в дооперационном периоде КШ [11].

## ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Вопрос о целесообразности постоперационного назначения статинов освещался в ряде исследований, в том числе The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators [32]. В этом исследовании после КШ больным назначали статины с целью агрессивного или умеренного снижения уровня холестерина ЛПНП и оценивали воздействие на развитие атеросклероза нативных венечных артерий и аортокоронарных шунтов. Стоит отметить, что в настоящее время желаемый уровень холестерина ЛПНП у пациентов с ИБС, перенесших КШ, — 1,8 ммоль/л и ниже или снижение исходного значения ЛПНП не менее чем на 50%, если целевое значение не может быть достигнуто (Рекомендации по лечению стабильной ИБС 2013 г. Европейского общества кардиологов). При повторном ангиографическом исследовании через 4,5 года выяснилось, что в группе агрессивного лечения число окклюзированных шунтов было на 40%, а число вновь возникших стенозов нативных артерий — на 52% меньше, чем в группе умеренного снижения содержания холестерина ЛПНП. На 39% уменьшилась необходимость в повторных операциях АКШ. Подобные же результаты получены в ходе других исследований, в которых статины показали свою значимость для снижения годовой летальности пациентов после КШ [11, 26, 30]. Так, при приеме статинов годовая летальность пациентов составляла до 3,5%, тогда как среди больных, статины не получавших, летальность от сердечно-сосудистых событий могла достигать 6,5%. В целом использование статинов позволило снизить годовую смертность пациентов после КШ почти в 2 раза.

В настоящее время аторвастатин и розувастатин являются наиболее действенными для достижения целевых уровней ЛПНП и повышения содержания ЛПВП по сравнению со всеми другими препаратами этой группы.

В некоторых анализах оценивали не только гиполипидемический эффект статинов, но и экономичность их использования. Исследование Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events (AVERT) выявило, что у пациентов, которым показано, по ангиографическим данным выполнимо, но по разным причинам не может быть осуществлено чрескожное коронарное вмешательство, применение аторвастатина дает клинический эффект, сопоставимый с таковым коронарной ангиопластики. Результаты исследо-

вания AVERT были положены в основу фармакоэкономического моделирования эффективности применения аторвастатина и доказали, что применение его у указанной группы пациентов является не только клинически, но и экономически оправданным.

В последние годы активно изучается вопрос, как связаны липидснижающая активность статинов, их физико-химические свойства и так называемые плейотропные (дополнительные) эффекты с улучшением сердечно-сосудистых исходов.

Результаты недавно опубликованного метаанализа 13 рандомизированных клинических исследований с участием 10 966 больных с сердечной недостаточностью показали превосходство липофильных статинов (в т. ч. аторвастатина) над гидрофильным розувастатином в отношении снижения общей смертности (ОШ — 0,50; 95%-й ДИ: 0,11–0,89;  $p = 0,01$ ) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ — 0,61; 95%-й ДИ: 0,25–0,97;  $p = 0,009$ ) [14]. Авторы отмечают, что статины уменьшают выраженность воспаления и уровни биомаркеров за счет основного (гиполипидемического) действия, а также за счет дополнительных эффектов. Вполне вероятно, что более выраженные плейотропные эффекты липофильных статинов объясняют существенные различия в клинических исходах по сравнению с лечением гидрофильным розувастатином, и это различие может быть связано с лучшей способностью липофильных статинов проникать в ткани сердца. Кроме того, есть некоторые основания полагать, что терапия статинами предотвращает ремоделирование сердца у больных сердечной недостаточностью и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможно, эти данные применимы и к кардиохирургическим пациентам.

Вышеперечисленные показания для применения статинов в кардиологической и кардиохирургической практике свидетельствуют о широком диапазоне терапевтических возможностей этой группы препаратов.

## НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИЕМА СТАТИНОВ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Как правило, статины хорошо переносятся пациентами кардиохирургического профиля, причем между отдельными препаратами различий по безопасности не отмечается, а наиболее значимыми побочными действиями являются гиперферментемия печеночных трансаминаз и рабдомиолиз. Всего у 1% больных, принимающих статины, уровень трансаминаз может повышаться более чем в 3 раза, причем этот эффект зависит от дозы. Если наблюдается такая реакция, то применение препарата должно быть приостановлено до нормализации трансаминаз и улучшения клинического состояния пациента [3].

Один из основных неблагоприятных эффектов статинов — миопатия, клинически проявляющаяся болью, слабостью в скелетных мышцах в сочетании с повышением уровня креатинкиназы более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. Миопатия при монотерапии статинами встречается приблизительно у 1 из 1000 больных и также связана с дозой.

При повышенном уровне статина в сыворотке крови отмечены такие явления, как лихорадка, лизис поперечно-полосатой мышечной ткани и острая почечная недостаточность. При своевременной диагностике миопатии и отмене статина рабдомиолиз обратим, а возникновение острой почечной недостаточности маловероятно. Рабдомиолиз и миопатии, которые связаны с приемом статинов, возникают очень

редко. Согласно результатам 21 рандомизированного клинического исследования использования статинов, миопатия имела место у 5 пациентов, а рабдомиолиз — у 1,6 на 100 тыс. пациенто-лет [5]. Среди прочих факторов риска развития миопатии, связанной со статинами, можно назвать дисфункцию печени, почечную недостаточность, гипотиреоз, старческий возраст и тяжелые инфекции.

Для предотвращения побочных действий рекомендуется проводить анализы на трансаминазы как до операции КШ, так и в послеоперационном периоде. Целесообразно также исходно определять концентрацию креатинфосфокиназы (КФК). При использовании всех статинов нередко наблюдаются небольшие, клинически незначительные повышения уровня трансаминаз и КФК. Более частые контрольные анализы на КФК в процессе приема статинов, как правило, не имеют смысла, поскольку тяжелая миопатия обычно возникает внезапно, и ей не предшествует длительное повышение концентрации этого фермента [3, 26].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акчурин Р. С., Васильев В. П., Галяутдинов Д. М., Королев С. В. и др. Современная хирургия коронарных артерий // Кардиол. вестн. 2010. № 1. С. 45–49.
2. Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология. 2008. № 8. С. 60–68.
3. Барбараш О. Л., Кургузова Е. М., Иванов С. В., Казачек Я. В. и др. Эффективность и безопасность предоперационной терапии статинами у пациентов с ИБС // Сердце. 2011. № 6. С. 315–320.
4. Дониров Б. А., Донирова О. С., Липатникова Л. Г., Дугаржапов Б. О. Изучение кардиопротективного эффекта статинов при операциях коронарного шунтирования // Сиб. мед. журн. 2012. Т. 113. № 6. С. 146–148.
5. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Шаварова Е. К. Безопасность статинов: реальное и надуманное // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007. № 6(2). С. 105–112.
6. Оганов Р. Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. С. 45–47.
7. Помешкина С. А., Боровик И. В., Завырылина И. Н., Казан Е. С. и др. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования? // Кардиология. 2015. № 5. С. 48–53.
8. Трубникова О. А., Малеева О. В., Груздева О. В., Головкин А. С. и др. Влияние статинов на выраженность системного воспалительного ответа у пациентов, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. Т. 6. № 5. С. 32–37.
9. Трубникова О. А., Малеева О. В., Тарасова И. В., Мамонтова А. С. и др. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования // Кардиология. 2015. № 4. С. 49–56.
10. Abaci O., Kocas C., Oktay V., Yildiz C. E. et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin for preventing postoperative atrial fibrillation // Heart Surg. Forum. 2013. Vol. 16. N 3. P. E158–161.
11. Alnouri F., Wood D., Kotseva K., Ibrahim M. E. Which statin worked best to achieve lipid level targets in a European registry? A post-hoc analysis of the EUROASPIRE III for coronary heart disease patients // J. Saudi. Heart. Assoc. 2014. Vol. 26. N 4. P. 183–191.
12. Arca M., Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events // Drugs. 2007. Vol. 67. Suppl. 1. P. S29–42.
13. Barakat A. F., Saad M., Abuzaid A., Mentias A. et al. Perioperative statin therapy for patients undergoing coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. 2016. Vol. 101. N 2. P. 818–825.
14. Bonsu K. O., Reidpath D. D., Kadirvelu A. Lipophilic statin versus rosuvastatin (hydrophilic) treatment for heart failure: a meta-analysis and adjusted indirect comparison of randomised trials //

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря клиническим рандомизированным исследованиям у кардиохирургических пациентов выявляют все больше положительных воздействий статинов. Существует предположение, что эффект от приема статинов в будущем может стать сопоставимым с таковым реваскуляризации миокарда. Недавнее исследование показало, что прием пациентами с ишемической болезнью сердца высоких доз аторвастатина так же эффективен в уменьшении частоты тяжелых проявлений данного заболевания, как и ангиопластика в сочетании с консервативной терапией [21]. Однако в настоящее время основные усилия должны быть направлены на убеждение как врачей, так и пациентов в необходимости длительного приема статинов. Операция коронарного шунтирования (КШ) не должна быть поводом к отмене статинов у больных, ранее их принимавших. Если пациент, которому планируется проведение КШ, не принимает статин, его обязательно нужно назначить.

- Cardiovasc. Drugs Ther. 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780905> (дата обращения — 15.02.2016).
15. Borger M. A., Seeburger J., Walther T., Borger F. et al. Effect of preoperative statin therapy on patients undergoing isolated and combined valvular heart surgery // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 89. N 3. P. 773–779.
  16. Braunwald E., Sacks F. M., Pfeffer M. A., Ridker P. M. HMG CoA reduction in patients with average cholesterol concentrations // Clin. Chem. 2011. Vol. 57. N 7. P. 1072–1073.
  17. Das S., Nanda S. K., Bisoi A. K., Wadhawan A. N. Effect of preoperative statin therapy on early postoperative memory impairment after off-pump coronary artery bypass surgery // Ann. Card. Anaesth. 2016. Vol. 19. N 1. P. 38–44.
  18. Elgendy I. Y., Mahmoud A., Huo T., Beaver T. M. et al. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // J. Am. Cardiol. 2015. Vol. 115. N 11. P. 1523–1528.
  19. Hata M., Takayama T., Sezai A., Yoshitake I. et al. Efficacy of aggressive lipid controlling therapy for preventing saphenous vein graft disease // Ann. Thorac. Surg. 2009. Vol. 88. N 5. P. 1440–1444.
  20. Hausenloy D. J., Candilio L., Evans R., Ariti C. et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. N 15. P. 1408–1417.
  21. Hibi K., Kimura T., Kimura K., Morimoto T. et al. Clinically evident polyvascular disease and regression of coronary atherosclerosis after intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: serial intravascular ultrasound from the Japanese assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-ACS) trial // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219. N 2. P. 743–749.
  22. Koenig M. A., Grega M. A., Bailey M. M., Pham L. D. et al. Statin use and neurologic morbidity after coronary artery bypass grafting: a cohort study. Neurology. 2009. Vol. 73. N 24. P. 2099–2106.
  23. Kourliouros A., Valencia O., Hosseini M. T., Mayr M. et al. Preoperative high-dose atorvastatin for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 141. N 1. P. 244–248.
  24. Kulik A., Ruel M. Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and postoperative efficacy and safety // Expert Opin. Drug. Saf. 2009. Vol. 8. N 5. P. 559–571.
  25. Lewicki M., Ng I., Schneider A. G. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 3. CD010480.
  26. Liakopoulos O. J., Kuhn E. W., Hellmich M., Kuhr K. et al. Statin recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: Rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial // Am. Heart. J. 2015. Vol. 170. N 1. P. 46–54, 54.e1–2.
  27. Mannacio V. A., Iorio D., De Amicis V., Di Lello F. et al. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary

- surgery: a randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 136. N 6. P. 1541–1548.
28. Mathew J. P., Grocott H. P., McCurdy J. R., Ti L. K. et al. Preoperative statin therapy does not reduce cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2005. Vol. 19. N 3. P. 294–299.
29. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study // *Circulation.* 2006. Vol. 114. N 14. P. 1455–1461.
30. Philip F., Blackstone E., Kapadia S. R. Impact of statins and beta-blocker therapy on mortality after coronary artery bypass graft surgery // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2015. Vol. 5. N 1. P. 8–16.
31. Sun T., Wan Y., Liu Z., Zhang S. et al. Meta-analysis of long-term outcomes of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery in coronary artery disease patients with multi-vessel and/or left main stem disease // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2014. Vol. 42. N 8. P. 693–698.
32. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive covering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. N 3. P. 153–162.
33. Urbinati S., Faggiano P., Colivicchi F., Riccio C. et al. After ACC/AHA and ESC Guidelines: Pre-operative cardiological evaluation in non-cardiac surgery: certainties, controversial areas and opportunities for a team approach // *Monaldi. Arch. Chest. Dis.* 2011. Vol. 76. N 3. P. 121–131.
34. Venkatesan S., Okoli G. N., Mozid A. M., Pickworth T. W. et al. Effects of five preoperative cardiovascular drugs on mortality after coronary artery bypass surgery: a retrospective analysis of an observational study of 16192 patients // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016. Vol. 33. N 1. P. 49–57.
35. Wang J., Gu C., Gao M., Yu W. et al. Can preoperative statin therapy and renal outcomes after cardiac surgery: a meta-analysis and meta-regression of 59,771 patients // *J. Cardiol.* 2015. Vol. 31. N 8. P. 1051–1060. ■

Библиографическая ссылка:

Барбараш О. Л., Малева О. В., Трубникова О. А. Эффективность и безопасность статинов в кардиохирургии // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 12–17.

## Пациент с хронической обструктивной болезнью легких после инфаркта миокарда: можно ли повлиять на прогноз?

О. Л. Барбараш, О. М. Поликутина, Е. Д. Баздырев

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

**Цель обзора:** обсудить вопросы эпидемиологии и диагностики коморбидной патологии — инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Основные положения.** Представлены данные о течении ближайшего и отдаленного постинфарктных периодов у больных ХОБЛ, рассматриваются современные подходы к лечению, обосновывается необходимость назначения кардиоселективных β-блокаторов.

**Заключение.** Ведение пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, особенно после острого коронарного события, требует повышенного внимания в плане развития возможных осложнений и проведения адекватной медикаментозной терапии, основанной на принципах доказательной медицины.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная патология, β-блокаторы, бисопролол.

## Post-Myocardial Infarction Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Can We Change Prognosis?

O. L. Barbarash, O. M. Polikutina, E. D. Bazdyrev

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

**Objective of the Review:** To discuss the epidemiology and diagnosis of comorbid ST-segment elevation myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Key Points:** This review summarizes information about the short- and long-term post-myocardial infarction period in patients with COPD, describes current treatment approaches, and provides a rationale for using cardioselective β-adrenoblockers.

**Conclusion:** Patients with comorbid cardiovascular and bronchopulmonary disorders, especially those who have had a coronary event, require close monitoring for possible complications and adequate evidence-based medication.

**Keywords:** ST-segment elevation myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, comorbid disorders, β-adrenoblockers, Bisoprolol.

**К**оморбидная патология — характерная черта современного пациента, обуславливающая частые госпитализации, увеличение длительности пребывания в

стационаре, повышение затрат на лечение, препятствующая проведению эффективной реабилитации и в целом негативно влияющая на прогноз [2].

**Баздырев Евгений Дмитриевич** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: edb624@mail.ru

**Барбараш Ольга Леонидовна** — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: olb61@mail.ru

**Поликутина Ольга Михайловна** — к. м. н., заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: otplol@rambler.ru

Тема сердечно-сосудистой коморбидности обсуждается в основном с позиций сочетания ИБС с такими патологиями, как сахарный диабет и нарушение функции почек. Проблема сочетания ИБС и ХОБЛ в плане диагностики, определения прогноза и мер вторичной профилактики не является сегодня популярной, а официальные статистические отчеты не отражают истинной распространенности данной коморбидной патологии, вскрывая лишь вершину айсберга [16, 24].

В середине 60-х гг. прошлого столетия считалось, что хроническое неспецифическое заболевание легких оказывает определенное сдерживающее влияние на развитие ИБС, — согласно концепции дистопии болезней признавалась закономерность их редкого сочетания. Существовала даже теория «антисклеротического» воздействия ХОБЛ, риск коронарного атеросклероза у пациентов с этим заболеванием считался минимальным [5].

Долгое время сохранялась и идея о том, что сопутствующая сердечная недостаточность (СН) — редкая патология у больных ХОБЛ [45]. При этом считалось, что для пациентов с ХОБЛ в большей степени характерна изолированная правожелудочковая СН [46].

Одной из причин таких заблуждений явилось то, что в ранних клинических исследованиях, в которых оценивалось состояние пациентов с ИБС, одним из критериев исключения было наличие коморбидной тяжелой ХОБЛ.

В 1990-х гг. было проведено крупное исследование Lung Health Study, в котором изучались данные почти 6000 пациентов с ХОБЛ 1–2-й стадий. Оно показало, что доля сердечно-сосудистых событий в структуре причин смерти больных ХОБЛ составляет 25%, ими же бывают вызваны почти 50% госпитализаций. Частота нефатальных коронарных событий при ХОБЛ составила 20%, а снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на каждые 10% сопровождалось увеличением риска кардиальной смерти на 28% [28].

Данные ВОЗ за 2014 г. свидетельствуют, что ИБС и ХОБЛ состоят в числе главных причин преждевременной смерти: количество умерших от ИБС в мире в этот период составило 7,4 млн, а от ХОБЛ — 3,1 млн [49]. В то же время за последние 10 лет смертность от ИБС снизилась более чем на 9%, тогда как смертность от ХОБЛ пока не имеет даже тенденции к снижению.

Результаты исследований, проведенных в последние десятилетия, убедительно доказали, что основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести является не дыхательная недостаточность, а ИБС различных форм [33, 35, 48]. Наличие бронхолегочной патологии повышает риск развития ИБС и ее осложнений и риск развития атеросклероза, способствует прогрессированию СН [31, 44].

J. Finkelstein и соавт. показали, что пациенты с ХОБЛ имеют в 2,7 раза больший риск развития ИБС, у них в 2,2 раза повышается риск инфаркта миокарда (ИМ), в 1,5 раза — инсульта, в 3,9 раза — СН, в 2,5 раза — стенозов артерий нижних конечностей, в 2,4 раза — нарушений ритма [36]. К подобным выводам пришли и другие исследователи [26, 32, 35].

Схожие результаты получены при проведении исследования ЭССЕ (данные по Кемеровской области, 2014–2015 гг.): у пациентов, имевших в анамнезе хронический бронхит, частота развития инсульта была в 1,9 раза выше, чем у больных без него (3,5% и 1,8% соответственно). Кроме того, частота встречаемости ИБС у лиц

с патологией легких в 1,3 раза превышала этот показатель у тех, кто не имел данной патологии (21,2% и 15,9% соответственно).

Частота встречаемости ХОБЛ среди пациентов с ИБС варьирует от 5% до 50% по результатам разных исследователей. Неоднородность данных определяется целым рядом причин: климатогеографическими условиями проживания, возрастными и генетическими особенностями изучаемых групп, способом диагностики ХОБЛ [3]. В одних исследованиях диагноз ХОБЛ устанавливался на основании данных анамнеза и медицинской документации пациентов, в других — методом анкетирования, и лишь в небольшой части исследований диагноз ХОБЛ верифицировался по результатам спирометрии с бронходилатационной пробой. Этот метод обладает несомненной значимостью и информативностью как для условно здоровых обследуемых, так и для больных ИБС [29].

В регистровом исследовании, проведенном в Кемеровском кардиологическом центре, среди 529 пациентов, госпитализированных с ИМ, 12,3% имели сопутствующую ХОБЛ по данным анамнеза. Спирометрия с бронходилатационной пробой на 10–12-е сутки после ИМ впервые выявила необратимую обструкцию дыхательных путей у 20% больных [18]. Все пациенты подтвердили наличие рецидивирующих респираторных симптомов, и после осмотра пульмонолога им был установлен диагноз ХОБЛ. Никто из этих больных не обращался к врачу ранее, считая кашель закономерным проявлением курения и возрастных изменений. Представленные данные демонстрируют низкую выявляемость ХОБЛ по данным анамнеза.

При сравнении клинико-анамнестических характеристик групп пациентов с изолированным ИМ и с ИМ и коморбидной бронхолегочной патологией был выявлен ряд различий. Так, у больных с сопутствующей ХОБЛ в 2,6 раза чаще имели место атипичные варианты начала ИМ, а наиболее часто в группе с ХОБЛ регистрировался астматический ИМ. Вероятно, это было обусловлено изменением порога болевой чувствительности вследствие хронической гипоксемии [30, 37, 41]. В период стационарного лечения пациентов с ИМ при наличии ХОБЛ чаще наблюдались суправентрикулярные и желудочковые аритмии, а также отмечалась более высокая ЧСС. Среди больных с сочетанной патологией преобладали пациенты с более высоким классом острой СН и фракцией изгнания ЛЖ менее 40%.

Можно предполагать, что описанные различия предопределили менее благоприятное течение стационарного периода ИМ при сочетанной патологии. За время госпитализации в этой группе было зарегистрировано значительно большее число летальных исходов, а анализ ОШ показал, что наличие ХОБЛ увеличивает риск летального исхода на госпитальном этапе лечения больных с ИМ в 2,9 раза, а при осложненном его течении — в 1,9 раза.

При анализе отдаленных результатов лечения ИМ было установлено, что наличие ХОБЛ повышает риск неблагоприятного прогноза в 1,9 раза, а декомпенсации ХСН — в 2,6 раза в течение года наблюдения. В остром периоде ИМ наличие ХОБЛ явилось также критерием высокого риска неблагоприятного прогноза после выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У пациентов с эндоваскулярным вмешательством и ХОБЛ на протяжении года наблюдения чаще регистрировались комбинированные конечные точки, прогрессирование стенокардии, декомпенсация СН, а риск неблагоприятного исхода был почти

в 3,5 раза выше, чем у пациентов с ЧКВ без сопутствующей ХОБЛ [19].

Обсуждая большее число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе с коморбидной патологией, можно предполагать наличие целого ряда факторов, определяющих худший прогноз.

Во-первых, как правило, больные ХОБЛ старше и имеют более тяжелый коморбидный фон. Во-вторых, эти пациенты имеют больший риск острых атеротромботических событий, что обусловлено рядом общих патофизиологических звеньев ИБС и ХОБЛ: системным воспалением, нарушением нейрогуморальной регуляции, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, повышением жесткости сосудистой стенки, апноэ с ночной десатурацией [1, 22, 25, 34, 40]. В-третьих, высокая степень поражения коронарного русла у пациентов с ХОБЛ, продемонстрированная в ряде исследований [7, 20], может затруднять проведение адекватной эндоваскулярной реваскуляризации [7, 9].

И, наконец, в-четвертых, значимую роль в развитии осложнений постгоспитального этапа ИМ играют дефекты медикаментозного лечения, наиболее часто выявляемые у пациентов с коморбидной патологией. Данные регистрового исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствуют о том, что лицам с ИМ и коморбидной патологией даже в период стационарного лечения и на этапе выписки реже назначаются  $\beta$ -блокаторы, ацетилсалициловая кислота и статины, а это негативно влияет на течение постинфарктного периода.

Схожие результаты представлены при изучении данных 81 191 пациента с ИМ, включенных в шведский регистр SWEDEHEART, из которых 6% (4867 человек) имели ХОБЛ. Показано, что больные с коморбидной сердечной и легочной патологией — дискредитированная группа в отношении назначения препаратов, снижающих смертность, в частности  $\beta$ -блокаторов [4, 27].

$\beta$ -блокаторы являются препаратами так называемой стартовой линии, оказывающими антиангинальное, противоишемическое, антигипертензивное, антиаритмическое действие при острых и хронических формах ИБС. Использование препаратов этой группы уменьшает риск осложнений, снижает смертность, а также положительно сказывается на продолжительности и качестве жизни пациентов (класс рекомендаций — I, уровень доказательности — A) [12]. В дополнение к этому появились исследования, в которых показана способность  $\beta$ -блокаторов восстанавливать функцию эндотелия, т. е. фактически влиять на патогенетические звенья развития сердечно-сосудистых заболеваний [17].  $\beta$ -блокаторы эффективно снижают риск смерти и повторных инфарктов как в общей когорте пациентов, так и у больных с сопутствующей ХОБЛ, в том числе независимо от сердечно-сосудистого риска [43].

Применение  $\beta$ -блокаторов у пациентов с ХОБЛ, сочетающейся с ИБС или СН, в настоящее время регламентируется целым рядом рекомендаций: Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, пересмотр 2011 г.); Национальными рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов «Диагностика и лечение ХСН» (4-й пересмотр, 2013 г.); Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ Российского медицин-

ского общества по артериальной гипертензии (2013 г.) [3, 15, 23].

Тем не менее, несмотря на увеличивающееся число исследований, доказывающих, что применение  $\beta$ -блокаторов оправданно и безопасно у пациентов с ХОБЛ, их использование в данной группе продолжает оставаться ограниченным. Этот феномен распространен во всем мире и связан с предупреждениями о том, что  $\beta$ -блокаторы могут индуцировать бронхоспазм и усугублять респираторную недостаточность. Однако доказано, что именно кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы гораздо реже вызывают бронхоспазм, кроме того, его риск может быть снижен при низкой стартовой дозе этих препаратов с постепенным ее увеличением [43]. Есть данные и о том, что кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы, в частности биспролол, не нарушают легочную функцию у пациентов с ХОБЛ, не влияют на показатель ОФВ<sub>1</sub> и не ухудшают клиническое течение бронхообструктивных заболеваний [47].

Так, в исследовании К. А. Зыкова и соавт., включавшем 31 пациента с коморбидной сердечно-легочной патологией, лечение биспрололом в дозе 1,25 мг/сут не вызвало статистически значимого снижения форсированной жизненной емкости легких и ОФВ<sub>1</sub> [8]. Аналогичные результаты получены Л. А. Степанищевой и соавт. при лечении 32 пациентов с легкой и среднетяжелой стадиями ХОБЛ в сочетании с АГ биспрололом в дозе 5 мг/сут в течение 6 месяцев. Исследователи сообщили о статистически значимом снижении уровня АД и ЧСС без нарастания обструкции нижних дыхательных путей [21].

Результаты исследования Б. М. Назарова и соавт. показали отсутствие признаков прогрессирования обструкции дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ через 12 недель применения биспролола. Вместе с этим наблюдались повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение выраженности одышки, зарегистрировано достижение целевых уровней АД с уменьшением значений среднесуточной, дневной и ночной максимальной ЧСС, а также количества наджелудочковых экстрасистол [14].

В небольшом открытом рандомизированном исследовании с участием 63 пожилых пациентов с хронической СН (фракция выброса — 33%, ФК по NYHA — I–II) и ХОБЛ (преимущественно 2-й стадии) сравнивали переносимость и эффективность карведилола и биспролола. Интересно, что при сопоставимом уровне ЧСС и отсутствии влияния на NT-proBNP у больных, принимавших биспролол, наблюдалось статистически значимое увеличение ОФВ<sub>1</sub> [6, 39].

В открытом рандомизированном исследовании показано, что среди трех лекарственных средств — биспролола, метопролола и карведилола — более других на ОФВ<sub>1</sub> влияет карведилол, а наименьшее воздействие оказывает биспролол [10, 11].

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что степень тяжести ХОБЛ и отсутствие данных спирометрии в момент госпитализации по поводу ИМ не должны препятствовать применению  $\beta$ -блокаторов [27, 43], а их неназначение является неэтичным по отношению к пациентам с ХОБЛ.

А. В. Мелехов и соавт. обнаружили, что применение биспролола у пациентов с острым ИМ и сопутствующей ХОБЛ сопровождается уменьшением частоты рецидивов ИМ, а также числа случаев ранней постинфарктной стенокардии и прогрессирования СН [13].

В ряде исследований продемонстрировано, что  $\beta$ -блокаторы не только безопасны для пациентов с ХОБЛ, но и способны уменьшать частоту ее декомпенсаций [42]. В одной из клиник Японии ретроспективно было изучено влияние терапии  $\beta$ -блокаторами на долгосрочный прогноз у лиц с ХОБЛ и ХСН. Пациенты с ХОБЛ, госпитализированные с декомпенсацией СН, были разделены на три группы в зависимости от тактики ведения по окончании стационарного лечения: 52 пациентам при выписке был назначен карведилол, 34 больным — бисопролол, 46 человек не получали  $\beta$ -блокаторы после выписки. Прогноз оценивали через 34 месяца, в качестве конечных точек рассматривали смерть от всех причин и госпитализацию по поводу декомпенсации СН либо обострения ХОБЛ. Исследователи показали, что факт приема  $\beta$ -блокаторов оказался единственным предиктором более благоприятного прогноза (OR — 0,41,  $p = 0,047$ ), а частота декомпенсаций ХСН и обострений

ХОБЛ была статистически значимо ниже у тех, кто получал бисопролол [38].

Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ подвержены более высокому риску развития кардиальной патологии и чаще имеют сердечно-сосудистую коморбидность по сравнению с больными ХОБЛ с редкими декомпенсациями, поэтому на сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что этим пациентам должны назначаться кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, особенно после острого коронарного события, требует от врача не только повышенного внимания в плане развития возможных осложнений, но и осознанного применения прогрессивных методов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. 2008. № 1. С. 5–13.
2. Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В. Коморбидный пациент — герой нашего времени // Доктор.Ру. Спецвыпуск: Амбулаторный прием. 2014. № 5 (9). С. 31–36.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Перевод с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.
4. Григорьева Н. Ю. Клинико-патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких. Оптимизация подходов к терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2011. 49 с.
5. Замотаев И. П. Легочно-сердечная недостаточность. М.: Медицина, 1978. С. 59–60.
6. Затейщикова А. А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности // Рус. мед. журн. 2015. Т. 23. № 15. С. 874–876.
7. Зафираки В. К., Скалецкий К. В., Намитокоев А. М., Космачева Е. Д. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2015. № 10. С. 41–45.
8. Зыков К. А., Агапова О. Ю., Назаров Б. М., Долгушева Ю. А. и др. Влияние селективного  $\beta$ -блокатора на показатели спирометрии в 4-часовой бронхопровокационной пробе у пациентов с бронхообструктивной патологией // Мед. совет. 2014. № 17. С. 28–32.
9. Карпова А. А., Рейдер Т. Н. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Фундаментальные исследования. 2014. № 4. Ч. 2. С. 286–290.
10. Малыш Е. Ю., Дробышева Е. С., Овсянников Е. С., Токмачев Р. Е. Влияние сердечно-сосудистых препаратов на течение хронической обструктивной болезни легких // Науч. альманах. 2015. № 7 (9). С. 873–877.
11. Малыш Е. Ю., Дробышева Е. С., Овсянников Е. С., Токмачев Р. Е. и др. Влияние на течение хронической обструктивной болезни легких назначения препаратов из группы средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему // Приклад. информ. аспекты медицины. 2015. Т. 18. № 6. С. 57–62.
12. Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н. «Не достигаем целевых уровней ЧСС при лечении ИБС: невозможно или не умеем?» Метопролол пролонгированного действия в лечении больных со стабильно протекающей ИБС. Выбор оптимального режима дозирования // Сердце: журн. для практикующ. врачей. 2009. Т. 8. № 2. С. 112–116.
13. Мелехов А. В., Рязанцева Е. Е. Применение бета-блокаторов у пациентов с бронхиальной обструкцией: новый взгляд // Лечeb. дело. 2012. № 3. С. 21–28.
14. Назаров Б. М., Агапова О. Ю., Долгушева Ю. А., Зыков К. А. и др. Эффективность и безопасность применения селективно- $\beta$ -блокатора бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. № 4 (17). С. 38–45.
15. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). 2013. URL: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf> (дата обращения — 01.02.2016).
16. Овчаренко С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. 2011. № 6. С. 69–72.
17. Остроумова О. Д., Ватутина А. М. Выбор безопасного бета-блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола // Рус. мед. журн. 2003. № 9 (11). С. 548–550.
18. Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. и др. Впервые выявленная хроническая обструктивная болезнь легких и ее клиническая значимость у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Терапевт. арх. 2014. № 3. С. 14–19.
19. Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. и др. Исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Кемеровской области // Рос. кардиол. журн. 2014. № 7. С. 91–97.
20. Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. и др. Частота выявления атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степеней тяжести // Кардиология. 2015. № 7. С. 26–31.
21. Степанищева Л. А., Еремина С. Ю., Блинова Е. В., Терешина В. Н. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клин. фармакология и терапия. 2011. Т. 20. № 5. С. 83–85.
22. Туев А. В., Мишланов В. Ю. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система. Пермь: Пресстайм, 2008. 184 с.
23. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации // Кардиол. вестн. 2015. Т. 10. № 1. С. 3–30.
24. Чучалин А. Г., Халтаев Н. Г., Абросимов В. Н., Котляров С. Н. и др. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний // Пульмонология. 2010. № 2. С. 56–60.
25. Шмелёв Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2007. № 2. С. 5–9.
26. Agusti A., Calverley P. M., Celli B., Coxson H. et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort [Electronic Resource] // Respir. Res. 2010. Vol. 11. N 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122 (дата обращения — 15.01.2016).

27. Andell P., Koul S., Martinsson A., Sundstrom J. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction [Electronic Resource] // *Open Heart*. 2014. Vol. 1. e000002. DOI: 10.1136/openhrt-2013-000002 (дата обращения — 15.01.2016).
28. Anthonisen N. R., Connett J. E., Enright P. L., Manfreda J.; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002. Vol. 166. N 3. P. 333–339.
29. Buffels J., Degryse J., Heyrman J., Decramer M.; DIDASCO Study. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study // *Chest*. 2004. Vol. 125. N 4. P. 1394–1399.
30. Bursi F., Vassallo R., Weston S. A., Killian J. M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community // *Am. Heart J*. 2010. Vol. 160. N 1. P. 95–101.
31. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J. M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Respir. Med*. 2015. Vol. 3. N 8. P. 631–639.
32. Curkendall S. M., DeLuise C., Jones J. K., Lanes S. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients // *Ann. Epidemiol*. 2006. Vol. 16. N 1. P. 63–70.
33. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J., Hubbard R. B. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest*. 2010. Vol. 137. N 5. P. 1091–1097.
34. Fabbri L. M., Luppi F., Beghe B., Rabe K. F. Complex chronic comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J*. 2008. Vol. 31. N 1. P. 204–212.
35. Feary J. R., Rodrigues L. C., Smith C. J., Hubbard R. B. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care // *Thorax*. 2010. Vol. 65. N 11. P. 956–962.
36. Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2009. N 4. P. 337–349.
37. Hadi H. A., Zubaid M., Al Mahmeed W., El-Menyar A. A. et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome // *Clin. Cardiol*. 2010. Vol. 33. N 4. P. 228–235.
38. Kubota Y., Asai K., Furuse E., Nakamura S. et al. Impact of  $\beta$ -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015. N 10. P. 515–523.
39. Lainscak M., Podbregar M., Kovacic D., Rozman J. et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial // *Respir. Med*. 2011. N 105. Suppl. 1. P. S44–49.
40. Macnee W., Maclay J., McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2008. Vol. 5. N 8. P. 824–833.
41. McGarvey L. P., Magder S., Burkhart D., Kesten S. et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations // *Respir. Med*. 2012. Vol. 106. N 4. P. 515–521.
42. Niewoehner D. E., Likhnygina Y., Rice K., Kuschner W. G. et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD // *Chest*. 2007. Vol. 131. N 1. P. 20–28.
43. Quint J., Herrett E., Bhaskaran K., Timmis A. et al. Effect of  $\beta$ -blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records [Electronic Resource] // *BMJ*. 2013. 347: f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650 (дата обращения — 15.01.2016).
44. Rabinovich R. A., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2011. Vol. 72. N 3. P. 137–145.
45. Rutten F. H., Cramer M. J., Lammers J. W., Grobbee D. E. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? // *Eur. J. Heart Fail*. 2006. Vol. 8. N 7. P. 706–711.
46. Rutten F. H., Hoes A. W. Chronic obstructive pulmonary disease: a slowly progressive cardiovascular disease masked by its pulmonary effects? // *Eur. J. Heart Fail*. 2012. Vol. 14. N 4. P. 348–350.
47. Short P. M., Lipworth S. I., Elder D., Schembri S. et al. Effect of  $\beta$ -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study [Electronic Resource] // *BMJ*. 2011. 342. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2549> (дата обращения — 15.01.2016).
48. Sode B. F., Dahl M., Nordestgaard B. G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals // *Eur. Heart J*. 2011. Vol. 32. N 19. P. 2365–2375.
49. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015 // *Eur. Heart J*. 2015. Vol. 36. N 40. P. 2696–2705. 

## Библиографическая ссылка:

Барбараш О. Л., Поликутина О. М., Баздырев Е. Д. Пациент с хронической обструктивной болезнью легких после инфаркта миокарда: можно ли повлиять на прогноз? // *Доктор.Ру*. 2016. № 2 (119). С. 17–21.

# Патофизиологический подход к лечению ишемической болезни сердца в сочетании с почечной дисфункцией

М. В. Зыков

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово  
Городская больница № 4, г. Сочи

**Цель обзора:** помочь врачу более аргументированно и рационально назначить терапию пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с нарушением функции почек.

**Основные положения.** В обзоре приведены данные об изменении эффектов, негативном и положительном влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибитора ренина, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, статинов, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кexинового типа 9 в условиях формирования дисфункции почек. Отмечены особенности течения и терапии анемии, а также профилактики контраст-индуцированной нефропатии у больных ИБС в сочетании с почечной дисфункцией.

**Заключение.** Ввиду сложного механизма развития ИБС необходим комплексный подход к лечению данной категории пациентов, учитывающий изменения в эффектах лекарственных средств в условиях почечной дисфункции.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, дисфункция почек, патогенетическая терапия.

## Pathophysiological Approach to Treating Ischemic Heart Disease Accompanied by Renal Dysfunction

M. V. Zykov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo  
City Hospital No. 4, Sochi

**Objective of the Review:** To provide information that could help doctors make more grounded and optimal treatment decisions for patients with ischemic heart disease (IHD) accompanied by renal dysfunction.

**Key Points:** This review includes information about the positive and negative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, a renin inhibitor, β-adrenoblockers, aldosterone antagonists, calcium channel blockers, diuretics, statins, and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, and the changes in the effects of these agents in patients with renal dysfunction. The authors also summarize the specific features of anemia and special approaches to treating this disorder in IHD patients with renal dysfunction. Another part of the review focuses on the prevention of contrast-induced nephropathy in this patient population.

**Conclusion:** Since the underlying mechanism of IHD is complicated, management of this condition requires a combination approach that uses the information about the changes in the effects of medicinal products in patients with renal dysfunction.

**Keywords:** ischemic heart disease, renal dysfunction, pathogenesis-based treatment.

Почечная дисфункция (ПД) у больных ИБС встречается значительно чаще, чем в общей популяции, ее частота составляет 30–40% [47]. Пациенты с нарушением функции почек до сих пор остаются малоисследованной группой, поскольку они зачастую попадают под критерии исключения во многих рандомизированных клинических исследованиях.

**Цель статьи:** помочь врачу более аргументированно и рационально назначить терапию пациентам с ИБС в сочетании с нарушением функции почек.

ПД имеет сложный механизм негативного влияния на прогноз у пациентов с ИБС, компонентами которого являются назначение менее интенсивного лечения [10] и изменения фармакокинетики/фармакодинамики препаратов [21]. Поэтому для улучшения прогноза у данной категории больных необходим комплексный подход, включающий изменение образа жизни, снижение протеинурии, нормализацию АД, коррекцию дислипидемии, анемии, инсулинорезистентности, гиперсимпатикотонии, гиперурикемии. Больным ИБС в сочетании с ПД важно обеспечить как кардио-, так и нефропротекцию, поскольку патологии сердечно-сосудистой системы и почек образуют порочный круг.

Эффективность и безопасность ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у па-

циентов с ПД и сердечно-сосудистыми заболеваниями исследуются достаточно давно, поскольку доказано прогрессирование обеих патологий на фоне активации РААС [7]. Активация РААС приводит к высвобождению ренина почками с последующим каскадом физиологических реакций. Ренин катализирует образование ангиотензина I, который затем при помощи АПФ конвертируется в активный ангиотензин II, обладающий целым рядом биологически активных свойств. Негативное влияние ангиотензина II на почки и сердечно-сосудистую систему сложно и заключается в повышении системного и внутривенного давления, стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, мезангия и фибробластов почечных клубочков, процесса ремоделирования сердца, а также в активации синтеза альдостерона, высвобождения медиаторов воспаления с развитием эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [7].

Нефропротективный эффект иАПФ/БРА реализуется не только посредством снижения АД, но и благодаря самостоятельному антипротеинурическому действию ввиду уменьшения концентраций ангиотензина II и альдостерона. В национальных рекомендациях по кардио- и нефропротекции 2014 г. подробно описана стратегия назначения иАПФ и БРА, которые были отнесены к препаратам первой

линии. Стоит отметить, что выдвинутая теория повышения благоприятного эффекта при комбинировании АПФ и БРА не нашла подтверждения, и такая комбинация не была рекомендована к широкому применению [5].

Не столь однозначные результаты получены при изучении третьей группы лекарственных средств, блокирующих РААС, — прямых ингибиторов ренина (препарат алискирена). С одной стороны, показано, что добавление алискирена к стандартной терапии иАПФ или БРА не улучшает сердечно-сосудистые и почечные исходы [19]. С другой стороны, имеются исследования, выявившие значительное снижение уровня натрийуретического пептида при одновременном приеме алискирена и иАПФ или БРА [30]. Алискирен как в монотерапии, так и при сочетании с иАПФ или БРА, статистически значительно уменьшает экскрецию альбумина с мочой и замедляет развитие тубулоинтерстициального фиброза [48].

В эксперименте на животных обнаружено, что алискирен снижает выраженность тубулярной атрофии [37], почечный фиброз и апоптоз после хронической почечной ишемии, а также отложение интерстициального коллагена I [43]. Показано, что как самостоятельный прием алискирена, так и комбинация его с лозартаном в сравнении с монотерапией лозартаном статистически значимо ( $p < 0,02$ ) уменьшают концентрацию альдостерона [34], который повреждает эндотелий и ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, неблагоприятным их исходом [2]. Имеются данные, что прием алискирена сопровождается статистически значимым снижением уровней маркеров повреждения почек (в том числе липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов) и предотвращает развитие нефрофиброза [22].

Все вышеперечисленные исследования являются мелкокомасштабными. В 2012 г. были опубликованы результаты крупномасштабного исследования применения алискирена Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints (ALTITUDE), включившего более 8000 пациентов, в котором сочетанный прием алискирена и иАПФ или БРА не только не улучшал прогноз, но и приводил к увеличению риска развития нежелательных явлений [29]. Данные именно этого исследования легли в основу рекомендаций, согласно которым комбинация алискирена с иАПФ или БРА нецелесообразна. Однако стоит отметить, что результаты исследования ALTITUDE могут быть обусловлены высокими дозами алискирена (300 мг/сут), иАПФ и БРА.

Необходимость дальнейшего изучения прямого ингибитора ренина диктуется тем, что получены данные о самостоятельной негативной роли ренина/проренина, которая реализуется при связывании данных веществ с рецепторами ренина/проренина и проявляется фиброзом, гипертрофией и апоптозом клеток. При этом вышеописанные механизмы действуют на фоне приема иАПФ или БРА [12]. Есть также данные, что терапия иАПФ или БРА ведет к компенсаторному увеличению концентрации ренина/проренина [40]. Его прямой ингибитор не только снижает активность ренина сыворотки с уменьшением образования ангиотензина I, II и альдостерона, но и связывает плазменный проренин, препятствует соединению ренина/проренина со специфическими рецепторами [1].

Остальные лекарственные средства, такие как антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов (БКК),  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), петлевые и тиазидные диуретики, отнесены, согласно российским рекомендациям, к препаратам вспомогательного ряда [5], которые обеспечивают нефропротекцию благодаря нормализации АД. Однако стоит

отметить, что все эти группы препаратов имеют и самостоятельные эффекты.

Известно, что при хронической болезни почек (ХБП) происходит задержка солей и жидкости, приводящая к повышению АД, что делает применение диуретиков патогномичным. Назначение диуретиков в дополнение к иАПФ или БРА статистически значимо снижает уровни АД и альбуминурии. Но следует помнить, что у больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> эффективность тиазидных диуретиков значительно уменьшается и растет риск развития неблагоприятных эффектов. Пациентам с выраженной ПД необходимо назначать петлевые диуретики [5].

БАБ блокируют действие симпатoadренальной системы, которое ведет к усугублению ПД, она избыточно активирована у пациентов с ХБП и ИБС [33]. При приеме БАБ также снижается активность РААС благодаря блокированию адренергических рецепторов юстагломерулярного аппарата почки и уменьшению выработки ренина. Эти действия в большей степени выражены у карведилола [32]. С другой стороны, известны эффекты БАБ, ухудшающие почечную перфузию, что может усугублять ПД [35]. Скорее всего, столь неоднозначные результаты исследований обусловлены различиями в фармакологических свойствах БАБ, которые по-разному влияют на почечную гемодинамику, и рядом других свойств [32]. Липофильные БАБ подвергаются метаболизму в печени и в незначительном количестве экскретируются почками, тогда как гидрофильные, напротив, выделяются преимущественно почками, что может приводить к значительному колебанию их концентрации в крови у пациентов с ПД [3].

Антагонисты альдостерона необходимо назначать пациентам с ПД с осторожностью, поскольку их прием способен привести к гипотонии и гиперкалиемии, что требует тщательного мониторинга АД и уровней электролитов крови [17]. Показано, что антагонисты альдостерона оказывают антиальбуминурическое, антигипертензивное и антифибротическое действия, благодаря чему снижают скорость прогрессирования ПД. Эффективность данной группы препаратов может объясняться и альдостероновым «провалом» на фоне приема иАПФ или БРА, характеризующимся возвращением к исходной концентрации альдостерона у 50% пациентов после месяца регулярного приема иАПФ или БРА [6].

Нефропротективный эффект БКК обусловлен в основном снижением системного АД. Однако имеются данные, что внутриклеточный кальций влияет на ряд процессов, участвующих в возникновении нефропатии. Известно, что при повышении концентрации внутриклеточного кальция усиливается пролиферативное и гемодинамическое действие некоторых цитокинов и ангиотензина II, что ведет к развитию гломерулосклероза. Повреждение плазматических мембран (например, под воздействием ишемии) приводит к перегрузке клеток кальцием, а это ухудшает клеточное дыхание, вызывает повреждение и апоптоз клеток с развитием некроза почечной ткани.

Применение БКК способно снижать интенсивность указанных процессов, поскольку данные препараты блокируют попадание кальция в клетку. Описано влияние БКК на почечную гемодинамику, которое отличается у дигидро- и недигидропиридиновых БКК. Дигидропиридиновые БКК расширяют афферентные артериолы почечных клубочков, при этом повышается гидростатическое давление в капиллярах клубочков и усугубляется протеинурия. Данный эффект нивелируется применением иАПФ. Недигидропиридиновые БКК в меньшей степени влияют на тонус афферентных артериол

и не приводят к усилению протеинурии. Имеются данные, что независимо от снижения АД недигидропиридиновые БКК уменьшают проницаемость гломерулярной базальной мембраны для макромолекул [9]. БКК дигидропиридинового ряда также стимулируют симпатическую активность, которая негативно сказывается на функции почек [33].

Известно, что повреждение почек сопровождается дислипидемией, возрастанием в крови уровней провоспалительных цитокинов, дисфункцией эндотелия, оказывающими негативное действие на сердечно-сосудистую систему [4, 17]. Есть данные о связи ПД с нестабильным фенотипом атеросклеротической бляшки и более выраженным атеросклерозом [20]. Липотоксичность обсуждается как один из возможных механизмов повреждения почек [39]. Все это делает актуальным анализ возможности приема статинов больными ИБС в сочетании с ПД, поскольку именно этот класс препаратов не только благоприятно влияет на липидный профиль крови, но и обладает рядом плейотропных эффектов.

Показано протективное действие статинов в отношении развития сердечно-сосудистых и ренальных неблагоприятных исходов у больных ХБП [42]. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, результаты исследований не столь однозначны [38]. Ряд авторов предприняли попытки объяснить отсутствие эффекта от приема статинов у больных терминальной ХБП. Имеются исследования, установившие в экспериментах на животных, что в условиях уремии активность и экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы не изменены в печени, но значительно снижены в почках и стенках сосудов [26]. Возможно, что основными причинами прогрессирования и неблагоприятного течения атеросклероза у данной категории больных являются оксидативный стресс, воспаление, дефицит ЛПВП и их дисфункция [4, 17]. Есть также сведения о развитии резистентности к статинам в условиях воспаления [14].

При изучении дозировок статинов получены противоречивые данные. С одной стороны, при ПД существует риск развития статин-индуцированной миопатии [18], что требует уменьшения дозы статинов. С другой стороны, I. Holme и соавт. (2010) отметили различное действие высоких доз статинов у пациентов с ПД и без нее [23]. Результаты метаанализа в популяции больных ХБП показали эффективность и безопасность приема высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) и розувастатина (20–40 мг/сут) для снижения риска инсульта у пациентов с ПД, не находящихся на заместительной терапии. В плане предотвращения смерти, ИМ, сердечной недостаточности однозначных данных не получено [49]. В исследовании Treating to New Targets, в которое включали больных ИБС с ПД (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), показана большая эффективность аторвастатина в дозе 80 мг/сут в сравнении с 10 мг/сут для предотвращения смерти/ИМ/инсульта. К тому же доза 80 мг/сут оказывала статистически значимо лучший прогностический эффект у пациентов с ХБП, чем у лиц с нормальной функцией почек (частота неблагоприятных исходов снижалась в группе ХБП на 32%, в группе без ХБП — на 15%). Статистически значимых различий в развитии побочных эффектов аторвастатина в зависимости от дозы и наличия либо отсутствия ХБП не выявлено [41]. В исследовании Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, в которое были включены 12 064 пациента с ИМ в анамнезе, применение симвастатина в дозе 80 мг/сут не показало статистически значимого преимущества перед таковым в дозе 20 мг/сут для предотвращения смерти/ИМ/инсульта/реваскуляризации в течение 6–7 лет наблюдения. Отмечено

также повышение риска развития миопатии на фоне приема высоких доз симвастатина с 0,03% до 0,9% [11].

Среди всех представителей класса статинов наиболее часто используются симвастатин, аторвастатин и розувастатин. Необходимо отметить, что симвастатин относится к пролекарствам и требует гидролиза в печени при помощи изоферментов СYP3A4, СYP3A5 и СYP3A7 для образования активной формы, тогда как аторва- и розувастатин являются активными формами. Это дает основание предполагать различную эффективность перечисленных статинов у пациентов с ПД, поскольку у больных ХБП снижены активность и экспрессия ферментов P450 (в том числе СYP3A4, СYP3A5 и СYP3A7) [50]. По данным M. Natsuaki и соавт. (2012), прием статинов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) статистически значимо ( $p = 0,0002$ ) уменьшает частоту смерти/ИМ/инсульта в группах пациентов не только с нормальной, но и со сниженной (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) функцией почек [31]. Показано, что аторвастатин имеет ряд преимуществ перед розувастатином у больных ИБС в сочетании с ПД [16].

Существует определенный алгоритм назначения препаратов для снижения уровня липидов крови у больных ХБП, разработанный экспертами Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO). Больным в возрасте  $\geq 50$  лет с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (кроме пациентов на диализе или после трансплантации почки) показан сочетанный прием низких доз статинов (симвастатина 20 мг/сут) с эзетимибом в дозе 10 мг/сут, поскольку это приводит к статистически значимому снижению уровня ЛПНП и частоты неблагоприятных атеросклеротических событий (в основном инсультов и реваскуляризации миокарда) [17].

К другим группам препаратов, изучаемым как средства для улучшения липидного профиля у больных ХБП, относятся фибраты, никотиновая кислота,  $\omega$ 3-полиненасыщенные кислоты. Однако они не нашли широкого применения.

В настоящее время активно исследуется новый класс препаратов — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининового типа 9 (PCSK9). PCSK9 связывает рецепторы ЛПНП, что ведет к снижению уровня их метаболизма и повышению концентрации в крови. Ингибитор PCSK9, соответственно, блокирует данную конвертазу, усиливает метаболизм ЛПНП и уменьшает их уровень в крови. Изучение этого класса препаратов особенно важно для больных ИБС в сочетании с ПД, поскольку снижение концентрации ЛПНП имеет важнейшее протективное значение в отношении не только развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний, но и прогрессирования ПД [15]. Исследование ингибиторов PCSK9 также представляется актуальным ввиду имеющихся данных о повышении концентрации сывороточной PCSK9 как на фоне приема высоких доз статинов [45], так и на фоне ПД [24]. В настоящее время блокаторы PCSK9 показали свою эффективность и для улучшения липидного профиля крови [13, 28], и для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, высоким риском их развития и неэффективностью статинов в максимально переносимой дозе [36].

Еще одним фактором, значительно отягощающим прогноз у больных ИБС и ПД, является анемия [27], что делает необходимой коррекцию уровня гемоглобина у данной категории пациентов. Патогенез нефрогенной анемии достаточно сложен и связан с дефицитом или неэффективностью эритропоэтина, дефицитом железа, повреждающим воздействием уремических токсинов, кровопотерей и др. Снижение выработки

почками эритропоэтина играет основную роль в возникновении анемии при ХБП. Анемия, являясь причиной гипоксии тканей, ухудшает функцию почек и сердечно-сосудистой системы. По данным Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению анемии при ХБП в редакции 2014 г., целевой уровень гемоглобина для всех пациентов с ХБП установлен в диапазоне 10–12 г/дл, а лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином следует начинать лишь при снижении уровня гемоглобина до 9–10 г/дл [8].

В настоящее время в кардиологии активно используются методы визуализации коронарных артерий с применением контрастных веществ, которые, по сведениям многих авторов, приводят к ухудшению функции почек ввиду развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Частота КИН в среднем составляет 10,5%. ХБП — основной фактор риска появления КИН. Внимание к данной патологии обусловлено ее связью с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов после ЧКВ [25]. Экспертами KDIGO (2012) был разработан алгоритм профилактики КИН, включающий назначение максимальных доз статинов, а также проведение гидратации (особенно если исходная СКФ < 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) изотоническим раствором хлорида натрия, начиная примерно за 12 часов до процедуры, связанной с введением контрастного вещества, и продолжая как минимум 24 часа после нее, что может предотвратить как нарушения внутривисцеральной гемодинамики, так и прямое тубулотоксическое действие рентген-контрастного препарата. Гидратация

также способствует подавлению секреции вазопрессина, ингибированию РААС, повышению синтеза почечных простагландинов, ограничению повреждения клеток за счет разведения контраста [25]. Важными немедикаментозными факторами, влияющими на риск развития острого поражения почек, являются выбранный тип контрастного препарата и его объем [44]. Однако стоит отметить, что в настоящее время данные о частоте развития КИН завышены, поскольку ухудшение функции почек после коронароангиографии и ЧКВ может быть обусловлено как временными нарушениями гемодинамики, так и микроэмболиями в почку из-за микротравм аорты при введении катетера. Не исключается, что пациенты, подвергшиеся интервенционному вмешательству, изначально имеют более тяжелый соматический статус [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенных выше современных данных можно сделать вывод о наличии важных особенностей действия основных групп препаратов, применяемых для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), у больных с нарушением функции почек. Ввиду сложного механизма развития ИБС необходим комплексный подход к терапии данной категории пациентов, учитывающий изменения в эффектах лекарственных средств в условиях почечной дисфункции. В данной работе не рассматривалось назначение антитромботических препаратов, так как эта не менее актуальная тема будет представлена в следующем обзоре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григоренко В. Р., Палиенко Е. А., Пионова Е. Н. Перспективы применения прямого ингибитора ренина — алискирена // *Eur. Student Sci. J.* 2014. Vol. 2. URL: [sjes.esrae.ru/21-251](http://sjes.esrae.ru/21-251) (дата обращения — 26.10.2015).
2. Дралова О. В., Максимов М. Л., Дербенцева Е. А., Ермолаева А. С. и др. Альдостерон как маркер дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и коррекция его уровня у больных артериальной гипертензией II–III степени и хронической болезнью почек // *Эксперим. и клин. фармакология.* 2011. Т. 74. № 4. С. 14–17.
3. Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Роль β-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня // *Системные гипертензии.* 2015. Т. 12. № 1. С. 10–18.
4. Курапова М. В., Низямова А. Р., Ромашева Е. П., Давыдкин И. Л. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек // *Изв. Самарского научного центра РАН.* 2013. Т. 15. № 3. С. 1823–1826.
5. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации // *Рос. кардиол. журн.* 2014. Т. 8. № 112. С. 7–37.
6. Шестакова М. В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС // *Ожирение и метаболизм.* 2011. № 1. С. 21–25.
7. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (планарная лекция) // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 14–19.
8. Шило В. Ю., Добронравов В. А., Ермоленко В. М., Земченков А. Ю. и др. Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. URL: [http://www.nephro.ru/content/files/anemia\\_russian\\_2014.pdf](http://www.nephro.ru/content/files/anemia_russian_2014.pdf) (дата обращения — 03.12.2015).
9. Шляхова И. В., Саламахина Ю. М., Ефремова О. А., Камышников Л. А. Место блокаторов кальциевых каналов в лечении и профилактике хронической болезни почек при сопутствующей кардиоваскулярной патологии (на примере эссенциальной артериальной гипертензии) // *Науч. ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация».* 2013. Т. 24. № 25. С. 5–8.

10. Al Faleh H. F., Alsuwaida A. O., Ullah A., Hersi A. et al. Glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI formula is a powerful predictor of in-hospital adverse clinical outcomes after an acute coronary syndrome // *Angiology.* 2012. Vol. 63. N 2. P. 119–126.
11. Armitage J., Bowman L., Wallendszus K., Bulbulia R. et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. N 9753. P. 1658–1669.
12. Batenburg W. W., Danser A. H. J. (Pro)renin and its receptors: pathophysiological implications // *Clin. Sci.* 2012. Vol. 123. N 3. P. 121–133.
13. Cannon C. P., Cariou B., Blom D., McKenney J. M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomised controlled trial // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. N. 19. P. 1186–1194.
14. Chen Y., Zhao L., Li Q., Wheeler D. C. et al. Inflammatory stress reduces the effectiveness of statins in the kidney by disrupting HMGCoA reductase feedback regulation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. N 10. P. 1864–1878.
15. De Lemos J., Braunwald E., Blazing M., Murphy S. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet.* 2012. Vol. 380. N 9841. P. 581–590.
16. Di Nicolantonio J. J., Lavie C. J., Serebruany V. L., O’Keefe J. H. Statin wars: the heavyweight match — atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125. N 1. P. 7–16.
17. Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K. U., Kasiske B. L. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* 2013. Vol. 3. N 3. P. 259–305.
18. Fernandez G., Spatz E. S., Jablecki C., Phillips P. S. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials // *Cleveland Clin. J. Med.* 2011. Vol. 78. N 6. P. 393–403.
19. Gheorghiade M., Bohm M., Greene S. J., Fonarow G. C. et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial // *JAMA.* 2013. Vol. 309. N 11. P. 1125–1135.

20. Go A. S., Bansal N., Hlatky M. A., Lathon P. V. et al. Chronic kidney disease and risk of presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. N 15. P. 1600–1607.
21. Gugliucci A., Kinugasa E., Kotani K., Caccavello R. et al. Serum paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity is lower in end-stage renal disease patients than in healthy control subjects and increases after hemodialysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011. Vol. 49. N 1. P. 61–67.
22. Hammad F. T., Al-Salam S., Lubbad L. Does aliskiren protect the kidney following ischemia reperfusion injury? // *Physiol. Res.* 2013. Vol. 62. N 6. P. 681–690.
23. Holme I., Fayyad R., Faergeman O., Kastelein J. J. et al. Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial // *J. Intern. Med.* 2010. Vol. 267. N 6. P. 567–575.
24. Jin K., Park B. S., Kim Y. W., Vaziri N. D. et al. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 63. N 4. P. 584–589.
25. Kellum J. A., Aspelin P., Barsoum R. S., Burdmann E. A. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2. N 1. P. 1–138.
26. Kim H. J., Moradi H., Vaziri N. D. Renal mass reduction results in accumulation of lipids and dysregulation of lipid regulatory proteins in the remnant kidney // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 296. N 6. P. F1297–F1306.
27. Kitai Y., Ozasa N., Morimoto T. Prognostic implications of anemia with or without chronic kidney disease in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168. N 6. P. 5221–5228.
28. Li C., Lin L., Zhang W., Zhou L. et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials // *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Vol. 4. N 6. P. e001937.
29. McMurray J. J., Abraham W. T., Dickstein K., Køber L. et al. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE // *Eur. J. Heart Fail.* 2012. Vol. 14. N 4. P. 341–343.
30. McMurray J. J., Pitt B., Latini R., Maggioni A. P. et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2008. Vol. 1. N 1. P. 17–24.
31. Natsuaki M., Furukawa Y., Morimoto T., Sakata R. et al. Renal function and effect of statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary revascularization (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2) // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 110. N 11. P. 1568–1577.
32. Oriajfo S. E., Oriajfo N., Oriajfo M., Iruolagbe C. et al. Cellular and molecular mechanisms of the enhanced survival benefits of the  $\beta$ 1-adrenoceptor biased agonist, carvedilol, in diabetic cardiomyopathy with heart failure: a case report and literature review // *Int. Res. J. Pharm. Pharmacol.* 2015. Vol. 5. N 2. P. 032–047.
33. Petras D., Koutrotsos K., Kordalis A., Tsioufis C. et al. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 8. N 3. P. 197–205.
34. Pouleur A. C., Uno H., Prescott M. F., Desai A. et al. Suppression of aldosterone mediates regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011. Vol. 12. N 4. P. 483–490.
35. Ptinopoulou A. G., Pikilidou M. I., Lasaridis A. N. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review // *Hypertens. Res.* 2013. Vol. 36. N 2. P. 91–101.
36. Robinson J. G., Farnier M., Krempf M., Bergeron J. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. N 16. P. 1489–1499.
37. Rusai K., Schmaderer C., Hermans J. J., Lutz J. et al. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury // *Transplantation.* 2011. Vol. 92. N 9. P. 999–1004.
38. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Banach M., Więcek A. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge // *Int. Urol. Nephrol.* 2015. Vol. 47. N 5. P. 805–813.
39. Schaeffner E. S., Kurth T., Curhan G. C., Glynn R. J. et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. N 8. P. 2084–2091.
40. Sealey J. E., Alderman M. H., Furberg C. D., Laragh J. H. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels // *Am. J. Hypertens.* 2013. Vol. 26. N 6. P. 727–738.
41. Shepherd J., Kastelein J. J., Bitner V., Deedwania P. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. N 15. P. 1448–1454.
42. Stone N. J., Robinson J., Lichtenstein A. H., Merz C. N. B. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2014. Vol. 129. N 25. P. S1–S45.
43. Sun C. Y., Cherng W. J., Jian H. Z., Hsu H. H. et al. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition // *Hypertens. Res.* 2012. Vol. 35. N 3. P. 304–311.
44. Tunuguntla A., Daneault B., Kirtane A. J. Novel use of the Guideliner catheter to minimize contrast use during PCI in a patient with chronic kidney disease // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 80. N 3. P. 453–455.
45. Welder G., Zineh I., Pacanowski M. A., Troutt J. S. et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol // *J. Lipid. Res.* 2010. Vol. 51. N 9. P. 2714–2721.
46. Wichmann J. L., Katzberg R. W., Litwin S. E., Zwerner P. L. et al. Contrast-induced nephropathy // *Circulation.* 2015. Vol. 132. N 20. P. 1931–1936.
47. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J. P. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 37. P. 2541–2619.
48. Wu M. T., Tung S. C., Hsu K. T., Lee C. T. Aliskiren add-on therapy effectively reduces proteinuria in chronic kidney disease: an open-label prospective trial // *J. Renin Angiotensin Aldosterone System.* 2014. Vol. 15. N 3. P. 271–277.
49. Yan Y. L., Qiu B., Wang J., Deng S. B. et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2015. Vol. 5. N 5. P. e006886.
50. Yeung C. K., Shen D. D., Thummel K. E., Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport // *Kidney Int.* 2014. Vol. 85. N 3. P. 522–528. 

Библиографическая ссылка:

Зыков М. В. Патофизиологический подход к лечению ишемической болезни сердца в сочетании с почечной дисфункцией // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 22–26.

# Догоспитальная летальность пациентов с ишемической болезнью сердца при острых коронарных синдромах

В. В. Кириллов

Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, г. Москва

**Цель исследования:** проанализировать смертность пациентов поликлиники на догоспитальном этапе (ДГЭ) при оказании им скорой медицинской помощи за 5 лет по виду летального исхода, нозологическим формам, срокам наступления смерти и ее причинам.

**Дизайн:** ретроспективный анализ.

**Материалы и методы.** Методом выборочного наблюдения были изучены 266 летальных исходов на ДГЭ: 123 внезапные коронарные смерти (ВКС), 74 случая внезапной смерти, не связанной с острыми проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), и 69 ожидаемых летальных исходов.

**Результаты.** Из всех случаев внезапной смерти на долю ВКС пришлось 62,4%, а в 37,6% случаев отметили скоропостижную некоронарную смерть. Среди 123 умерших ВКС у 44 (35,8%) ее основной причиной явился острый инфаркт миокарда, у 45 (36,6%) — острая коронарная недостаточность. Таким образом, острая коронарная катастрофа отмечена в 72,4% случаев. Острую сердечно-сосудистую недостаточность наблюдали у 34 (27,6%) больных, умерших ВКС. У 17 из них смерть была связана с некупирующимся ангинозным синдромом на фоне сложных нарушений ритма. В остальных 17 случаях причинами смерти были терминальные осложнения хронической ИБС: сердечная астма, отек легких, тромбоэмболии и кровоизлияния в мозг, острая аневризма сердца.

**Заключение.** Внезапная коронарная смерть — наиболее частый (46,2%) вид летального исхода у больных ИБС на ДГЭ. В 78,9% случаев он был обусловлен развитием фатальной фибрилляции желудочков.

**Ключевые слова:** скорая медицинская помощь, острый коронарный синдром, внезапная коронарная смерть, угрожающие жизни аритмии.

## Pre-Hospital Mortality in Patients with Ischemic Heart Disease Who Developed Acute Coronary Syndromes

V. V. Kirillov

Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

**Study Objective:** To analyze data over a 5-year period about pre-hospital deaths of outpatients, who were receiving emergency medical care, with respect to the type of death, underlying disorder, time of death, and its cause.

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

**Materials and Methods:** A sample survey was conducted to study 266 pre-hospital deaths: 123 sudden coronary deaths (SCD), 74 sudden deaths not related to acute manifestations of ischemic heart disease (IHD), and 69 expected deaths.

**Study Results:** Of all sudden deaths, 62.4% of cases were SCD, and 37.6% of cases were sudden non-coronary deaths. Of the 123 cases of SCD, the main cause of death was acute myocardial infarction in 44 (35.8%) patients and acute coronary insufficiency in 45 (36.6%) patients. Thus, acute coronary events occurred in 72.4% of cases. Acute cardiovascular failure developed in 34 (27.6%) patients who died from SCD. Seventeen of them died of incessant angina associated with complex rhythm disorders. The other 17 patients died of terminal complications of chronic IHD such as cardiac asthma, pulmonary edema, thromboembolism and cerebral hemorrhage, and acute aneurysm of the heart.

**Conclusion:** In patients with IHD, sudden coronary death was the most frequent (46.2%) form of death in the pre-hospital settings. In 78.9% of cases, it was caused by fatal ventricular fibrillation.

**Keywords:** emergency medical care, acute coronary syndrome, sudden coronary death, life-threatening arrhythmias.

**П**роблема внезапной коронарной смерти (ВКС) пациентов, страдающих ИБС, актуальна в мире более ста лет [7, 13]. Почти повсеместно клиницисты находятся в постоянном поиске оптимизации мер по повышению эффективности оказания СМП при возникновении угрозы ВКС на догоспитальном этапе (ДГЭ) [19].

В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ИБС принадлежит первое место [18] ввиду серьезности прогноза при развитии нестабильной стенокардии, острой коронарной недостаточности (ОКН), инфаркта миокарда (ИМ) и ВКС [1, 6]. По данным ВОЗ [5], в 52% случаев смерть на ДГЭ от первого сердечного приступа среди лиц 45–75 лет является внезапной [21], наиболее часто она наступает в первые часы после возникновения проявлений ОКН [3]. Внезапная смерть в 60% случаев происходит дома, до прибытия врача амбулаторной сети [10, 14], из них 25% — это и фатальный исход внезапной остановки сердца, произошедший на ДГЭ мгновенно [9].

Из числа внезапно умерших более чем половине больных (54%) состояние здоровья позволяло продолжать профессиональную деятельность [8], в связи с чем очевиден не только экономический, но и огромный социальный ущерб, наносимый обществу [15]. В целом борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями вышла за рамки медицины и стала задачей государственной [2], а мероприятия по борьбе с ВКС — одними из главнейших в кардиологии [4, 17, 20].

Оптимизация методов оказания СМП пациентам, угрожаемым по ВКС, создала предпосылки для разработки в конце 1980-х гг. комплексной программы решения проблемы внезапной смерти в Медицинском центре Управления делами Президента РФ на уровне поликлиники и стационара. В ней был особенно важен анализ внезапных смертельных исходов у больных ИБС в зависимости от вида коронарной патологии и причин внезапной остановки сердца на ДГЭ [11].

**Цель исследования:** проанализировать смертность пациентов поликлиники на ДГЭ за 5 лет по виду летального исхо-

Кириллов Валерий Викторович — к. м. н., врач общей практики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15. E-mail: vvkirillov1943@rambler.ru

да, нозологическим формам, срокам наступления смерти и ее причинам.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Представлен анализ 5-летнего изучения случаев ВКС на ДГЭ среди пациентов Первой поликлиники Медицинского центра в 1984–1988 гг. Численность популяции — более 25 тыс. человек, большую часть составляли лица старше 55 лет.

Объектами исследования стали 89 804 карты вызова бригаад СМП к больным поликлиники (в 49% случаев по поводу сердечно-сосудистых заболеваний), заполненные врачами скорой помощи, и данные 992 историй болезни пациентов с ИМ, экстренно госпитализированных в стационар. Проведен также анализ 438 случаев летального исхода у больных ИБС (172 — в стационаре и 266 — на ДГЭ).

Были изучены результаты опроса больных, родственников или других свидетелей ВКС и материалы «Карт случаев догоспитальной смертности» пациентов, а также протоколы вскрытий умерших внезапно, проводимых в Центральной клинической больнице (ЦКБ).

ВКС считали смерть, предположительно связанную с электрической нестабильностью миокарда, наступившую мгновенно или в пределах 1–24 часов от начала сердечного приступа у здорового человека или больного, находившегося до этого в удовлетворительном состоянии. Методом выборочного наблюдения изучены и статистически обработаны данные о всех 266 смертях на ДГЭ: о 123 ВКС и 143 случаях, когда скоропостижные летальные исходы не были связаны с острыми проявлениями ИБС или когда смерть была ожидаемой.

Для целевого сбора сведений по характеру течения ИБС выделяли две основные формы стенокардии: стабильную и нестабильную.

Диагнозы ОКН и ИМ устанавливали на основании общепринятых клинических и диагностических критериев, рекомендованных ВОЗ (1979).

Диагноз кардиогенного шока ставили, руководствуясь классификацией В. Н. Виноградова, В. Г. Попова и А. С. Сметнева (1980) по трем степеням выраженности.

Для оценки тяжести и клинических форм выраженности острой сердечной недостаточности (ОСН) применяли классификацию NYHA (по Т. Киллипу).

Диагноз ХСН устанавливали по предложенной Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко классификации (1972), выделяя три стадии.

При определении недостаточности ЛЖ основывались на признаках, предложенных В. Г. Поповым и В. К. Тополянским (1975): различали сердечную астму и отек легких.

Диагноз ВКС устанавливали на основании клинических данных и ЭКГ и фиксировали при наличии следующих признаков: отсутствии кровообращения, прекращении самостоятельного дыхания и утраты сознания. Механизм остановки сердца уточняли при помощи ЭКГ-мониторинга. При этом различали фибрилляцию желу-

дочков, асистолию и электромеханические диссоциацию. Диагностированную фибрилляцию желудочков подразделяли на первичную, которая чаще развивалась при неосложненном течении ИМ, и вторичную, возникавшую на фоне другого осложнения ИМ.

В математической системе анализа мы опирались на установленные данные: факторы риска ВКС, диагностические критерии ИМ, ОКН, ОСН, фибрилляции желудочков, асистолии, электромеханической диссоциации и показатели летальности. При этом использовали метод весомости отдельных фактических данных по превалирующему компоненту с оценкой информативности признаков по С. Кульбаку, связь между качественными признаками определяли по  $\chi^2$ -критерию (метод Стьюдента). Данные представляли в виде абсолютных и относительных частот или средних значений.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

За 5 лет в изученной популяции были констатированы 438 летальных исходов: в 266 случаях — на ДГЭ (60,7% наблюдений) и в 172 случаях (39,3%) — в стационаре (табл. 1). Уровень летальности в стационаре подвержен значительным колебаниям (от 10,5 до 26,2%), что связано со сроками экстренной госпитализации от начала заболевания, развитием осложнений, а также возрастом и полом пациентов.

Повышение летальности в ЦКБ (как и рост общей летальности) мы наблюдали на 4-й и 5-й год исследования при ранней госпитализации лиц с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. В основном она увеличивалась за счет более оперативного оказания СМП, что сокращало длительность ДГЭ, в связи с чем в ЦКБ быстрее поступали лица с худшим коронарным прогнозом, которые раньше умирали на ДГЭ.

Наиболее частой причиной летальных исходов в стационаре была ИБС — у 85 (49,4%) больных, основная доля приходилась на ИМ — он имел место у 50 человек, его осложнения наблюдались у 32 из них (коронарный шок — у 10, фибрилляция желудочков — у 13, отек легких — у 9), они были диагностированы в первые сутки острого ИМ (ОИМ) (табл. 2). Из умерших в стационаре 108 (62,8%) больных были старше 70 лет.

К факторам, влияющим на исходы ИМ, мы относили пожилой возраст, перенесенный ранее ИМ (38%), стенокардию напряжения (66%), гипертоническую болезнь (41%) и нарушения ритма и проводимости (54%).

Однако, по мнению ряда клиницистов [3, 9, 14], больничная летальность имеет относительное значение в структуре общей летальности и не может служить объективным критерием оценки эффективности проводимых профилактических мер борьбы с ИБС.

Результаты анализа подтвердили, что рост уровня общей летальности (см. табл. 2) связан в первую очередь с высокой догоспитальной смертностью больных, поскольку

Таблица 1

**Показатели общей летальности по годам наблюдения (возраст больных — 40–90 лет), n (%)**

Виды летальности	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Догоспитальная (n = 266)	57 (21,4)	60 (22,5)	39 (14,7)	54 (20,3)	56 (21,1)
Стационарная (n = 172)	34 (19,8)	18 (10,5)	31 (18,0)	44 (25,5)	45 (26,2)
Общая (n = 438)	91 (20,8)	78 (17,8)	70 (16,0)	98 (22,4)	101 (23,0)

каждый четвертый-пятый больной ИБС погибает на ДГЭ, и доля умерших от острых сердечно-сосудистых заболеваний составляет 46,2% от всех скончавшихся дома.

На основании более многочисленной группы случаев летального исхода на ДГЭ (266 человек) (рис.) и сопоставлении факторов риска, которые привели к внезапной смерти, нами были установлены различные причины летальных исходов у пациентов, в том числе и реанимированных на ДГЭ. После временного восстановления жизненных функ-

ций они были госпитализированы в ЦКБ. Мы учитывали весомость отдельных факторов риска, что позволило более дифференцированно оценить целый ряд случаев остановки сердца при так называемой ожидаемой и внезапной некоронарной смерти.

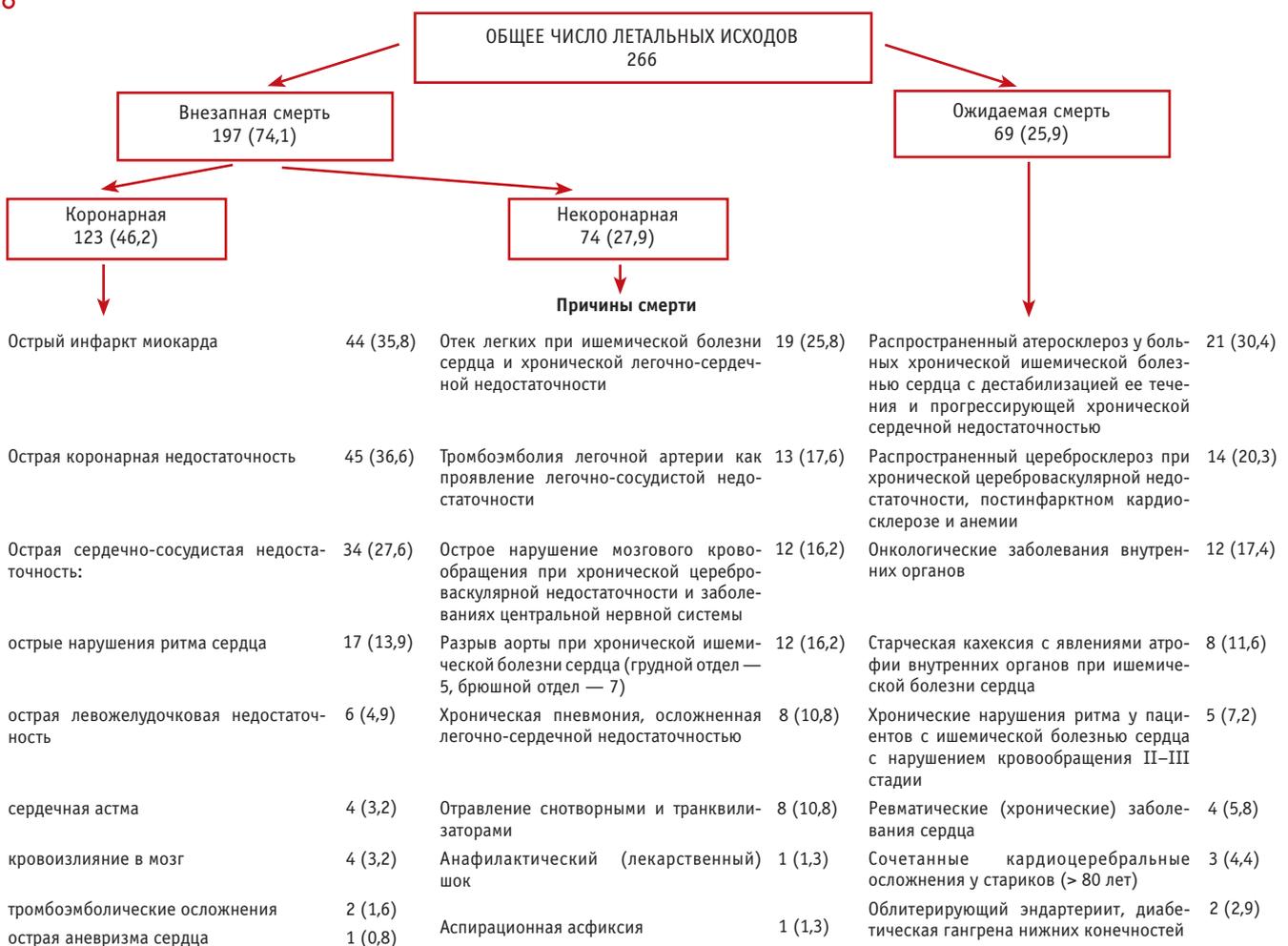
Ожидаемая смерть (69 случаев) стала следствием тех нарушений функций организма, которые являются конечной стадией длительно текущего хронического заболевания (хронических ИБС и ишемической болезни мозга, ревмати-

Таблица 2

Структура общей летальности (виды, нозологические формы, число случаев), n (%)

Нозологические формы	Догоспитальная летальность (n = 266)	Стационарная летальность (n = 172)	Общая летальность (n = 438)
Острые сердечно-сосудистые заболевания:	123 (46,2)	56 (32,6)	179 (40,9)
• острый инфаркт миокарда;	44 (16,5)	28 (16,3)	72 (16,4)
• острая коронарная недостаточность;	45 (16,9)	22 (12,8)	67 (15,3)
• острая сердечно-сосудистая недостаточность	34 (12,8)	6 (3,5)	40 (9,1)
Прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность	31 (11,6)	10 (5,8)	41 (9,3)
Хронические сердечно-сосудистые заболевания	35 (13,2)	11 (6,4)	46 (10,5)
Тромбоэмболические осложнения	13 (4,9)	8 (4,6)	21 (4,8)
Онкологические заболевания	12 (4,5)	75 (43,6)	87 (19,9)
Другие заболевания	52 (19,6)	12 (7,0)	64 (14,6)

Рис. Распределение умерших на догоспитальном этапе по видам и непосредственным причинам смерти, n (%)



ческих и онкологических заболеваний, сочетанных осложнений кардиоцеребрального характера у стариков и т. п.).

В 74 случаях скоропостижная некоронарная смерть наступила у пациентов, имеющих в анамнезе ряд заболеваний внутренних органов и сосудов, на фоне сопутствующей хронической недостаточности кровообращения (мозгового, легочного, коронарного и сердечно-сосудистого характера). У таких больных имели место хроническая цереброваскулярная, легочно-сердечная, кардиальная, сердечно-сосудистая недостаточность (хроническая аневризма аорты, облитерирующий эндартериит нижних конечностей и т. п.), что способствовало нарастанию клинических проявлений основного заболевания и привело к неожиданной смерти некоронарного генеза.

Ход анализа позволил все случаи остановки сердца разделить по распространенности на три вида (табл. 3).

Из всех случаев внезапной смерти на долю ВКС пришлось 62,4%, а в 37,6% случаев отметили скоропостижную, но некоронарную смерть. Среди 123 умерших ВКС у 44 (35,8%) ее непосредственной причиной явился ИМ, диагностированный на ДГЭ. У 27 (22%) пациентов был диагностирован первичный, у 17 (13,8) — повторный ИМ. ИМ с гемотампонадой наблюдался у 6 (4,9%) пациентов: в 1-й год исследования у одного, во 2-й — у двух человек, в остальные годы — по одному случаю.

Основными причинами ВКС, кроме ОИМ, были ОКН и острая сердечно-сосудистая недостаточность (табл. 4).

Причины смерти при ОКН определяли по данным клиники, ЭКГ и верифицированным патоморфологическим данным. В зависимости от площади диагностировали трансмуральные (n = 29) и крупноочаговые (n = 16) поражения. Таким

образом, острая коронарная катастрофа отмечена в 72,4% случаев (ИМ и ОКН), то есть у 89 больных с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Острую сердечную (сосудистую) недостаточность наблюдали у 34 больных. У 17 из них смерть была связана с некупирующимся болевым синдромом, сопровождавшимся сложными нарушениями ритма и проводимости. В остальных 17 случаях причинами смерти были терминальные осложнения хронической ИБС: острая левожелудочковая недостаточность, тромбоэмболии, кровоизлияния в мозг, сердечная астма и острая аневризма сердца.

ВКС — это самые частые летальные исходы на ДГЭ (46,2% случаев). Ежегодно ВКС умирали 14–35 человек (в среднем примерно 24). В таблице 5 приведены данные о ежегодных случаях ВКС, средний ежегодный показатель составлял 10,2 на 10 000 человек.

Среди 266 умерших на ДГЭ от ИБС скончались 218 (82%), а у 48 (18%) больных летальный исход был обусловлен другими причинами (см. рис.). Так, в группе ожидаемой смерти у 18 пациентов были: онкологические заболевания (n = 12), ревматизм (n = 4), сахарный диабет (n = 2); в группе скоропостижной некоронарной смерти (30 человек) у 12 пациентов отмечены ОНМК, у 8 — хроническая пневмония с осложнениями, еще у 8 — отравления снотворными и транквилизаторами, по одному случаю анафилактического шока и аспирационной асфиксии. Данные о ежегодной смертности пациентов от ИБС и соотношение ВКС с другими летальными исходами представлены в таблице 6.

За 5 лет от ИБС и сочетанной органной патологии умерли 218 человек. Минимальная доля ВКС в годовой летальности

Таблица 3

**Структура летальности на догоспитальном этапе, n (%)**

Виды смерти	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Ожидаемая (n = 69)	9 (13,0)	17 (24,7)	6 (8,7)	12 (17,4)	25 (36,2)
Внезапная (n = 197):					
• коронарная (n = 123);	48 (24,4)	43 (21,8)	33 (16,7)	42 (21,3)	31 (15,8)
• некоронарная (n = 74)	34 (27,6)	35 (28,4)	19 (15,5)	14 (11,4)	21 (17,1)
	14 (18,9)	8 (10,8)	14 (18,9)	28 (37,8)	10 (13,6)
Итого (% от 266)	57 (21,4)	60 (22,6)	39 (14,6)	54 (20,3)	56 (21,1)

Таблица 4

**Структура причин внезапной коронарной смерти (n = 123), n (%)**

Причины смерти	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Острый инфаркт миокарда:					
повторный;	9 (20,4)	9 (20,4)	10 (22,8)	7 (15,9)	9 (20,4)
первичный	5 (29,4)	3 (17,6)	4 (23,6)	3 (17,6)	2 (11,8)
	4 (14,8)	6 (22,2)	6 (22,2)	4 (14,8)	7 (26,0)
Острая коронарная недостаточность	15 (33,3)	12 (26,7)	6 (13,5)	5 (11,1)	7 (15,6)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	10 (29,4)	14 (41,2)	3 (8,8)	2 (5,9)	5 (14,7)

Таблица 5

**Показатели внезапной коронарной смерти в организованной популяции**

Показатели	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Всего за 5 лет	Средний ежегодный показатель
Число умерших	34	35	19	14	21	123	24,6
Показатель на 10 000 чел.	14,1	14,5	7,9	5,8	8,7	51,0	10,2

от ИБС — 35%, максимальная — 69,4%. В среднем ВКС составила 56,4% летальных исходов среди 218 больных ИБС. Из 123 умерших ВКС от ОИМ и ОКН скончались 60,0–85,7%, таким образом, они стали главной причиной летальных исходов у больных с острой сердечной патологией.

Согласно полученным данным, около 23% смертей среди 89 больных с ИМ и ОКН произошли в течение 1 часа, еще примерно 18% — в первые 2 часа и 59% в первые 24 часа от начала заболевания. Наша оценка этой характеристики согласуется с мнением многих авторов [13, 14, 21] о том, что смерть от острой коронарной катастрофы наступает чаще всего до госпитализации. Практическая работа выявляет причины данного явления, оно связано с поздней обращаемостью больных к семейному врачу или врачу отделения СМП [10, 16]. Особую остроту данная проблема приобретает при оказании СМП больным пожилого возраста в связи с частотой развития ОКН в этой возрастной группе, нерезкой выраженностью болевого синдрома, стертой ЭКГ-симптоматики и связанными с этим трудностями диагностики.

В течение 5 лет число больных с ИМ (подтвержденным в стационаре) составило 784 (у 208 больных из 992, госпитализированных врачами СМП, отмечена гипердиагностика ИМ, в связи с чем эти случаи нами не учитывались). Ежегодно в среднем ИМ возникал у 156 человек (табл. 7).

Ежегодно внезапно умирали от 12 до 24 человек. На протяжении 5 лет процент внезапно умерших колебался от 6,8 до 15,8. Анализ показателей внезапной летальности 784 больных с ИМ показывает, что в исследуемой популяции умирал внезапно в первые 6 часов каждый 9-й с ИМ и в первые 24 часа — каждый 14-й.

Анализ представленных эпидемиологических, клинических и морфологических данных (табл. 1–7 и рис.) доказывает, что ИБС и ИМ тесно связаны с проблемой ВКС. Эта точка зрения подтверждается и сведениями о возможностях ее прогнозирования у больных ИБС высокого риска [12].

Исходя из клинических признаков дестабилизации стенокардии и предикторов ВКС, мы провели системный анализ внезапных летальных исходов у пациентов с ИБС в зависимости от вида коронарной патологии и причин ВКС. Острое нарушение кровоснабжения сердца является основной при-

чиной ВКС на ДГЭ. Клинически оно может проявляться в трех видах: ОИМ, ОКН и острая сердечно-сосудистая недостаточность (табл. 8).

Причинами ВКС у пациентов с ИМ были первичная (n = 20) и вторичная (n = 12) фибрилляция желудочков и асистолия (n = 12), возникшие на этапе оказания пациентам СМП (см. табл. 8).

Первичная фибрилляция желудочков при ОИМ возникла в 35% случаев (у 7 человек) внезапно, без предвестников, за счет трансформации синусовой тахикардии в фибрилляцию желудочков. Еще у 9 больных произошел резкий переход частой желудочковой экстрасистолии с преобладанием спаренных экстрасистол в первичную фибрилляцию желудочков, наконец, у 4 человек с ОИМ и мерцательной аритмией наблюдали ее спонтанный переход в фибрилляцию желудочков.

Вторичная фибрилляция желудочков в 27,3% случаев (у 12 больных) развивалась в равной степени на фоне ХСН IIА и IIБ стадий, причем отмечались как признаки кардиогенного шока II степени (6 человек), так и явления отека легких (также у 6 пациентов).

Асистолия как форма внезапной остановки сердца возникла также у 12 человек. В 5 случаях она предшествовала гемотампонаде, связанной с разрывом миокарда, у 4 пациентов наблюдалась при нарушениях внутрисердечной проводимости — блокадах ножек пучка Гиса. Асистолия также имела место (по 1 случаю) на фоне ХСН стадии IIА (в случаях кардиогенного шока и отека легких), а также на фоне ХСН стадии IIБ при ТЭЛА.

Суммируя данные, мы констатируем, что причинами внезапной остановки сердца у 44 больных с ОИМ в 32 случаях была фибрилляция желудочков и в 12 случаях — асистолия. Отличительными признаками их появления являются трансмуральное поражение мышцы сердца на фоне ХСН, сложные нарушения ритма и внутрисердечной проводимости с развитием гемотампонад.

Первичность развития ОКН отмечена среди всех 45 пациентов. У 24 (53,3%) из них клиника и ЭКГ были типичны для трансмурального ИМ, у 21 (46,7%) пациента клинические проявления были характерны для крупноочаговых поражений миокарда.

Таблица 6

**Показатели смертности от ишемической болезни сердца, n (%)**

Показатели	1-й год (n = 49)	2-й год (n = 53)	3-й год (n = 32)	4-й год (n = 40)	5-й год (n = 44)	Всего за 5 лет (n = 218)
Внезапная коронарная смерть:	34 (69,4)	35 (66,0)	19 (59,4)	14 (35,0)	21 (47,7)	123 (56,4)
• острые инфаркт миокарда и коронарная недостаточность;	24 (70,6)	21 (60,0)	16 (84,2)	12 (85,7)	16 (76,2)	89 (72,4)
• острая сердечно-сосудистая недостаточность	10 (29,4)	14 (40,0)	3 (15,8)	2 (14,3)	5 (23,8)	34 (27,6)
Внезапная некоронарная смерть	8 (16,3)	5 (9,5)	8 (25,0)	17 (42,5)	6 (13,7)	44 (20,2)
Ожидаемая смерть	7 (14,3)	13 (24,5)	5 (15,6)	9 (22,5)	17 (38,6)	51 (23,4)

Таблица 7

**Число больных с острым инфарктом миокарда и умерших внезапно в течение 5 лет наблюдения**

Показатели	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Всего за 5 лет	Среднегодовой показатель
Число больных с инфарктом миокарда	155	133	159	177	160	784	156,8
Из них внезапно умерли	24	21	16	12	16	89	17,8
Соотношение случаев в процентах	15,5	15,8	10,1	6,8	10,0	11,3	11,6

Распределение 123 умерших с ишемической болезнью сердца в зависимости от вида коронарной патологии и причин внезапной коронарной смерти

Причины внезапной коронарной смерти	Острый инфаркт миокарда (n = 44)								Острая коронарная недостаточность (n = 45)							Острая сердечно-сосудистая недостаточность (n = 34)								
	Без предвестников	Нарушения ритма			Кардиогенный шок	Отек легких	Тромбоэмболия легочной артерии	Разрыв миокарда	Без предвестников	Нарушения ритма			Кардиогенный шок	Отек легких	Тромбоэмболия легочной артерии	Без предвестников	Нарушения ритма		Блокады ножки пучка Гиса	Сердечная астма	Отек легких	Острая аневризма	Тромбоэмболия легочной артерии	Острое нарушение мозгового кровообращения
		Желудочковая экстрасистолия	Мерцательная аритмия	Блокады ножки пучка Гиса						Желудочковая экстрасистолия	Пароксизмальная желудочковая тахикардия	Блокады ножки пучка Гиса					Некупирующийся болевой синдром с нарушением атриовентрикулярной проводимости	Блокады ножки пучка Гиса						
Первичная фибрилляция желудочков (n = 54)	7	9	4	–	–	–	–	4	12	6	–	–	–	–	9	–	–	3	–	–	–	–	–	
Вторичная фибрилляция желудочков (n = 43)	–	–	–	–	6	6	–	–	–	–	–	10	7	–	–	–	–	–	6	4	–	–	4	
Асистолия (n = 25)	–	–	–	4	1	1	5	–	–	–	3	1	1	1	–	4	–	1	–	–	–	2	–	
Электромеханическая диссоциация (n = 1)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	

Наиболее частыми причинами ВКС при ОКН были первичная (n = 22) и вторичная (n = 17) фибрилляция желудочков, асистолия (n = 6) в случаях развития острого повреждения миокарда у больных на дому, на этапе оказания им СМП.

Первичная фибрилляция возникла у 22 (48,9%) пациентов внезапно, на фоне относительно стабильной гемодинамики. У 17 (37,8%) больных до развития вторичной фибрилляции течение заболевания осложнилось явлениями острой недостаточности ЛЖ: кардиогенным шоком I–II степени (10 человек) и отеком легких (7 человек), чаще при ХСН IIБ-стадии. Развитие асистолии как одной из форм внезапной остановки сердца наблюдали у 6 больных с ОКН. У 3 пациентов ее возникновению предшествовало нарушение внутрижелудочковой проводимости — рецидивирующая блокада левой ножки пучка Гиса. В остальных 3 случаях с одинаковой частотой асистолия наблюдалась на фоне кардиогенного шока, отека легких и ТЭЛА.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность стала основой внезапной остановки сердца у 34 больных. Причинами ВКС при ней были первичная (n = 12) и вторичная (n = 14) фибрилляция желудочков, асистолия (n = 7) и электромеханическая диссоциация (n = 1) при оказании СМП данной группе больных.

Развитие острой левожелудочковой недостаточности и остановки дыхания наблюдали у 14 (41,2%) больных ИБС с АГ. Повышение гидростатического давления в сосудах малого круга привело у 6 (42,8%) пациентов к возник-

новению сердечной астмы, резкому усугублению явлений недостаточности кровообращения с исходом в фибрилляцию желудочков. У 4 (28,6%) человек диагностировали более тяжелую форму острой недостаточности, когда в последующем имел место альвеолярный отек легких с танатогенной вторичной фибрилляцией желудочков.

Основной причиной прекращения дыхания еще у 4 больных было ОНМК с кровоизлиянием и поражением высших отделов ЦНС. ВКС в результате вторичной фибрилляции была связана с первичным прекращением дыхания, а остановка сердца была вторичной.

У 20% больных с острой сердечно-сосудистой недостаточностью причинами ВКС были другие аритмии — резкая брадикардия или асистолия. Так, в 7 случаях внезапной остановки сердца, возникшей на фоне некупирующегося в течение 30 мин приступа стенокардии, болевой синдром привел к гипоксии и нарушению сердечной деятельности. У 5 больных это способствовало острому развитию асистолии, когда причиной остановки сердца стали нарушения атриовентрикулярной проводимости. У 2 других пациентов с исходной сердечной недостаточностью и хроническим тромбофлебитом асистолия возникла вследствие массивной ТЭЛА.

При клинической картине острой сердечно-сосудистой недостаточности мы наблюдали один случай разрыва дуги аорты у пожилой больной ИБС, причем преобладали явления электромеханической диссоциации с затуханием активности сердца.

Итак, главной причиной внезапной смерти 34 больных была острая сердечно-сосудистая недостаточность, ее предвестниками стали тахикардия, реже брадикардия, явления коллапса, одышки и аритмии с развитием фибрилляции желудочков и остановкой сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной причиной догоспитальной летальности больных явились сердечно-сосудистые заболевания, в основном обусловленные ишемической болезнью сердца (ИБС). Ведущее место в структуре летальности при ИБС занимала внезапная коронарная смерть (ВКС) — 46,2 % случаев.

К факторам, оказывающим определенное влияние на возникновение ВКС, относили пожилой возраст (старше

70 лет), перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ) (38%), стенокардию напряжения (66%), гипертоническую болезнь (41%) и нарушения ритма и проводимости.

Основными причинами ВКС на догоспитальном этапе у 123 больных ИБС стали ОИМ (35,8%), острая коронарная (36,6%) и сердечно-сосудистая (27,6%) недостаточность. В 41% случаев внезапный летальный исход при ОИМ наступал в первые 1–2 часа от начала заболевания.

Внезапная остановка сердца при ВКС в 78,9% случаев была связана с развитием фибрилляции желудочков, в 20,3% — с асистолией и 0,8% — с электромеханической диссоциацией. В 37% случаев первичная фибрилляция желудочков возникла внезапно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Аникина Н. А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) // Рос. кардиол. журн. 2011. № 2. С. 59–64.
2. Бокерия Л. А., Ревшвили А. Ш., Голухова Е. З., Базаев В. А. Отчет о выполнении межведомственной программы РАМН «Совершенствование методик профилактики, диагностики и лечения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (Внезапная сердечная смерть)» на 2005–2008 гг. // Анн. аритмологии. 2008. № 4. С. 5–33.
3. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ. Т. 2. М.: Логосфера, 2012. С. 1037–1080.
4. Вёрткин А. Л., Морозов С. Н., Майкова Н. Ю., Никишов И. В. и др. Опыт лечения острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе в различных городах СНГ // Доктор.Ру. Кардиология Ревматология. 2012. № 2 (70). С. 11–15.
5. ВОЗ. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / Под ред. S. Mendis, P. Puska, V. Norrving; пер. с англ. Женева: Изд-во «Весь Мир», 2013. 157 с.
6. Габинский Я. Л., Гришина А. А. Структура летальности больных с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007. № 6. С. 22–29.
7. Деметьева Н. М. Скоропостижная смерть от атеросклероза венечных артерий. М.: Медицина, 1974. 215 с.
8. Димов А. С., Максимов Н. И. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2013. № 2. С. 98–104.
9. Доцицин В. Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии // Рос. кардиол. журн. 2000. № 1. С. 43–52.
10. Захарова А. Е., Кисленко Н. В. Острая остановка кровообращения у больных с острым коронарным синдромом: патофизиологические механизмы и прогноз исхода течения заболевания // Мед. алфавит. 2015. № 3. С. 33–37.
11. Кириллов В. В. Клинико-морфологическая характеристика причин внезапных летальных исходов при ишемической болезни сердца // III Рос. нац. конгр. кардиологов (Санкт-Петербург, 8–11 окт. 2002): тез. докл. М., 2002. С. 179–180.
12. Кириллов В. В. Прогнозирование развития внезапной коронарной смерти в группе больных ишемической болезнью сердца высокого риска // Скорая медицинская помощь. 2015. № 4. С. 14–21.
13. Лаун Б. Дети Гиппократа XXI века: дела сердечные. М.: Эксмо, 2010. С. 169–199.
14. Мазур Н. А. Внезапная сердечная смерть // Практ. кардиология. М.: Медпрактика-М, 2009. С. 148–164.
15. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Клин. медицина. 2012. № 3. С. 4–7.
16. Стародубов В. И., Калининская А. А., Шляфер С. И. Объем и характер деятельности службы скорой медицинской помощи в Российской Федерации // Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы развития. М.: Медицина, 2007. С. 148–168.
17. Сторожаков Г. И., Гендлин Г. Е., Ревшвили А. Ш. Внезапная сердечная смерть // Интенсивная терапия: национальное руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 624–650.
18. Харченко В. И., Какорина Е. П., Корякин М. В., Вирин М. М. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России. Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме // Рос. кардиол. журн. 2005. № 1. С. 5–15.
19. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране // Кардиол. вестн. 2009. № 1. С. 5–10.
20. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Развитие современных организационных и лечебных технологий лечения острого коронарного синдрома как важное условие снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации // Болезни сердца и сосудов. 2008. № 4. С. 4–11.
21. Lopshire J. C., Zipes D. P. Sudden cardiac death. Better understanding of risk, mechanisms and treatment // Circulation. 2006. Vol. 114. N 11. P. 1134–1138. **D**

Библиографическая ссылка:

Кириллов В. В. Догоспитальная летальность пациентов с ишемической болезнью сердца при острых коронарных синдромах // Доктор.Ру. 2016. № 2 (119). С. 27–33.

# Эпикардальное ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска. Возможности медикаментозной коррекции

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

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>3</sup> Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

**Цель исследования:** изучение возможности снижения висцерального (эпикардального) ожирения при лечении артериальной гипертензии (АГ) телмисартаном.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 44 женщины в возрасте 40–55 лет с АГ и общим ожирением (индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, но  $< 35$  кг/м<sup>2</sup>; толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ)  $\geq 7$  мм). Участницы были разделены на две группы: в группе 1 лечение АГ проводилось телмисартаном (по 40–80 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с амлодипином); в группе 2 — другими антигипертензивными препаратами (кроме сартанов). Оценивали антропометрические показатели, уровни адипокинов, провоспалительных цитокинов, а также артериального давления (АД) в начале исследования, через 1 и 6 месяцев лечения.

**Результаты.** Телмисартан позволял достичь целевого уровня АД у большинства пациенток и статистически значимо уменьшал массу тела (в среднем на 1,51 кг в месяц), окружность талии и тЭЖТ; статистически значимые изменения по всем показателям сохранились к концу 6-го месяца. В группе 2 при быстром и значительном (до 5,39 кг) снижении массы тела за 1-й месяц лечения в дальнейшем эффективность терапии падала, масса тела вновь увеличивалась, а тЭЖТ значимо не изменялась на всех сроках наблюдения.

**Заключение.** Особые свойства телмисартана (высокая степень активации peroxisome proliferator-activated receptors  $\gamma$ , снижение инсулинорезистентности, увеличение липолиза) способствуют не только достижению целевого уровня АД, но и снижению как общего, так и висцерального ожирения по показателю тЭЖТ.

**Ключевые слова:** эпикардальное ожирение, висцеральное ожирение, телмисартан.

## Excessive Epicardial Fat Accumulation as Cardiovascular Risk Factor: What Can Medications Do?

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

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul

<sup>3</sup> Altai Territorial Cardiology Dispensary, Barnaul

**Study Objective:** To investigate the possibility of reducing excessive visceral (epicardial) fat accumulation in patients receiving telmisartan as an antihypertensive agent.

**Materials and Methods:** This study included 44 women, aged 40 to 55, who suffered from hypertension and general obesity. They had a body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> but  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> and epicardial fat thickness (EFT)  $\geq 7$  mm. These participants were divided into 2 groups. In Group I, patients received telmisartan (40–80 mg/day, given as monotherapy or in combination with amlodipine) as an antihypertensive treatment. In Group II, patients received antihypertensive drugs other than sartans. The study parameters included anthropometric variables, levels of adipokines and pro-inflammatory cytokines, and blood pressure (BP) at baseline and at months 1 and 6 of treatment.

**Study Results:** The study showed that telmisartan 40–80 mg, given as monotherapy or in combination with amlodipine, not only helped achieve the target BP levels in most patients, and significantly reduced body weight (on average by 1,51 kg per month), waist circumference, and EFT. At the end of month 6 of treatment, statistically significant changes in all study parameters were still evident. In Group II, a quick and significant reduction in body weight (by up to 5.39 kg) was observed by the end of month 1. Subsequently, the efficacy of treatment declined and body weight increased, while EFT did not significantly change during the observation period.

**Conclusion:** Because of its specific properties (potent activation of peroxisome proliferator-activated receptors  $\gamma$ , reduction in insulin resistance, and enhanced lipolysis), telmisartan not only facilitates the achievement of target BP, but also helps reduce the degree of general and visceral obesity as assessed by EFT.

**Keywords:** excessive epicardial fat accumulation, visceral obesity, telmisartan.

По данным доклада ООН, в 2013 г. Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8% [17]. По результатам российского многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения в нашей стране в общей популяции в 2012–2013 гг. составила 29,7% [4].

Ожирение — хроническое прогрессирующее заболевание, ассоциированное с риском развития кардиометабо-

лических осложнений [5], причем не подкожная, а именно висцеральная жировая ткань обладает нейрогуморальной активностью: ее биологически активные вещества участвуют в формировании пищевого поведения, инсулинорезистентности, системной провоспалительной реакции, в атеро- и тромбогенезе, повышении АД [1]. Висцеральное ожирение характеризуется и другой патологической активностью, в значительной степени определяющей сердечно-сосудистый и метаболический риск.

**Веселовская Надежда Григорьевна** — д. м. н., заведующая отделением КГБУЗ АККД; старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

**Чумакова Галина Александровна** — д. м. н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650000, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Одним из наиболее доступных методов прямой визуализации висцерального ожирения является определение толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), расположенной между миокардом и висцеральным листком перикарда, с помощью ЭхоКГ [16]. Как и висцеральные жировые депо других локализаций, тЭЖТ обладает нейроэндокринной активностью, синтезируя адипокины, цитокины, хемокины и другие факторы, участвующие в патогенезе кардиометаболических осложнений [2, 11].

Особенности распределения жировой ткани в организме зависят от разных факторов, один из которых — нарушение обмена лептина с развитием лептинорезистентности. В ее основе лежит нарушение чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях [18]. При этом происходит отложение жира в висцеральных жировых депо, нарушение физиологической регуляции выработки инсулина, что может привести к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [2].

Уменьшение объема висцеральной жировой ткани у пациентов способно снизить кардиометаболические риски. Некоторые медикаментозные препараты, не относящиеся к группам лекарственных средств для снижения веса, могут тем не менее давать такой эффект. Подобное действие возможно у ряда антигипертензивных, гипогликемических и других препаратов. Наше внимание привлек телмисартан, у которого отмечена высокая степень активации *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) — группы ядерных рецепторов, функционирующих в качестве факторов транскрипции и играющих существенную роль в регуляции клеточной дифференцировки и апоптоза, активирующих и контролируемых обмен углеводов, жиров и белков в клетке [14]. Телмисартан активирует преимущественно PPAR- $\gamma$ , клиническими признаками этого являются повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение уровней инсулина и триглицеридов в крови, увеличение интенсивности липолиза и в результате уменьшение веса [7].

**Цель исследования:** изучение возможности снижения висцерального (эпикардиального) ожирения при лечении АГ телмисартаном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Алтайском краевом кардиологическом диспансере. В течение 2013 г. в него были включены 44 женщины в возрасте 40–55 лет с АГ и общим ожирением ( $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ , но  $< 35 \text{ кг/м}^2$ ), отсутствием доказанного атеросклероза любых локализаций и сахарного диабета 1 или 2 типа.

Пациенткам была проведена ЭхоКГ для оценки тЭЖТ, по ее результатам у всех женщин определена тЭЖТ  $\geq 7 \text{ мм}$ , которая в клинических исследованиях показала взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности, дислипидемии и других метаболических нарушений [6, 7].

Участниц разделили на две группы в зависимости от вида терапии. Пациентки *группы 1* ( $n = 24$ ) лечились амбулаторно в поликлинике Алтайского краевого кардиологического диспансера. Всем им давали рекомендации по диете и другим компонентам здорового образа жизни. В качестве антигипертензивного средства всем назначался телмисартан (Микардис®, Берингер Ингельхайм) в суточных дозах 40–80 мг. Если целевое давление не было достигнуто в течение 4 недель, то пациенток переводили на комбинацию телмисартана и амлодипина (Твинста®, Берингер Ингельхайм) с учетом индивидуальных показаний.

Участницы *группы 2* ( $n = 20$ ) проходили лечение в специализированных центрах снижения веса (ЦСВ), где использовались психотерапевтические методики, направленные на снижение веса, давались рекомендации по диете и здоровому образу жизни в целом. Антигипертензивную терапию пациентки получали в соответствии с назначением участковых терапевтов. Не допускалось назначение сартанов.

До лечения, через месяц и через 6 месяцев у всех участниц определяли антропометрические параметры: массу тела, ИМТ, окружность талии и тЭЖТ. Эпикардиальное ожирение оценивали с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 (GE Healthcare, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Проводили оценку тЭЖТ за свободной стенкой правого желудочка в области атриовентрикулярной борозды в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в миллиметрах [6].

У всех пациенток определяли степень нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани по уровням лептина, адипонектина, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в сыворотке крови методом ИФА (наборы BioSource, Бельгия).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Statistica 10. Проверку нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах оценивали средние арифметические значения и среднеквадратические (стандартные) ошибки средних, а также коэффициенты вариации, медианы, 25-й и 75-й процентиля. Дескриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение, а  $SD$  — стандартное отклонение, при нормальном распределении признака или как Мед (Нкв; Вкв) при ненормальном распределении, где Мед — медиана, а Нкв и Вкв — нижний и верхний квартили. Для сравнения центральных параметров двух зависимых групп (до и после лечения) использовали метод Вилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе исходной сопоставимости групп статистически значимых различий не было выявлено.

В группе 1 через 2 недели от начала лечения у 16 пациенток доза телмисартана была увеличена до 80 мг/сут, а у 8 осталась стартовая доза 40 мг/сут. Участницам давали рекомендации по здоровому образу жизни в пределах обычной врачебной практики. Пациентки группы 2 в течение месяца завершили курс лечения в ЦСВ, получили рекомендации по здоровому питанию и другим компонентам здорового образа жизни. Динамика антропометрических показателей за месяц лечения в обеих группах представлена в *таблице 1*.

К концу первого месяца лечения в группе 1 статистически значимо снизились масса тела (в среднем на 1,51 кг) и окружность талии (ОТ) (на 1,86 см). Важно, что и тЭЖТ — маркер висцерального ожирения — также уменьшилась на 0,8 мм ( $p = 0,002$ ). Иная динамика наблюдалась в группе 2, пациентки которой стремились снизить вес в ЦСВ. Специализированные психотерапевтические методики позволили в течение месяца статистически значимо снизить массу тела (в среднем на 5,39 кг) и ОТ (на 3,51 см). При этом статистически значимого уменьшения тЭЖТ не произошло.

Результаты терапии подтверждаются и особенностями динамики содержания адипокинов и цитокинов, основным источником которых является висцеральная жировая ткань

[2]. В группе 1 статистически значимо снизились уровни лептина и ИЛ-6 и были выявлены тенденции к повышению уровня адипокина и снижению концентрации ФНО-α. В группе 2 статистически значимых изменений этих показателей не произошло (табл. 2).

Важно отметить, что уже через месяц лечения телмисартаном в суточных дозах 40–80 мг в группе 1 удалось достичь целевых уровней САД и ДАД. Только у 4 из 24 пациенток (16,7%) САД через месяц превышало целевой уровень. В группе 2 также произошло статистически значимое снижение САД и ДАД, но целевого уровня по САД не достигли 85,0% женщин (см. табл. 1).

В дальнейшем в группе 1 20 женщин продолжили лечение телмисартаном, из них 8 получали препарат в дозе 40 мг/сут, а 12 — 80 мг/сут. Четыре участницы, не достигшие целевого САД, были переведены на комбинацию телмисартана с амлодипином (80/5 мг 1 раз в сутки). Контроль проводился через 1 месяц и 6 месяцев наблюдения, когда оценивали все изучаемые показатели. Пациентки группы 2 после завершения курса лечения в ЦСВ продолжили наблюдаться у участкового терапевта. Через 6 месяцев от начала исследования они были вызваны для контрольного осмотра и оценки всех изучаемых параметров.

По результатам, полученным через 6 месяцев, в группе 1 имело место дальнейшее статистически значимое уменьшение массы тела и ОТ: относительно исходных значений они снизились в среднем на 4,08 кг и 4,03 см соответственно; что очень важно, тЭЖТ тоже значимо уменьшилась (в среднем на 2,2 мм). В группе 2 успехи, достигнутые за месяц активного лечения в ЦСВ, в течение последующих 5 месяцев были в значительной

степени утеряны. Так, масса тела по сравнению с исходной снизилась в среднем на 2,39 кг, что было меньше результата, достигнутого в группе 1 к концу 6-го месяца. Но самое главное: в сравнении с итогами 1-го месяца через 6 месяцев от начала лечения масса тела пациенток группы 2 увеличилась в среднем на 3,0 кг, хотя и осталась значимо ниже, чем исходная; ОТ также незначительно увеличилась, а тЭЖТ практически вернулась к исходному значению (табл. 3).

Снижение степени висцерального ожирения на фоне уменьшения общего ожирения в группе 1 и отсутствия такового висцерального ожирения в группе 2 подтверждается динамикой нейрогуморальных параметров (табл. 4). В группе 1 регистрировали статистически значимое уменьшение уровней лептина, ФНО-α, ИЛ-6 и рост содержания адипонектина, что отражало позитивную динамику нейрогуморального статуса. В группе 2 через 6 месяцев, как и через месяц наблюдения, значимых изменений изучаемых нейрогуморальных параметров не было выявлено, что, очевидно, связано с отсутствием положительной динамики висцерального ожирения по показателю тЭЖТ.

Важные данные были получены и по динамике АД в обеих группах. В группе 1 на фоне монотерапии термисартаном или его комбинации с амлодипином все пациентки достигли и удерживали целевой уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. В группе 2 сохранялось статистически значимое снижение как САД, так и ДАД, но большинство участниц так и не достигли целевого уровня АД.

Итак, результаты нашего исследования показывают, что специфические психотерапевтические методики, направленные на снижение массы тела, действительно могут дать

Таблица 1

**Динамика антропометрических показателей и уровня артериального давления через месяц лечения в группах исследования\***

Показатели	Группа 1 (n = 24)		P	Группа 2 (n = 20)		P
	исходно	через месяц		исходно	через месяц	
Масса тела, кг	87,22 ± 2,20	85,71 ± 2,80	0,043	85,71 ± 3,80	80,32 ± 3,10	0,000
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,23 ± 2,81	32,65 ± 2,13	0,420	31,16 ± 4,11	30,23 ± 2,33	0,002
Окружность талии, см	97,17 ± 2,36	95,31 ± 3,72	0,044	95,78 ± 5,43	92,27 ± 3,11	0,017
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм	8,3 ± 0,9	7,5 ± 0,8	0,002	8,0 ± 1,1	7,7 ± 0,5	0,270
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	161,48 ± 7,30	138,12 ± 5,83	0,000	158,48 ± 10,11	147,63 ± 7,20	0,000
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	102,39 ± 8,81	87,25 ± 6,61	0,000	99,76 ± 7,56	93,37 ± 6,32	0,006

\* Данные представлены как M ± SD, где M — среднее значение, а SD — стандартное отклонение.

Таблица 2

**Динамика показателей нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани через месяц лечения в группах исследования\***

Показатели	Группа 1 (n = 24)		P	Группа 2 (n = 20)		P
	исходно	через месяц		исходно	через месяц	
Лептин, нг/мл	16,1 (8,7; 20,3)	12,4 (6,8; 16,2)	0,042	15,8 (8,5; 19,4)	14,7 (7,9; 18,7)	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	12,3 (6,9; 14,5)	14,2 (7,3; 16,1)	0,058	13,1 (7,2; 13,9)	12,5 (7,1; 14,1)	> 0,05
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	4,7 (2,5; 6,7)	3,4 (1,7; 5,9)	0,051	4,5 (2,7; 6,3)	4,1 (2,3; 6,9)	> 0,05
Интерлейкин 6, пг/мл	5,8 (2,4; 7,9)	2,2 (1,7; 7,4)	0,039	5,8 (2,4; 7,9)	6,2 (2,6; 8,2)	> 0,05

\* Данные представлены как Мед (НКв; ВКв), где Мед — медиана, а НКв и ВКв — нижний и верхний квартиль.

быстрый эффект. У наших пациенток группы 2 снижение массы тела в 1-й месяц достигало 5–6 кг и сопровождалось уменьшением ОТ на 3–4 см. Однако такого же быстрого уменьшения висцерального ожирения по показателю тЭЖТ не наблюдалось.

Вероятно, интенсивное снижение веса за короткий промежуток времени происходило не столько за счет жировой ткани, сколько за счет уменьшения явной и субклинической задержки жидкости, а также сокращения количества потребляемой пищи, т. е. быстрый эффект психотерапии был достигнут прежде всего благодаря снижению толщины подкожной, а не висцеральной жировой ткани.

После завершения курса лечения в ЦСВ далеко не все пациентки смогли сохранить приверженность выполнению всех рекомендаций врачей. Поэтому полученный результат ускользал, и к концу 6-го месяца масса тела, ИМТ, ОТ увеличились относительно уровней, достигнутых за 1-й месяц лечения, а тЭЖТ так и не уменьшилась. Возможно, продолжение наблюдения в ЦСВ и поддерживающие профилактические мероприятия могли бы способствовать продолжению снижения веса, это требует дальнейшего изучения.

Выбор телмисартана в качестве антигипертензивного средства для лечения пациенток с АГ и ожирением, в том числе висцеральным, в нашем исследовании был обоснован его уникальными свойствами [8]. Телмисартан стойко блокирует рецепторы  $AT_1$ , причем он обладает более высоким сродством к рецепторам  $AT_1$ , чем другие блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) [10]; период полувыведения телмисартана из плазмы составляет почти 24 часа, что также

больше, чем у других БРА. Имея высокую липофильность [15], телмисартан быстро проникает через клеточные мембраны; главное для нашего исследования — он обладает самой высокой способностью активировать PPAR- $\gamma$ , что дает ему возможность улучшать метаболизм глюкозы и липидов [14]. Телмисартан показал себя в 10–40 раз активнее других БРА по способности связываться с рецепторным доменом PPAR- $\gamma$ .

В исследовании по оценке клеточной трансактивации телмисартан продемонстрировал способность значительно активировать PPAR- $\gamma$  и оказался единственным БРА, способным активировать PPAR- $\gamma$  в физиологических (терапевтических) концентрациях [3]. Активация PPAR- $\gamma$ , как полная, так и частичная, приводит к усилению процессов перехода преадипоцитов в малые адипоциты, что ведет к росту выработки адипонектина и повышению чувствительности тканей к инсулину. Как показано в ряде исследований, это может приводить к снижению ИМТ [9, 13]. Положительное влияние телмисартана на висцеральное ожирение продемонстрировано также у пациентов со стеатозом печени при лечении у них АГ, это сопровождалось и снижением уровней печеночных ферментов [9, 12, 18].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпикардиальное ожирение как локальное проявление висцерального ожирения является фактором высокого кардио-метаболического риска, а значит, требует коррекции.

Применение телмисартана в суточных дозах 40–80 мг у пациенток с артериальной гипертензией и ожирением

Таблица 3

### Динамика антропометрических показателей и уровня артериального давления через 6 месяцев лечения в группах исследования\*

Показатели	Группа 1 (n = 24)		P	Группа 2 (n = 20)		P
	исходно	через 6 месяцев		исходно	через 6 месяцев	
Масса тела, кг	87,22 ± 2,20	83,14 ± 4,73	0,005	85,71 ± 3,80	83,32 ± 3,10	0,036
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,23 ± 2,81	31,68 ± 1,56	0,022	31,16 ± 4,11	30,61 ± 2,33	0,610
Окружность талии, см	97,17 ± 2,36	93,14 ± 4,93	0,004	95,78 ± 5,43	93,02 ± 2,45	0,045
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм	8,3 ± 0,9	6,1 ± 1,3	0,000	8,0 ± 1,1	7,7 ± 0,5	0,274
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	161,48 ± 7,30	132,18 ± 7,91	0,000	158,48 ± 10,11	145,63 ± 7,21	0,000
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	102,39 ± 8,81	78,12 ± 5,42	0,000	99,76 ± 7,56	91,37 ± 6,32	0,000

\* Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение, а  $SD$  — стандартное отклонение.

Таблица 4

### Динамика показателей нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани через 6 месяцев лечения в группах исследования\*

Показатели	Группа 1 (n = 24)		P	Группа 2 (n = 20)		P
	исходно	через 6 месяцев		исходно	через 6 месяцев	
Лептин, нг/мл	16,1 (8,7; 20,3)	11,4 (6,8; 16,2)	0,002	15,8 (8,5; 19,4)	15,1 (8,1; 18,8)	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	12,3 (6,9; 14,5)	16,7 (7,3; 18,1)	0,006	13,1 (7,2; 13,9)	12,9 (7,0; 14,2)	> 0,05
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	4,7 (2,5; 6,7)	3,1 (1,7; 5,9)	0,004	4,5 (2,7; 6,3)	4,1 (2,2; 7,1)	> 0,05
Интерлейкин 6, пг/мл	5,8 (2,4; 7,9)	2,5 (1,7; 5,4)	0,018	5,8 (2,4; 7,9)	6,1 (2,5; 8,9)	> 0,05

\* Данные представлены как Мед (НКв; ВКв), где Мед — медиана, а НКв и ВКв — нижний и верхний квартили.

позволяет достигать и удерживать целевой уровень артериального давления.

Особые свойства телмисартана (высокая степень активации *peroxisome proliferator-activated receptors*  $\gamma$ , снижение инсулинорезистентности, увеличение липо-

лиза) помогают снизить как общее, так и висцеральное ожирение по показателю толщины эпикардальной жировой ткани.

Безусловно, ограничением представленного исследования является малая выборка пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Козаренко А. А., Бокслер М. И. Адипокины как корригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Рос. кардиол. журн.* 2010. № 6 (86). С. 88–93.
2. 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). С. 28–32.
3. Кисляк О. А., Царева О. Н., Стародубова А. В. Менопаузальный метаболический синдром: опыт лечения блокатором рецепторов ангиотензина телмисартаном // *Consilium Medicum.* 2006. Т. 8. № 5. С. 50–54.
4. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.
5. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // *Ожирение и метаболизм.* 2011. № 1. С. 5–19.
6. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Вахромеева Е. В. и др. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома // *Кардиосомастика.* 2012. № 4. С. 38–43.
7. Blüher S., Mantzoros C. S. Leptin in humans: lessons from translational research // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. N 3. P. S991–997.
8. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin receptor blocker protecting a different population? // *J. Int. Med. Res.* 2009. Vol. 37. N 6. P. 1662–1679.
9. Georgescu E. F., Ionescu R., Niculescu M., Mogoanta L. et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. N 8. P. 942–954.
10. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2005. Vol. 25. N 1. P. 41–46.
11. McLean D. S., Stillman A. E. Epicardial adipose tissue as a cardiovascular risk marker // *Clin. Lipidol.* 2009. Vol. 4. P. 55–62.
12. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment // *World J. Hepatol.* 2012. Vol. 4. N 12. P. 327–331.
13. Siener R., Ehrhardt C., Bitterlich N., Metzner C. Effect of a fat spread enriched with medium-chain triacylglycerols and a special fatty acid-micronutrient combination on cardiometabolic risk factors in overweight patients with diabetes // *Nutr. Metab.* 2011. Vol. 8. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/743700> (дата обращения — 15.03.2016).
14. Stangier J., Schmid J., Türck D., Switek H. et al. Absorption, metabolism and excretion of intravenously and orally administered telmisartan in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 40. N 12. Pt. 1. P. 1312–1322.
15. Stangier J., Su C. A., Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and hypertensive patients // *J. Int. Med. Res.* 2000. Vol. 28. N 4. P. 149–167.
16. Talman A. H., Psaltis P. J., Cameron J. D., Meredith I. T. et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014. Vol. 4. N 6. P. 416–429.
17. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Facts sheet no. Geneva: World Health Organization, 2013. URL: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/) (дата обращения — 15.03.2016).
18. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance // *Front Med.* 2013. Vol. 7. N 2. P. 207–222. ■

Библиографическая ссылка:

Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Эпикардальное ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска. Возможности медикаментозной коррекции // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 34–39.

# Антикоагулянты: взгляд анестезиолога-реаниматолога

И. Н. Пасечник

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва

**Цель обзора:** обсуждение возможностей проведения антикоагулянтной терапии с позиции анестезиолога-реаниматолога.

**Основные положения.** Анестезиологу-реаниматологу часто приходится сталкиваться с пациентами, получающими антикоагулянты по поводу сопутствующей патологии, и назначать антикоагулянты с профилактической и лечебными целями при жизнеугрожающих ситуациях. Появление на отечественном рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК) открывает широкие возможности для лечения тромботических осложнений. В обзоре подробно описываются показания к назначению НОАК, схемы перехода на препараты этой группы в качестве альтернативных антикоагулянтов, рассмотрены вопросы тактики при оперативных вмешательствах на фоне приема НОАК.

**Заключение.** НОАК являются надежной альтернативой парентеральным антикоагулянтам при терапии венозных тромбозомболических осложнений у хирургических больных.

**Ключевые слова:** новые оральные антикоагулянты, венозные тромбозомболические осложнения.

## Anticoagulants: What Do Anesthesiologists and Intensivists Think?

I. N. Pasechnik

Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the Review:** To discuss anesthesiologists' and intensivists' opinions about the potential of anticoagulants.

**Key Points:** Anesthesiologists and intensivists often see patients who are receiving anticoagulants as treatment for their concomitant conditions. Also, they frequently prescribe these agents as a preventive or therapeutic treatment in life-threatening situations. With the introduction of new oral anticoagulants (NOAC) into the domestic pharmaceutical market, specialists now have a wide option in treating thrombotic complications. This review provides a detailed list of indications for NOAC and gives protocols for switching to these agents when they are being considered as alternative anticoagulants.

It also summarizes management strategies for surgery patients who are receiving NOAC.

**Conclusion:** In surgery patients, NOAC are a reliable alternative to parental anticoagulants for treating venous thromboembolic complications.

**Keywords:** new oral anticoagulants, venous thromboembolic complications.

Врачи анестезиологи-реаниматологи чаще других специалистов сталкиваются с проблемами антикоагулянтной терапии. Прежде всего это обусловлено чрезвычайно широким спектром ситуаций, требующих применения антикоагулянтов (АК). В него входят профилактика венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у хирургических больных после плановых и экстренных оперативных вмешательств; применение АК при ОКС, после операций на органах сердечно-сосудистой системы и для предотвращения тромбирования стентов различной локализации; поддержание достаточного уровня антикоагуляции при использовании экстракорпоральных методов детоксикации и заместительной почечной терапии; лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и т. д. [3, 4].

В последнее время приобрела актуальность проблема приема пациентами АК по поводу сопутствующей патологии (например, фибрилляции предсердий (ФП) или имплантации искусственного клапана сердца) до поступления в стационар. Врачам приходится проводить лечение с учетом изменений в системе гемостаза, возникающих под влиянием антикоагулянтной терапии. Поэтому анестезиолог-реаниматолог должен хорошо разбираться в современных АК и знать особенности схем их назначения. Кроме того, постоянно возникает необходимость замены препаратов в протоколах антикоагулянтной терапии в связи с изменением клинической ситуации.

До недавнего времени анестезиологам-реаниматологам приходилось в основном назначать парентерально прямые АК — нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и фондапаринукс натрия. Небольшое число пациентов принимали непрямые АК — антагонисты витамина К (АВК), которые перед операцией заменяли

на НФГ или НМГ. Однако сегодня арсенал клиницистов значительно расширился, так как появились АК для перорального приема: прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (Прадакса), а также прямые ингибиторы активированного фактора X ривароксабан (Ксарелто) и апиксабан (Эликвис). Для обозначения этих препаратов в литературе используется устоявшийся термин «новые оральные антикоагулянты» (НОАК) [1, 4].

В Российской Федерации зарегистрированы следующие показания для назначения этих лекарственных средств: профилактика инсульта и системной тромбозомболии у пациентов с неклапанной ФП; профилактика венозной тромбозомболии (ВТЭ) после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА и профилактика их рецидивов. Для ривароксабана дополнительно регламентировано использование в целях предупреждения смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением уровня кардиоспецифических ферментов.

Основные публикации посвящены сравнению эффективности и безопасности НОАК и варфарина — лекарственного средства из группы АВК [5, 6, 20, 24]. Чем же не устраивает клиницистов варфарин, почему ведутся поиски новых подходов к профилактике и лечению тромбозомболических осложнений?

В литературе подробно изложены основные недостатки варфарина: медленное начало действия; узкое «терапевтическое окно»; индивидуальная вариабельность ответа на лечение; необходимость в регулярном мониторинге уровня антикоагуляции (контроле МНО) и в коррекции дозы.

Пасечник Игорь Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА УД Президента РФ». 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: pasigor@yandex.ru

Значения МНО должны находиться в терапевтическом диапазоне не менее 60% времени, в противном случае возрастает риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений [11]. Установлено, что при сочетанном приеме варфарина с рядом лекарственных средств (антибиотиками, статинами, антисекреторными препаратами и др.) его действие может снижаться или потенцироваться.

НОАК демонстрируют следующие преимущества: быстрое развитие антикоагуляционного эффекта с минимальной вариабельностью при приеме внутрь; широкое «терапевтическое окно»; отсутствие потребности в регулярном мониторинге уровня антикоагуляции; низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами и пищей; снижение концентрации препаратов наступает вскоре после их отмены. Как отмечено ранее, дабигатрана этексилат относится к прямым ингибиторам тромбина, а ривароксабан и апиксабан уменьшают образование тромбина путем блокирования фактора Ха. Безусловно, между препаратами НОАК существуют определенные различия, основные фармакокинетические свойства НОАК суммированы в *таблице 1*. Чаще всего НОАК назначаются пациентам с ФП для профилактики инсультов и системных тромбоэмболий.

В общей популяции населения Российской Федерации количество пациентов, получающих НОАК с целью профилактики тромботических осложнений, постоянно увеличивается [2]. Соответственно в хирургические клиники все чаще госпитализируются пациенты, принимающие новые АК в связи с терапевтической патологией.

На сегодняшний день в хирургических стационарах чаще всего НОАК используют для профилактики ВТЭ после протезирования крупных суставов. Обычно АК назначают через 4–24 часа после операции, длительность курса зависит от наличия факторов риска и составляет от 10 до 14 дней у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, от 32 до 38 дней — после операций на тазобедренном суставе.

Настоящей революцией стало использование НОАК для лечения ВТЭО, к которым относятся ТГВ, подкожный тромбоз и ТЭЛА. При применении дабигатрана этексилата требуется предшествующее парентеральное введение АК в течение 5 дней, что связано с особенностями его фармакокинетики. Терапия же ривароксабаном и апиксабаном начинается сразу после установления диагноза.

Вместе с тем появление рекомендаций по лечению ТГВ и ТЭЛА посредством НОАК было настороженно встречено анестезиологами-реаниматологами и хирургами. В пер-

вую очередь это обуславливалось формой выпуска НОАК: большинство специалистов были консервативно настроены в отношении возможности лечения острых состояний таблетированными лекарственными средствами; при этом аргументы о скорости всасывания в ЖКТ, биодоступности и эффективности не оказывали должного воздействия. Лечение ТГВ и ТЭЛА традиционно начинается с парентерального введения гепарина. Одной из причин этого является устоявшаяся практика снабжения отделений реанимации лекарственными средствами: во многих лечебных учреждениях считают, что таблетки в хирургической реанимации не нужны. Однако данные заблуждения преодолеваются.

Максимальный эффект НОАК отмечается примерно через 2 часа после приема внутрь первой дозы, поэтому стало возможно начинать лечение ТГВ и ТЭЛА с таблетированных лекарственных форм, отказавшись от первоначального парентерального введения АК.

Публикации, доказывающие эффективность НОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА, призваны изменить отношение анестезиологов-реаниматологов к этой проблеме. Среди НОАК особо выделяется апиксабан, для которого изучен короткий (7 дней) курс лечения острого периода и особая доза для каждого периода ведения пациента. Наиболее демонстративны два исследования — AMPLIFY и AMPLIFY-EXT [6, 7]. В исследовании AMPLIFY у 5395 пациентов с ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА) изучали эффективность и безопасность апиксабана. Двойным слепым методом всех пациентов рандомизировали в две группы. Больным первой группы назначали апиксабан *per os* по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее — по 5 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев. Пациентам второй группы вводили эноксапарин подкожно по 1 мг/кг 2 раза в день в течение по крайней мере 5 дней до достижения МНО более 2,0 и далее варфарин *per os* в течение 6 месяцев (целевое МНО — 2,0–3,0). Первичная конечная точка — развитие повторных ВТЭО (ТГВ или нефатальной ТЭЛА), смерть, связанная с ВТЭО, — регистрировалась в первой группе у 59 из 2609 пациентов (2,3%), а во второй — у 71 из 2635 больных (2,7%) (ОР = 0,84; 95%-й ДИ: 0,60–1,18;  $p < 0,001$  для гипотезы о меньшей эффективности апиксабана). Большие кровотечения наблюдались у 0,6% пациентов при приеме апиксабана и у 1,8% больных, получавших стандартную терапию (ОР = 0,31; 95%-й ДИ: 0,17–0,55;  $p < 0,001$  для гипотезы о большей безопасности апиксабана). Авторы делают вывод, что лечение ВТЭО посредством монотерапии апиксабаном не менее эффективно, чем комбинированное лечение

Таблица 1

### Фармакокинетические свойства новых оральных антикоагулянтов\*

Свойства	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
$C_{\max}$ часы	0,5–2,0	2,0–4,0	3,0–4,0
Период полувыведения, часы	12–17	5–9	8–15
Связывание с белками, %	35,0	более 90,0	87,0
Элиминация, %	80,0 — с мочой; 20,0 — с калом	33,0 — с мочой в неизменном виде; 67,0 метаболизируются (50,0 — с мочой, 50,0 — с желчью)	25,0–29,0 — с мочой; 56,0 — с калом
Биодоступность, %	3,0–7,0	80,0–100,0 (зависит от приема пищи)	50,0 (не зависит от приема пищи)

\* Более подробную информацию см. в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов Ксарелто, Прадакса, Эликвис.

с применением НМГ и варфарина; при этом при изолированном применении апиксабана статистически значимо реже регистрируются большие и клинически значимые небольшие кровотечения [6].

Авторы исследования AMPLIFY дополнительно провели субанализ рисков рецидива ВТЭО и возникновения кровотечений в первые три месяца от начала терапии — на 7-й, 21-й и 90-й день лечения. Применение апиксабана не отличалось по эффективности от комбинированного использования эноксапарина и варфарина на всех этапах исследования, однако монотерапия апиксабаном имела явные преимущества в отношении риска возникновения кровотечений с самого начала лечения [27].

Было установлено также, что в группе апиксабана исследования AMPLIFY статистически значимо реже встречались случаи реадмиссии, а длительность госпитализации была меньше [24]. Обнадешивающие результаты были получены в подгруппе онкологических больных вышеприведенного исследования — как с диагностированными злокачественными заболеваниями в момент исследования (169 пациентов из 5395), так и с указаниями на онкологическую патологию в анамнезе (365 пациентов из 5395). В обоих случаях число повторных ВТЭО и кровотечений при использовании апиксабана было статистически значимо ниже [8].

В исследовании AMPLIFY-EXT изучались эффективность и безопасность различных доз апиксабана в сравнении с плацебо у пациентов, завершивших 12-месячный курс лечения по поводу ВТЭО. Из 2482 обследованных больных 836 участвовали в исследовании AMPLIFY. Пациентов рандомизировали в группы апиксабана, где препарат назначали 2 раза в день в дозах 2,5 мг и 5 мг, и плацебо; длительность наблюдения составила 12 месяцев. У больных, получавших апиксабан, показатель эффективности (повторные ВТЭО или смерть от ВТЭО) составил 1,7%, при этом не было различий в зависимости от дозы, а при назначении плацебо — 8,8% ( $p < 0,001$  для гипотезы о большей эффективности апиксабана). Результаты терапии апиксабаном не зависели от возраста, пола, ИМТ и состояния функции почек. Большие кровотечения при назначении 2,5 мг апиксабана диагностировали у 0,2% пациентов, при приеме 5 мг — у 0,1%, а в группе плацебо — у 0,5% больных. Число клинически значимых небольших кровотечений по группам также не различалось. Эти результаты позволили авторам сделать вывод, что назначение как 2,5 мг, так и 5 мг апиксабана эффективно предотвращает рецидив ВТЭО без увеличения риска геморрагических осложнений [7]. Важным, на наш взгляд, является и то, что в группах апиксабана в процессе исследования реже возникала потребность в госпитализации пациентов в стационар, чем при приеме плацебо [25].

В повседневной практике врачи сталкиваются с нерафинированными ситуациями, при которых у них возникает целый ряд вопросов по применению НОАК (например, связанных с лабораторным контролем, изменением схем антикоагулянтной терапии, передозировкой, периоперационным ведением больных). Попытаемся акцентировать внимание на проблемах повседневного использования НОАК.

*Возможности лабораторной оценки новых оральных антикоагулянтов.* У пациентов, принимающих НОАК согласно инструкции, не требуется проведения рутинного лабораторного контроля. При назначении дабигатрана этексилата установлена прямая корреляция между его концентрацией в плазме и выраженностью антикоагуляционного эффекта. Действие его основано на прямом ингибировании тромбина, поэтому

возможен контроль по величине тромбинового времени [28]. При приеме ривароксабана и апиксабана отмечено индивидуальное увеличение хронометрических коагулологических тестов, таких как время свертывания, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время. Однако из-за вариабельности реактивов воспроизводимость тестов в различных лабораториях низка, поэтому они не рекомендуются для оценки терапевтического эффекта препаратов [12]. Антикоагуляционное действие ривароксабана и апиксабана при необходимости можно оценить с помощью определения анти-Ха-активности, которая имеет прямую линейную зависимость от концентрации препарата в плазме [13, 16, 29]. Лабораторное определение анти-Ха-активности (методом хромогенного анализа ингибирования фактора Ха) может потребоваться у пациентов с предполагаемыми инвазивными процедурами, в том числе хирургическими операциями, и при подозрении на передозировку.

*Назначение новых оральных антикоагулянтов при изменении схем антикоагулянтной терапии.* При необходимости замены одного АК на другой, к примеру при невозможности принимать лекарственные средства *per os*, переход с НОАК на НМГ и обратно трудностей обычно не вызывает благодаря схожести их фармакокинетических характеристик.

При переходе с варфарина на НОАК последние назначают при снижении МНО до 2,0, что обычно наблюдается через 72 часа после отмены АВК. Обратная замена НОАК на варфарин ассоциируется с увеличением риска тромботических осложнений, поэтому не менее 48 часов применяют оба препарата, ставя целью превышение МНО уровня 2,0. Осуществляя смену этих АК, необходимо помнить, что прием НОАК в ряде случаев приводит к увеличению МНО, поэтому перед очередным приемом АК анализы обычно повторяют.

*Тактика ведения больных при возникновении кровотечений во время приема новых оральных антикоагулянтов.* Назначение НОАК иногда осложняется возникновением кровотечений, не всегда связанных с их действием. Тактика ведения таких пациентов ориентирована на остановку кровотечения и выяснение причинно-следственной взаимосвязи с назначением препаратов. Учитывая сроки полувыведения НОАК, стоит ожидать восстановления свертывающей способности крови в течение суток. При возникновении кровотечения необходимо выяснить, сколько длится терапия НОАК, когда был прием последней дозы, назначались ли другие препараты, влияющие на гемостаз. Обязательно учитываются факторы, оказывающие влияние на концентрацию препарата в крови (прием лекарственных средств, служащих субстратом Р-гликопротеина, ингибиторов СYP3A4), наличие заболеваний почек и печени. Скорость элиминации дабигатрана этексилата зависит от функции почек, поэтому при возникновении кровотечения на фоне его приема целесообразно проводить стимуляцию диуреза. Добиться ускорения элиминации дабигатрана этексилата можно также с помощью гемодиализа, однако опыт его применения ограничен [30].

При незначительных кровотечениях достаточно использовать местный гемостаз (механическое прижатие) и перенести прием следующей дозы НОАК. В случаях возникновения массивного кровотечения проводят общепринятые в случае кровопотери мероприятия, и прием НОАК прекращается. Восполнение объема циркулирующей крови, а при необходимости и коррекция анемии проводятся по общим принципам лечения кровопотери. При кровотечениях из слизистых оболочек положительный эффект может быть достигнут назначением транексамовой кислоты — 15 мг/кг внутривенно

болюсно, далее по 1 мг/кг/ч до купирования кровотечения. Введение препаратов протромбинового комплекса (в РФ имеется Протромплес 600) изучалось на добровольцах [14]. Однако нет доказательств их влияния на исход кровотечения. Аналогичная ситуация наблюдается и при применении при жизнеугрожающих кровотечениях рекомбинантного фактора VIIa (НовоСэвен). Авторы подчеркивают, что при его использовании повышается риск развития тромбоза [21].

*Периоперационное ведение больных, принимающих новые оральные антикоагулянты.* При анализе популяции больных, принимающих НОАК, установлено, что у 25% пациентов в течение года возникает потребность в проведении инвазивных процедур или оперативных вмешательств [9]. Вместе с тем многие врачи не осведомлены в достаточной мере о риске возникновения кровотечений при приеме НОАК и тактике ведения больных при появлении осложнений [15].

У пациентов без выраженных нарушений метаболизма период полувыведения НОАК составляет 10–17 часов. При подготовке к плановым операциям или инвазивным процедурам необходимо взвешивать риск кровотечений, связанных с вмешательством, и риск тромбоза, связанный с прекращением антикоагулянтной терапии, индивидуально у каждого пациента.

Различные медицинские сообщества предлагают схожие рекомендации по ведению больных, получающих НОАК, в периоперационном периоде [10, 18, 19]. В случаях, когда хирургическая операция не сопровождается клинически значимым риском развития кровотечения и/или имеется возможность механической остановки кровотечения, например при выполнении большинства стоматологических вмешательств, отмена НОАК не требуется (табл. 2). Целесообразно проводить операцию через 12–24 ч после приема препаратов, т. е. в момент минимальной концентрации НОАК в крови. Антикоагулянтная терапия возобновляется через 6 часов после окончания операции.

Перед выполнением операции с низким риском развития кровотечения рекомендуется прекратить прием НОАК за 24 часа до планового оперативного вмешательства (табл. 2, 3). У больных с нарушением функции почек может потребоваться более ранняя отмена препаратов (табл. 3). Если предстоит операция с высоким риском кровотечения, то время между отменой НОАК и операцией необходимо увеличивать (табл. 2, 3). При сочетанном назначении НОАК с антиагрегантами время подготовки к хирургическому вмешательству увеличивается на 12 часов.

Таблица 2

**Классификация плановых хирургических вмешательств в зависимости от риска развития кровотечения [18]**

Риск развития кровотечения	Тип вмешательства
Минимальный риск, прекращение приема антикоагулянта не требуется*	Стоматологические: экстракция 1–3 зубов, хирургические вмешательства на пародонте, установка имплантата. Офтальмологические: вмешательства по поводу катаракты и глаукомы. Эндоскопия без хирургического вмешательства. Хирургические вмешательства с поверхностным доступом: вскрытие абсцесса, удаление папиллом
Низкий риск	Эндоскопия с выполнением биопсии. Биопсия предстательной железы или мочевого пузыря. Радиочастотная абляция по поводу нарушения ритма. Имплантация электрокардиостимулятора
Высокий риск	Хирургические операции на органах грудной и брюшной полостей. Ортопедические операции. Трансуретральная резекция предстательной железы. Биопсия почек, печени

\* Вмешательство проводится в момент наименьшей концентрации новых оральных антикоагулянтов в крови, т. е. через 12 или 24 часа после последнего приема.

Таблица 3

**Возможные сроки отмены новых оральных антикоагулянтов до начала хирургического вмешательства у больных с низким и высоким риском кровотечений [18]**

Клиренс креатинина, мл/мин	Время между отменой препарата и операцией, ч					
	дабигатрана этексилат		ривароксабан		апиксабан	
	низкий риск	высокий риск	низкий риск	высокий риск	низкий риск	высокий риск
80 и более	24 и более	48 и более	24 и более	48 и более	24 и более	48 и более
50–80	36 и более	72 и более	24 и более	48 и более	24 и более	48 и более
30–50*	48 и более	96 и более	24 и более	48 и более	24 и более	48 и более
15–30*	нет данных	нет данных	36 и более	48 и более	36 и более	48 и более
Менее 15	нет официальных показаний к применению					

\* Часть больных с таким клиренсом креатинина может получать антикоагулянты в более низких дозировках: дабигатрана этексилат — 110 мг 2 раза в сутки; ривароксабан — 15 мг 1 раз в сутки; апиксабан — 2,5 мг 2 раза в сутки.

При полном гемостазе во время операции прием НОАК возобновляют в течение 6–8 часов. Однако если у хирургов нет уверенности в эффективном гемостазе, прием НОАК осуществляется через 24–48 часов. В целом при возобновлении антикоагулянтной терапии в течение первых 48 часов после операции необходимо соблюдать осторожность.

При высоком риске послеоперационных тромботических осложнений и риске кровотечения НОАК применяют в сниженной дозе. Если после операции пероральный прием препаратов невозможен, то на этот период назначают подкожное введение НМГ («мост-терапии»). Аналогичный подход оправдан у больных, получающих варфарин, когда прием антикоагулянта прекращают за 5 дней до операции. После возобновления лечения варфарином снова требуется около 5 дней для достижения целевых уровней МНО. Профилактика тромботических осложнений в этот период обычно достигается с помощью «мост-терапии» на основе НМГ.

При необходимости выполнения хирургических вмешательств по срочным и экстренным показаниям НОАК отменяют. Операцию по возможности откладывают на 12–24 часа. В работе G. Repod и соавт. предпринята попытка установить взаимосвязь между концентрацией НОАК в крови и риском кровотечения. Авторы считают, что при содержании НОАК в крови ниже 30 нг/мл риск кровотечения минимален и возможно проведение оперативного вмешательства. При уровне НОАК 30–200 мг/мл высока вероятность кровотечения и требуется отложить операцию на 12 часов с последующим повторным анализом содержания АК, а при концентрации 200–400 нг/мл — на 24 часа. Концентрация дабигатрана этексилата, превышающая 400 нг/мл, является показанием для проведения гемодиализа [26]. Несмотря на противоречивость данных, в случаях жизнеугрожающих кровотечений во время операции рекомендуют переливание препаратов протромбинового комплекса в дозе 25–50 Ед/кг [15].

Опыт использования НОАК при нейроаксиальной анестезии и люмбальной пункции ограничен, поэтому при выполнении этих вмешательств необходимо соблюдать особую осторожность. Из-за риска развития осложнений требуется полное восстановление свертывающей способности крови после прекращения действия АК. Мнения исследователей очень противоречивы. В рекомендациях Европейского общества аритмологов имеется положение о нежелательности проведения нейроаксиальных блокад на фоне приема НОАК [18]. В других работах допускается использование регионарных методов анестезии у пациентов, принимающих НОАК. Так, K. Waurick и соавт. рекомендуют отменять дабигатрана этексилат за 56–85 часов, ривароксабан — за 44–65 часов, а апиксабан — за 40–75 часов до выполнения эпидуральной анестезии. Эпидуральный катетер должен быть удален по меньшей мере за 5–7 часов до возобновления применения НОАК. При высоком риске развития тромботических осложнений возможно проведение «мост-терапии» НМГ [31]. После нетравматичной спинальной пункции назначение НОАК возможно через 4–8 часов после окончания операции. Если же выполнение спинномозговой анестезии сопровождалось техническими трудностями, то назначение НОАК нужно отложить на 24 часа [22].

Перед врачом и пациентом всегда стоит вопрос о наиболее эффективном и безопасном препарате. Прямых исследований по сравнению эффективности и безопасности в группе НОАК между препаратами не проводилось. Предпринимаются попытки сравнить эффективность различных НОАК и частоту побочных эффектов на основании разных источников. В связи с этим представляются интересными данные, полученные

N. Kang и D. M. Sobieraj [20]. Был проведен литературный поиск рандомизированных исследований, в которых изучалась терапия ВТЭО препаратами из группы НОАК: дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, апиксабаном. Изучение качества отобранных исследований проводилось на основании Кохрановского метода оценки риска ошибки. Авторы провели скорректированный непрямоу сравнительный метаанализ оценки эффективности и безопасности применения НОАК. Вид НОАК значимо не влиял на риск смертельного исхода, частоту повторных ТГВ и ТЭЛА. Назначение дабигатрана этексилата сопровождалось увеличением риска возникновения большого кровотечения по сравнению с апиксабаном (ОР = 2,69, 95%-й ДИ: 1,19–6,07 и ОР = 2,74, 95%-й ДИ: 1,4–5,39 соответственно). В результате были сделаны выводы об одинаковой эффективности различных НОАК у больных с ВТЭО и большей безопасности апиксабана.

Главным недостатком НОАК при сопоставлении с варфарином является их высокая стоимость. На первый взгляд, действительно цена месячного курса терапии варфарином значительно ниже, чем НОАК. Однако при детальном рассмотрении установлена экономическая эффективность лечения НОАК пациентов с ФП за счет снижения числа госпитализаций, возникновения осложнений и затрат на лабораторный контроль МНО [17]. При этом высказывается точка зрения о преимуществах апиксабана по соотношению «эффективность/цена» [23].

Анестезиологам-реаниматологам все чаще приходится сталкиваться с лекарственными средствами из группы НОАК. В стационары поступает все больше пациентов, принимающих НОАК в плановом порядке по поводу сопутствующей патологии. Профилактика ВТЭО у больных после операций на крупных суставах чаще всего осуществляется НОАК. Кроме того, установлена эффективность и безопасность НОАК для лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА. При этом доказанными являются возможность монотерапии и меньшее число геморрагических осложнений. Применение НОАК позволяет намного упростить лечение ТГВ и ТЭЛА за счет отказа от парентерального введения АК и использования фиксированной дозы препарата без рутинного лабораторного контроля. Меньшее число геморрагических осложнений при длительном приеме препаратов позволяет добиться экономического эффекта вследствие уменьшения частоты госпитализации. Публикации, посвященные НОАК, свидетельствуют о большей безопасности апиксабана в отношении риска кровотечений, также имеются данные о его преимуществах по соотношению «эффективность/цена». В рамках одной публикации невозможно дать рекомендации на все случаи жизни. Выбор конкретного препарата для профилактики и лечения ВТЭО у хирургических больных, безусловно, осуществляет клиницист, ориентируясь на индивидуальные особенности пациента, сопутствующую патологию, экстренность оперативного вмешательства, тяжесть течения послеоперационного периода, возможность медикаментозного обеспечения. Активное обсуждение оптимального использования АК на страницах журналов, конференциях, мастер-классах позволит донести до врачей всех специальностей основные достижения противотромботической терапии. Кроме того, важна выработка преимущественности в назначении АК различными специалистами. Единые подходы терапевтов, кардиологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов к проведению антикоагулянтной терапии позволят безопасно «преодолеть» оперативные вмешательства и пребывание в отделениях реанимации при возникновении жизнеугрожающих хирургических заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

- Канорский С. Г. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности // *Трудный пациент*. 2014. № 7. С. 20–25.
- Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В. и др. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2015. № 1. С. 35–40.
- Рыбинцев В. Ю., Пасечник И. Н. Возможности диагностики активации системы гемостаза у больных в критических состояниях по уровню фибриногена А и D-димера // *Кремлевская медицина. Клин. вестн.* 2005. № 2. С. 73–76.
- Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов // *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2013. № 4. С. 433–438.
- Явелов И. С. Пероральные антикоагулянты прямого действия в лечении венозных тромбозов и тромбоэмболий: место апиксабана // *Трудный пациент*. 2015. № 10–11. С. 18–23.
- Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., Curto M. et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. N 9. P. 799–808.
- Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., Curto M. et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. N 8. P. 699–708.
- Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., Gallus A. S. et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial // *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13. N 12. P. 2187–2191.
- Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Förster K., Ebertz F. et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 28. P. 1888–1896.
- Breuer G., Weiss D. R., Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2014. Vol. 27. N 4. P. 409–419.
- Camm A. J., Lip G. Y., De Caterina R., Savelieva I. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. N 21. P. 2719–2747.
- Douxflis J., Chatelain C., Chatelain B., Dogné J. M. et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 110. N 2. P. 283–294.
- Douxflis J., Tamigniau A., Chatelain B., Chatelain C. et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 110. N 4. P. 723–731.
- Eerenberg E. S., Kamphuisen P. W., Sijpkens M. K., Meijers J. C. et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects // *Circulation*. 2011. Vol. 124. N 14. P. 1573–1579.
- Faraoni D., Samama C. M., Ranucci M., Dietrich W. et al. Perioperative management of patients receiving new oral anticoagulants: an international survey // *Clin. Lab. Med.* 2014. Vol. 34. N 3. P. 637–654.
- Gouin-Thibault I., Flaujac C., Delavenne X., Quenet S. et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study // *Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 111. N 2. P. 240–248.
- Harrington A. R., Armstrong E. P., Nolan P. E. Jr., Malone D. C. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation // *Stroke*. 2013. Vol. 44. N 6. P. 1676–1681.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M. et al.; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. N 5. P. 625–651.
- Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J. L.; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. N 9. P. 1633–1652.
- Kang N., Sobieraj D. M. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism // *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133. N 6. P. 1145–1151.
- Levi M., Levy J. H., Andersen H. F., Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. N 19. P. 1791–1800.
- Llau J. V., Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia // *Current Opin. Anaesthesiol.* 2009. Vol. 22. N 5. P. 661–666.
- Lip G. Y., Kongnakorn T., Phatak H., Kuznik A. et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation // *Clin. Ther.* 2014. Vol. 36. N 2. P. 192–210.
- Liu X., Johnson M., Mardekian J., Phatak H. et al. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial // *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Vol. 4. N 12. PII: e002340. DOI: 10.1161/JAHA.115.002340.
- Liu X., Thompson J., Phatak H., Mardekian J. et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. An analysis of the AMPLIFY-EXT trial // *Thromb. Haemost.* 2016. Vol. 115. N 1. P. 161–168.
- Penod G., Albaladejo P., Godier A., Samama C. M. et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) — March 2013 // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 106. N 6–7. P. 382–393.
- Raskob G. E., Gallus A. S., Sanders P., Thompson J. R. et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial // *Thromb. Haemost.* 2016. Vol. 115. N 4. P. 809–816.
- Spyropoulos A. C., Bauersachs R. M., Omran H., Cohen M. Peri-procedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. N 6. P. 1109–1122.
- Ward C., Conner G., Donnan G., Gallus A. et al. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide // *Thromb. J.* 2013. Vol. 11. N 1. P. 27.
- Warkentin T. E., Margetts P., Connolly S. J., Lamy A. et al. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding // *Blood*. 2012. Vol. 119. N 9. P. 2172–2174.
- Waurick K., Riess H., Van Aken H., Kessler P. et al. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation // *Anästhesiol. Intensivmed.* 2014. Bd. 55. S. 464–492. ■

Библиографическая ссылка:

Пасечник И. Н. Антикоагулянты: взгляд анестезиолога-реаниматолога // *Доктор.Ру*. 2016. № 2 (119). С. 40–45.

## «Молодежь должна увидеть, что поликлиника — Клондайк для творчества, но за ним стоит профессионализм»



*Вёрткин Аркадий Львович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель общественной организации «Амбулаторный врач» и Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, главный редактор журнала «Амбулаторный прием», член редакционного совета научно-практического медицинского рецензируемого журнала «Доктор.Ру» Кардиология Терапия. Аркадий Львович является автором более 1000 научных трудов, 20 монографий, 14 методических рекомендаций, 4 изобретений. Под его руководством защищены 15 докторских и 125 кандидатских диссертаций.*

— **Аркадий Львович, Вы родились в семье врачей. Повлияло ли это на Ваш выбор профессии?**

— Да, безусловно. Если дома 24 часа в сутки идут разговоры о медицине, о помощи больным, причем не о трагедиях, а о каких-то вещах, связанных с выздоровлением, это очень мотивирует к тому, чтобы тоже стать врачом.

— **Какие условия и личные качества нужны, чтобы добиться успеха в медицине?**

— Врач должен быть добрым человеком, в меру креативным, умеющим ассоциативно мыслить, потому что многое запоминается только благодаря ассоциациям.

Необходимо постоянно трудиться, все время искать что-то новое, и не только в книгах, но и на конференциях, конгрессах. Огромное значение имеет общение с людьми высокого интеллекта, с выдающимися профессионалами в области медицины.

И, конечно, очень важно иметь Учителей с большой буквы.

— **Кого из своих наставников Вы хотели бы особенно отметить?**

— Мне повезло, потому что мои родители стали для меня и первыми учителями. Отец был прекрасным врачом, он меня многому научил, и дальнейшая жизнь так сложилась, что я повстречал первоклассных специалистов, которые мне немало дали.

Отец в течение 50 лет работал главным врачом в Кисловодске, в курортной больнице. Это была небольшая больница, на 150 терапевтических коек, но примечательно, что в послевоенное время

там работали практически все лучшие врачи страны, среди них Вениамин Хаимович Незлин, Иосиф Семенович Шницер, Иосиф Абрамович Кассирский и многие другие. В этой больнице собралась совершенно невероятная плеяда терапевтов. Все они были учителями мамы и папы, и их опыт опосредованно перешел ко мне.

Приехав в Москву, я познакомился с профессором Владимиром Петровичем Померанцевым. Это был прекрасный врач, высокообразованный методист, у него все было алгоритмизировано, очень логично, он меня тоже многому научил. Кроме того, я очень долго работал с академиком РАН Анатолием Ивановичем Мартыновым и немало от него взял.

— **Вы заведуете кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи. Каковы основные направления ее работы?**

— Кафедра наша с необычным названием, им и определяются направления ее работы. Мы преподаем студентам разных факультетов. У нас две прекрасные базы: городская клиническая больница имени С. И. Спасокукоцкого и городская больница № 3 Департамента здравоохранения города Москвы. Это крупные стационары, где есть все условия как для преподавания, так и для работы в области терапии, неотложной помощи и клинической фармакологии, что позволяет проводить клинические исследования. Для этой цели в больницах у нас есть сорок коек для волонтеров.

Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи является одной из основных по апробации лекарственных препаратов в

рамках европейских плацебо-контролируемых и пострегистрационных исследований при самых различных заболеваниях, в практике скорой помощи подобные исследования мы начали проводить впервые.

В конце 1990-х годов нами было организовано сообщество специалистов скорой медицинской помощи. Ранее по этой специальности не было ни последипломного, ни додипломного образования. Сотрудники кафедры создали образовательные программы, написали клинические руководства и учебники для врачей и фельдшеров, начали издавать специализированный журнал «Неотложная терапия», провели огромное количество (более ста!) конференций по России, два первых съезда врачей скорой медицинской помощи. Мы гордимся, что первыми в стране внедрили в работу службы скорой помощи такие инновационные методы, как тромболитическая, небулайзерная терапия, пикфлоуметрия, пульсоксиметрия и другие.

На нашей кафедре много внимания уделяется вопросам амбулаторной помощи, мужского и женского здоровья (например, нарушениям эректильной функции, гипогонадизму у мужчин и женщин), болезням суставов и костей, клинико-морфологическим исследованиям. В 2015 году был создан первый в России консенсус по ведению больных с остеоартритом и коморбидной патологией.

— **Сейчас весьма актуальны вопросы последипломного образования. В частности, хотелось бы узнать о проекте «Амбулаторный прием».**

— В России произошла беспрецедентная модернизация в плане оснаще-

ния поликлиник, но как-то оказалась забытой личностью врача, прежде всего участкового терапевта, хотя он ядро поликлиники, и получилось, что теперь у нас есть отличное материально-техническое оснащение, а образование врача отстало: все заняты, работают, некогда учиться.

Здесь можно вспомнить, что означает слово «клиника». Клиника — это стационарное учреждение, где проводится учебная и научная работа. Число таких клиник сейчас сокращается, и, конечно, поликлиники станут учреждениями, где будет проходить учебная и научная работа, но для этого там должны быть подготовленные кадры. Проблема в том, что молодежь не идет работать в амбулаторные учреждения, все еще идут разговоры о старой поликлинике: это непрестижно, это очереди, старые здания, рухлядь... Однако сейчас все совершенно не так, и молодежь должна увидеть, что поликлиника — Клондайк для творчества, но за ним стоит, безусловно, профессионализм.

Кафедра взяла на себя миссию — реализовать большой проект в форме традиционных для России конференций, которые мы проводим необычным образом, они называются научными сессиями «Амбулаторный прием». Приведу пример: в сессиях участвуют очень интересные люди, прежде всего патологоанатомы, обычно не присутствующие на других конференциях. Их участие важно, потому что без патологической анатомии невозможно знать точно, от чего умирают люди.

Следующие важные моменты работы в рамках проекта: вопросы организации и клиники; создание новых форм образования; разработка алгоритмов, использование различных нестандартных подходов; издательская деятельность — выпуск серии тематических проектов. Много лет тому назад была очень популярна серия книг «Библиотека практического врача», но она завершена, и на смену ничто не пришло. Теперь, изменив тематику, мы каждые два месяца выпускаем новые книги серии «Библиотека амбулаторного терапевта». Затем начали издавать журнал «Амбулаторный прием» о том, чем живет сегодня поликлинический врач, где публикуются алгоритмы диагностики и лечения социально значимых заболеваний.

Один из самых востребованных проектов — «Маршруты образования», среди них «Как посмотреть больно-го за 12 минут». Уже вышли первые материалы по темам «Боль в грудной клетке», «Сердцебиение», «Одышка» и

«Обморок». Приведенные в них советы помогут терапевту поликлиники отбросить второстепенное и сконцентрироваться на главном, оценить риски, запомнить «красные флаги», определить основное направление в диагностике и лечении...

Изданы первые выпуски, посвященные основным симптомам и синдромам в клинике внутренних болезней, они содержат сведения об острых и хронических лихорадках, кровохарканье, боли в суставах. Мы рекомендуем врачу постоянно иметь информацию под рукой или оформить плакат и повесить на стену своего рабочего кабинета.

Одним из ключевых разделов является «Оптимизация амбулаторного приема». В качестве первого шага в нем опубликованы модифицированные правила заполнения амбулаторной карты — основного первичного медицинского документа больного — и правила формулировки диагнозов. Как нам представляется, в этом разделе выделены значимые положения, ранее не присутствовавшие в амбулаторной практике.

Существует также раздел «Пропедевтика внутренних болезней». Еще с институтской скамьи каждый из нас знал, что общение с пациентом, выяснение его жалоб, внимательный осмотр, последовательное и полноценное физикальное обследование, правильное назначение лабораторных и инструментальных исследований, их интерпретация в последующем помогут обосновать немедикаментозную и медикаментозную терапию и обеспечить скорейшее выздоровление больного. Именно поэтому очень важно напомнить терапевту о правилах пропедевтики внутренних болезней с учетом особенностей патоморфоза современных заболеваний, с которыми сталкиваются практические врачи.

Надеемся, что регулярное использование названных материалов позволит терапевту в короткие сроки приобрести навыки оперативной работы с больным.

Еще один наш проект называется «Назад в будущее». Мы находим книги, написанные нашими великими терапевтами XIX — начала XX века, которые никто сейчас не знает. Переведем их в электронный вид, сохраняем, продлеваем им жизнь, а скоро будем и печатать.

**— Вы занимаетесь обучением врачей общей практики, расскажите, пожалуйста, об их деятельности. Чем они отличаются от терапевтов?**

— Врач общей практики (ВОП), семейный врач, оказывает непрерывную первичную медико-санитарную помощь пациенту вне зависимости от его воз-

раста, пола и характера заболевания. Порядок осуществления деятельности ВОП устанавливается федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации (статья 59 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» в редакции Федерального закона от 22 августа 2004 года № 12 2-ФЗ) и приказом Минздрава России от 23 июля 2010 года № 541н «Об утверждении единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих» (раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»). Такой специалист должен быть ориентирован на работу со всей семьей, в том числе с детьми, пожилыми; осведомлен об образе жизни каждого члена семьи, об их привычках.

ВОП осуществляет амбулаторный прием и посещения на дому, оказывает неотложную помощь, проводит комплекс профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий, содействует решению медико-социальных проблем семьи. Он должен обладать знаниями не только по терапии, но и по педиатрии, лор-заболеваниям, офтальмологии, хирургии, акушерству и гинекологии, а также уметь оказывать неотложную помощь. Это его и отличает от терапевта.

ВОП благодаря многопрофильности знаний способен поставить предварительный диагноз, определить, какие исследования надо провести в первую очередь, к какому специалисту и когда направить больного. Квалификация ВОП дает ему право консультировать всех членов семьи в любой области медицины, привлекая узких специалистов для консультаций и координации лечения.

**— Остается ли у Вас время на себя, на хобби при такой активной рабочей деятельности?**

— Мое основное хобби — внуки, недавно родился уже четвертый. Если есть возможность, субботу и воскресенье я провожу с ними: катаюсь на лыжах, играю в шахматы, летом мы проводим какое-то время на море.

В прошлом я горнолыжник, мастер спорта по шахматам и по баскетболу. Сейчас из спорта остались только горные лыжи, но на достаточно профессиональном уровне.

Специально для *Доктор.Ру*  
Кнорринг Г. Ю.

# Пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (по результатам изучения историй болезни пациентов, умерших от инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения)

Д. В. Одинцова, А. Г. Малявин, О. В. Зайратьянц

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких (НПивл), у пациентов, умерших от инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

**Материалы и методы.** Изучены архивные данные 140 патолого-анатомических вскрытий и историй болезни пациентов, умерших от сердечно-сосудистых катастроф. Из 140 больных искусственная вентиляция легких (ИВЛ) использовалась у 83 (59,3%). В зависимости от степени риска развития НПивл эти больные были разделены на две группы: 32 (22,9%) человека с вентиляционной поддержкой менее 3 суток и 51 (36,4%) пациент с ИВЛ длительностью 3 дня и более.

**Результаты.** Из 83 больных на ИВЛ пневмония развилась у 57 (68,7%). НПивл статистически значимо чаще возникала у пациентов с длительностью ИВЛ 3 суток и более, вероятность ее развития у таких больных была в 4,473 раза (95%-й доверительный интервал: 1,815–11,024) выше, чем при отсутствии ИВЛ и при ее длительности менее 3 суток.

**Заключение.** Исследование подтверждает высокую частоту развития НПивл у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами. Она связана с длительностью вентиляции. Создание алгоритмов ведения и лечения таких больных позволит улучшить их выживаемость и прогноз.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, искусственная вентиляция легких.

## Ventilator-Associated Pneumonia: Review of Case-History Data of Patients Who Died of Myocardial Infarction or Cerebrovascular Accidents

D. V. Odintsova, A. G. Malyavin, O. V. Zairatians

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Study Objective:** To evaluate the incidence of nosocomial ventilator-associated pneumonia (VAP) in patients who died of myocardial infarction or cerebrovascular accidents.

**Materials and Methods:** We reviewed archive data of 140 autopsy reports and case histories of patients who died of cardiovascular accidents. Of these 140 patients, mechanical ventilation (MV) was used in 83 (59.3%) people. Depending on the risk of nosocomial VAP, these patients were divided into two groups: 32 (22.9%) patients who had been on ventilator support for less than 3 days, and 51 (36.4%) patients who had been on MV for 3 days or longer.

**Study Results:** Of the 83 patients on MV, 57 (68.7%) developed pneumonia. Nosocomial VAP developed significantly more often in patients who had been on MV for 3 days or longer. In this group of patients, the probability of nosocomial VAP was 4.473-fold higher (95% confidence interval: 1.815–11.024) than in those who were not put on MV or had been on MV for less than 3 days.

**Conclusion:** This study confirmed that nosocomial VAP is a common condition in patients with cardiovascular accidents. It is related to the length of mechanical support. Creation of treatment and management guidelines for this patient population would improve their survival and prognosis.

**Keywords:** nosocomial pneumonia, mechanical ventilation.

**Н**озокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НПивл), — это пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков легочной инфекции во время интубации [1]. НПивл — одна из наиболее часто встречающихся инфекций в отделениях интенсивной терапии [31].

Использование искусственной вентиляции напрямую связано с появлением пневмонии [5]. Болезнь развивается примерно у 10% пациентов на ИВЛ. Риск НПивл увеличивается в зависимости от продолжительности ИВЛ, достигая максимума на 5-е сутки после интубации [11].

Любой пациент, который находится на ИВЛ, подвержен риску возникновения НПивл. По данным D. J. Cook и M. H. Kol-

lef, ее частота составляет 3% в день в течение первой недели, 2% в день — в течение второй и 1% — в день в последующем [10]. Общая частота НПивл колеблется в широких пределах (5–67%) в зависимости от используемых диагностических критериев [28].

Описано множество дополнительных факторов риска, увеличивающих частоту развития НПивл. Их разделяют на некорректируемые и корректируемые. Некорректируемые факторы риска включают мужской пол, возраст более 60 лет, ХОБЛ, трахеостому, черепно-мозговую травму, недавнюю нейрохирургическую операцию, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганную недостаточность и кому. Корректируемые факторы риска — горизонтальное положение тела, перерастяжение желудка, колонизация

**Зайратьянц Олег Вадимович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 7, корп. 10. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Малявин Андрей Георгиевич** — профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, д. м. н., профессор. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: maliavin@mail.ru

**Одинцова Дина Викторовна** — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: dina-odin@yandex.ru

бактерий в вентиляционной системе, низкое давление в манжете эндотрахеальной трубки [11, 22].

В исследовании R. Hilker и соавт. частота НПивл у пациентов с ОНМК была 21,4% [18]. В других больших мультицентровых исследованиях терапевтических и хирургических отделений интенсивной терапии распространенность НПивл составила 10–25% [4, 8].

У пациентов без сосудистой патологии срабатывают несколько механизмов борьбы с развитием пневмонии. ИВЛ, а также клинические условия отделений реанимации и интенсивной терапии (седация, горизонтальное положение, обсеменение ротоглотки патогенными микроорганизмами) вмешиваются в эти естественные защитные механизмы, предрасполагая интубированных пациентов к возникновению НПивл.

Введение эндотрахеальной трубки в верхние дыхательные пути отрицательно влияет на естественные механизмы, препятствующие проникновению микроорганизмов в нижние дыхательные пути [32]. Эндотрахеальная трубка нарушает мукоцилиарный клиренс с формированием бактериальных биопленок на полимере трубки, способствует микроаспирации, ротоглоточный секрет скапливается вокруг манжеты эндотрахеальной трубки [12, 27, 32]. Эти явления усугубляются в связи с положительным вентиляционным давлением, что сопровождается поступлением секрета и микроорганизмов в дистальные отделы дыхательных путей.

Верхние дыхательные пути большинства пациентов на ИВЛ колонизированы потенциально патогенными микроорганизмами. Впервые это было установлено в исследовании 1969 г., в котором сообщалось о наличии кишечных грамотрицательных бактерий в ротоглотке у 75% больных в тяжелом состоянии [19].

Исследование 2007 г. подтвердило наличие подобных патогенных микроорганизмов в нижних дыхательных путях интубированных пациентов. Результаты получены путем сравнения образцов ДНК бактерий на языке и взятых из бронхоальвеолярного лаважа [3].

Другой потенциальный источник проникновения бактерий в нижние дыхательные пути — сама эндотрахеальная трубка. Микроорганизмы, которые развиваются вдоль манжеты и внутри просвета эндотрахеальной трубки, могут быть легко перенесены в нижние дыхательные пути, впоследствии приводя к инфекции [20].

НПивл вызывают различные микроорганизмы, в том числе грамотрицательные и грамположительные возбудители. Обычно длительность ИВЛ расценивается как один из наиболее важных факторов, определяющих состав возбудителей. Например, при ранней НПивл (< 5 дней ИВЛ) преобладают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* или *Enterobacteriaceae*. Напротив, при поздней НПивл (> 5 дней ИВЛ) преобладают мультирезистентные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и метициллин-резистентный *St. aureus* [7, 25].

Но результаты некоторых недавних исследований противоречат этим данным [6, 9, 13, 23, 26]. М. I. Restrepo и соавт., S. Golia и соавт. выделили *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* как при ранней, так и при поздней НПивл [13, 26]. S. Y. Chi и соавт. также показали, что нет различий в возбудителях ранней и поздней НПивл [9].

I. Martin-Loeches и соавт. исследовали возбудителей НПивл у пациентов с мультирезистентностью микробов. Они обнаружили, что у больных с высоким риском мультирезистентной

инфекции чаще встречались *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, метициллин-резистентный *St. aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Напротив, у пациентов без высокого риска мультирезистентной инфекции высевались метициллин-чувствительный *St. aureus*, *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*. Следовательно, бактериология НПивл не всегда соответствует теории ранней и поздней инфекции, особенно при риске мультирезистентной инфекции [23].

Больные ХОБЛ имеют более высокий риск заражения *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, пациенты с бронхоэктазами часто инфицированы *P. aeruginosa* и *St. aureus* [7, 25]. Важно отметить, что возбудители также различаются среди стационаров, и этот факт определяет необходимость мониторинга возбудителей, специфичных для конкретного стационара, их чувствительности к антибиотикам для проведения терапии НПивл.

Диагноз НПивл основывается на комбинации клинических симптомов, рентгенографии грудной клетки и микробиологических данных [21]. Клинические симптомы включают изменения мокроты (стерильность, цвет, увеличение количества); кашель; температуру тела > 38° С или < 36° С; хрипы или бронхиальное дыхание при аускультации и ухудшение оксигенации. Результаты лабораторных исследований включают неспецифические показатели инфекции, в том числе лейкоцитоз (> 12 × 10<sup>9</sup>/л) или лейкопению (< 4 × 10<sup>9</sup>/л). Рентгенография органов грудной клетки выявляет появление новых или нарастание имеющихся инфильтратов [16, 24].

Не существует патогномоничных признаков НПивл, и клинические критерии в сочетании с микробиологическими методами недостаточно специфичны и чувствительны по сравнению с гистологическими данными, полученными либо при биопсии, либо при аутопсии. Например, только клинические критерии имеют чувствительность и специфичность 15–91% [30].

Чувствительность и специфичность клинической шкалы легочных инфекций, использующей комбинацию рентгенографии, клинических и микробиологических данных для диагностики НПивл, — около 65% у больных на ИВЛ [29]. Это неудивительно, учитывая, что инфильтраты у таких пациентов при рентгенографии могут иметь неинфекционную этиологию, например отек легких, ателектаз, острый респираторный дистресс-синдром и др. [14].

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости НПивл у пациентов, умерших от инфаркта миокарда или ОНМК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был изучен архивный материал патолого-анатомических вскрытий и историй болезни 140 пациентов в возрасте 76,6 ± 10,3 года, умерших от инфаркта миокарда или ОНМК за период с 2011 г. по 2013 г. В этой группе были оценены частота НПивл и зависимость ее развития от длительности вентиляции.

Из 140 пациентов ИВЛ проводилась 83 (59,3%). В зависимости от степени риска развития пневмонии больные были разделены на две группы: 32 (22,9%) человека с вентиляционной поддержкой менее 3 суток и 51 (36,4%) пациент с ИВЛ длительностью 3 дня и более.

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере, данные исследования были закодированы и обработаны с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета программ и приложений IBM SPSS v. 20.0.

При подготовке к сравнительному анализу количественных показателей в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова — Смирнова, графический анализ гистограммы). При нормальном виде распределения, чтобы оценить статистическую значимость различий в сравниваемых группах, применяли методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При распределениях, отличавшихся от нормального, прибегали к методам непараметрической статистики (ранговый критерий Манна — Уитни).

При сравнении качественных показателей с целью оценки статистической значимости различий между группами использовали метод  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости).

Силу связи между факторными и результативными номинальными переменными определяли при помощи критерия  $\phi$  для четырехпольных таблиц и критерия  $V$  Крамера для многопольных таблиц.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пневмония развилась у 96 (68,6%) из 140 включенных в исследование пациентов. При этом статистически значимого различия между количеством больных с и без пневмонии среди пациентов без ИВЛ не было выявлено: 39 (40,6 ± 5,0%) человек с пневмонией против 18 (40,9 ± 7,4%) без нее. Среди 83 пациентов, которые получали ИВЛ, пневмония развилась у 57 (68,7%). При длительности ИВЛ 3 суток и более больных с пневмонией было статистически значимо больше, чем без нее: 44 (45,8 ± 5,1%) против 7 (15,9 ± 5,0%) человек ( $p < 0,001$ ). При продолжительности ИВЛ менее 3 суток, наоборот, пациентов с пневмонией было статистически значимо меньше, чем без таковой: 13 (13,6 ± 3,5%) против 19 (43,2 ± 7,5%) случаев ( $p < 0,001$ ). Данная закономерность характеризуется средней силой связи по критерию  $\phi$  ( $\phi = 0,369$ ;  $p < 0,001$ ).

Вероятность развития пневмонии у пациентов на ИВЛ в течение 3 и более суток была в 4,473 раза (95%-й ДИ: 1,815–11,024) выше, чем при отсутствии ИВЛ и при ее длительности менее 3 суток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Белобородов В. Б., Белоцерковский Б. З., Галстян Г. М. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: Ярославский печатный двор, 2009. 90 с.
2. Antonelli M., Conti G., Rocco M., Bufi M., et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. N 7. P. 429–435.
3. Bahrani-Mougeot F. K., Paster B. J., Coleman S., Barbuto S. et al. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia // *J. Clin. Microbiol.* 2007. Vol. 45. N 5. P. 1588–1593.
4. Barsiç B., Beus I., Marton E., Himbele J. et al. Nosocomial infections in critically ill infectious disease patients: results of a 7-year focal surveillance // *Infection.* 1999. Vol. 27. N 1. P. 16–22.
5. Burke J. P. Infection control — a problem for patient safety // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. N 7. P. 651–656.
6. Charles M. P., Easow J. M., Joseph N. M., Ravishankar M. et al. Aetiological agents of ventilator-associated pneumonia and its resistance pattern — a threat for treatment // *Australas. Med. J.* 2013. Vol. 6. N 9. P. 430–434.
7. Chastre J., Fagon J. Y. Ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. N 7. P. 867–903.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика НПивл должна начинаться с отказа от ИВЛ или ограничения времени механической вентиляции, когда это возможно. Описаны несколько стратегий достижения данной цели: неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением (СРАР или BiPAP), ограничение применения седативных препаратов, попытки кратковременного отключения ИВЛ, отказ от повторной интубации, ранняя трахеостомия. Эти стратегии были предложены как методы сокращения сроков проведения ИВЛ, а следовательно, и снижения риска НПивл [16].

В рандомизированном исследовании пациентов с различными заболеваниями было показано, что неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением (СРАР) существенно снижает риск развития НПивл и смертность [2]. Мета-анализ 12 исследований, включивших более 800 пациентов, подтвердил эти данные [17].

Высокая частота развития НПивл в нашем исследовании в значительной степени обусловлена особенностями изученной группы (умершие больные). Кроме того, возраст, который в изученной группе составил  $76,6 \pm 10,3$  года, а также тяжесть основного заболевания, относятся к неконтролируемым факторам риска возникновения НПивл.

В последние годы появились данные о развитии иммуносупрессии у больных острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, что также предрасполагает к инфекционным осложнениям [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее проведение профилактических мероприятий (например, неинвазивной вентиляции легких) могло бы предупредить развитие нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), и, возможно, улучшить исходы заболеваний. Полученные данные пока не дают достаточных оснований для превентивного назначения антибиотиков пациентам этой группы. В то же время становится очевидным, что проведение ИВЛ в течение более короткого времени может существенно снизить смертность больных.

8. Chevret S., Hemmer M., Carlet J., Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units: results from a multicenter prospective study on 996 patients: European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia // *Intensive Care Med.* 1993. Vol. 19. N 5. P. 256–264.
9. Chi S. Y., Kim T. O., Park C. W., Yu J. Y. et al. Bacterial pathogens of ventilator associated pneumonia in a tertiary referral hospital // *Tuberc. Respir. Dis.* 2012. Vol. 73. N 1. P. 32–37.
10. Cook D. J., Kollef M. H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia // *JAMA.* 1998. Vol. 279. N 20. P. 1605–1606.
11. Cook D. J., Walter S. D., Cook R. J., Griffith L. E. et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 129. N 6. P. 433–440.
12. D'Haese J., De Keukeleire T., Remory I., Van Rompaey K. et al. Assessment of intraoperative microaspiration: does a modified cuff shape improve sealing? // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013. Vol. 57. N 7. P. 873–880.
13. Golia S., Sangeetha K. T., Vasudha C. L. Microbial profile of early and late onset ventilator associated pneumonia in the intensive care unit of a tertiary care hospital in Bangalore, India // *J. Clin. Diagn. Res.* 2013. Vol. 7. N 11. P. 2462–2466.
14. Grgurich P. E., Hudcova J., Lei Y., Sarwar A. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 26. N 2. P. 140–150.

15. Haeusler K. G., Schmidt W. U., Foehring F., Meisel C. et al. Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 155. N 3. P. 372–377.
16. Hansen S., Sohr D., Geffers C., Astagneau P. et al. Concordance between European and US case definitions of healthcare-associated infections // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2012. Vol. 1. N 1. P. 28.
17. Hess D. R. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia // *Respir. Care.* 2005. Vol. 50. N 7. P. 924–929.
18. Hilker R., Poetter C., Findeisen N., Sobesky J. et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine // *Stroke.* 2003. Vol. 34. N 4. P. 975–981.
19. Johanson W. G., Pierce A. K., Sanford J. P. Changing pharyngeal bacterial flora in hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli // *Engl. J. Med.* 1969. Vol. 281. N 21. P. 1137–1140.
20. Keyt H., Faverio P., Restrepo M. I. Prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a review of the clinically relevant recent advancements // *Indian J. Med. Res.* 2013. Vol. 139. N 6. P. 814–821.
21. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? // *JAMA.* 2007. Vol. 297. N 14. P. 1583–1593.
22. Kollef M. H. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention // *Clin. Chest. Med.* 1999. Vol. 20. N 3. P. 653–670.
23. Martin-Loeches I., Deja M., Koulenti D., Dimopoulos G. et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors // *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39. N 4. P. 672–681.
24. Mietto C., Pinciroli R., Patel N., Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies // *Respir. Care.* 2013. Vol. 58. N 6. P. 990–1007.
25. Quartin A. A., Scerpella E. G., Puttagunta S., Kett D. H. A comparison of microbiology and demographics among patients with health care associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study // *BMC Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. P. 561.
26. Restrepo M. I., Peterson J., Fernandez J. F., Qin Z. et al. Comparison of the bacterial etiology of early onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies // *Respir. Care.* 2013. Vol. 58. N 7. P. 1220–1225.
27. Rubin B. K., Dhand R., Ruppel G. L., Branson R. D. et al. Respiratory care year in review 2010: part 1. Asthma, COPD, pulmonary function testing, ventilator-associated pneumonia // *Respir. Care.* 2011. Vol. 56. N 4. P. 488–502.
28. Safdar N., Dezfulian C., Collard H. R., Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. N 10. P. 2184–2193.
29. Shan J., Chen H. L., Zhu J. H. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis // *Respir. Care.* 2011. Vol. 56. N 8. P. 1087–1094.
30. Tejerina E., Esteban A., Fernandez-Segoviano P., Frutos-Vivar F. et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings // *J. Crit. Care.* 2010. Vol. 25. N 1. P. 62–68.
31. Vincent J. L., Bihari D. J., Suter P. M., Bruining H. A. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // *JAMA.* 1995. Vol. 274. N 8. P. 639–644.
32. Zolfaghari P. S., Wyncoll D. L. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia // *Crit. Care.* 2011. Vol. 15. N 5. P. 310. 

## Библиографическая ссылка:

Одинцова Д. В., Малявин А. Г., Зайратьянц О. В. Пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (по результатам изучения историй болезни пациентов, умерших от инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения) // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 48–51.

# Сочетание двух диссеминированных процессов у одной больной (клиническое наблюдение)

Г. М. Куikliна, В. В. Романов, Е. И. Шмелёв

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г. Москва

В данной статье представлен уникальный случай последовательного развития диссеминированного туберкулеза легких и саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов у пациентки 57 лет. Учитывая однотипность морфологических проявлений этих двух заболеваний и возникающие в связи с этим значительные трудности дифференциальной диагностики, авторами подробно рассмотрен процесс получения и интерпретации диагностического материала, разобраны и обоснованы все схемы и методики лечения больной, приведшие в итоге к хорошему клинико-рентгенологическому результату.

**Ключевые слова:** туберкулез, саркоидоз, диссеминированные процессы.

## Two Disseminated Disorders in Female Patient: Clinical Case

G. M. Kuklina, V. V. Romanov, E. I. Shmelyov

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

This article describes the unique case of a 57-year female patient who developed disseminated lung tuberculosis followed by sarcoidosis of the lungs and intrathoracic lymph nodes. Taking into consideration the similar morphological changes seen in these disorders and the consequential difficulties in making a differential diagnosis, the authors give a detailed description of how diagnostic samples were collected and interpreted. They also outline and justify all treatment regimens and modalities that were used to treat this patient and helped her achieve a good clinical and radiologic outcome.

**Keywords:** tuberculosis, sarcoidosis, disseminated disorders.

Туберкулез и наиболее часто дифференцируемые с ним заболевания органов дыхания отличаются большим разнообразием проявлений [3]. К часто наблюдающимся диссеминированным процессам в легких, помимо туберкулеза, относят саркоидоз, микобактериоз, метастатические и неспецифические воспалительные процессы, экзогенные аллергические альвеолиты, пневмокониозы, гистиоцитоз Х [1, 3].

Основными причинами сложности дифференциальной диагностики диссеминированных легочных процессов являются однотипность клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений, а также разнообразие вариантов течения одного и того же заболевания [3].

К самым распространенным методам обследования больных с легочной диссеминацией следует отнести лучевые и инструментальные, позволяющие получить материал для гистологического анализа. Большое значение имеют и микробиологические исследования и функциональные методы [1, 2].

В данной статье мы хотим остановиться на двух наиболее часто встречающихся заболеваниях среди диссеминированных процессов в легких — саркоидозе и диссеминированном туберкулезе, которые возникли у одной больной.

Пациентка И., 57 лет, москвичка, инженер, без вредных привычек, поступила в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (ЦНИИТ) в апреле 2009 г. с жалобами на сухой кашель.

**Из анамнеза.** При профилактическом осмотре на рентгенограмме органов грудной клетки выявлены изменения в легких. Была проведена КТ органов грудной клетки (КТ ОГК), обнаружена диссеминация в легких.

Пациентку обследовали в противотуберкулезном диспансере (ПТД): проба Манту отрицательная, кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в мокроте не найдены.

**Состояние при поступлении** удовлетворительное. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 17 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС — 76 в мин, АД — 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий и безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На КТ ОГК от 02.04.2009 визуализируются крупные сливные фокусы низкой плотности по типу «матового стекла» в верхних и средних отделах левого и по всему правому легкому (рис. 1).

**Лабораторные показатели:** гемограмма (табл. 1) и ФВД (табл. 2) не изменены.

Анализ мочи и биохимические показатели в норме, ЭКГ в пределах вариантов нормы.

**УЗИ органов брюшной полости и почек:** изменений нет, определяется только киста в левой почке (21 × 19 мм).

**Анализ мокроты:** микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены 3-кратно. Диаскинтест отрицательный.

Пациентке 08.04.2009 была проведена бронхоскопия. Патологии в бронхах не найдено. В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ): альвеолярные макрофаги — 38%, лимфоциты — 6%, нейтрофилы — 52%, эозинофилы — 1%. МБТ в материале БАЛ не выявлены (использовался метод люминесцентной микроскопии).

**Цитология материала браш-биопсии:** пласты клеток бронхального эпителия — с признаками дистрофии, нез-

**Куikliна Галина Михайловна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: kgm74@mail.ru

**Романов Владимир Викторович** — д. м. н., профессор, заведующий 2-м терапевтическим отделением ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: kotanov@internets.ru

**Шмелёв Евгений Иванович** — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru

Гемограмма от 03.04.2009 пациентки И. при поступлении в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза

Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	Палочкоядерные	Сегментоядерные	Эозинофилы	Лимфоциты
143 г/л	$4,78 \times 10^{12}$	$6,9 \times 10^9$	6%	65%	1%	24%

Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 02.04.2009 пациентки И. при поступлении в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. Фото авторов

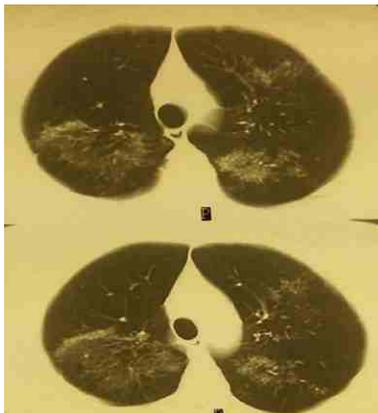
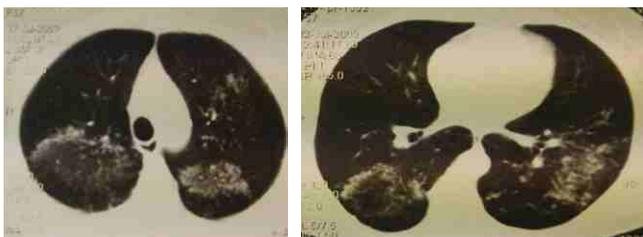


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки И. от 02.07.2009 после месяца лечения системными глюкокортикоидами. В обоих легких на фоне уплотнения интерстиция отмечаются множественные мелкие очаги с четко очерченными контурами низкой и средней интенсивности. Данные очаги в дорсальных отделах легких формируют обширные скопления. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Фото авторов



начительной нейтрофильно-лимфоидной инфильтрацией, встречаются единичные участки некроза. КУМ отсутствуют.

**Цитология материала чрезбронхиальной биопсии:** преобладают клетки цилиндрического эпителия, местами с наличием небольшой нейтрофильной и лимфоидной инфильтрации, встречаются единичные эпителиоидные клетки и небольшие участки некроза. КУМ не обнаружены.

**Гистология материала чрезбронхиальной биопсии:** эпителий слизистой бронха слущен без инфильтрации клеточными элементами воспаления. Межальвеолярные перегородки слабо инфильтрованы мононуклеарами с примесью лейкоцитов. Гранулематозных образований нет. При исследовании легких с изотопом Ga-67 наблюдалось выраженное включение радиофармпрепарата в прикорневые лимфатические

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания от 01.04.2009 пациентки И. при поступлении в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза

ЖЭЛ	ОФВ <sub>1</sub>	МОС	МОС	МОС	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>
		75	50	25		
132%	122%	113%	72%	61%	79 мм	38,3 мм

Примечание. Здесь и в таблицах 4, 6: ЖЭЛ — жизненная емкость легких, МОС — мгновенная объемная скорость, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха в 1-ю секунду, PaCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа, PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода.

узлы средостения с захватом паренхимы легких с обеих сторон диффузного характера.

По данным обследования пациентке был установлен диагноз саркоидоза легких по сумме косвенных признаков: отрицательных результатов пробы Манту и Диаскинтеста, отсутствия КУМ как в мокроте, так и в материале БАЛ и браш-биопсии, а также на основании несоответствия выраженных изменений в легочной ткани и скудной клинической картины, что является более характерным для саркоидоза.

Пациентке была назначена терапия системными ГК (метилпреднизолоном в дозе 16 мг/сут) с положительным клиническим эффектом (исчез кашель). Рентгенологически незначительно уменьшилась инфильтрация в легочной ткани с обеих сторон. Пациентка была выписана с назначением принимать метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут.

При рентгенологическом контроле органов грудной клетки через месяц (рис. 2) на КТ ОГК отметили отрицательную рентгенологическую динамику, при этом у больной вновь появился сухой кашель, а по результатам посева обнаружили рост МБТ в материале БАЛ, чувствительный к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда.

**Лабораторные показатели:** в гемограмме отмечается ускорение СОЭ до 37 мм/ч (Вестерген) (табл. 3), показатели ФВД приведены в таблице 4.

**Анализ мокроты:** МБТ не обнаружены 3-кратно. Диаскин-тест отрицательный.

Общий анализ мочи и биохимические показатели в норме, ЭКГ в пределах вариантов нормы.

**УЗИ органов брюшной полости и почек:** изменений нет, определяется только киста в левой почке прежних размеров.

Пациентке был изменен диагноз на «диссеминированный туберкулез обоих легких», МБТ\*. Данный диагноз был установлен на основании характерной рентгенологической картины в легких (двусторонняя очаговая диссеминация и инфильтрация), обнаружения МБТ методом посева в материале БАЛ.

В клинике больной И. провели интенсивную фазу противотуберкулезной терапии по первому режиму с учетом

Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки И. от 02.07.2009 (А, Б) и от 20.08.2009 (В, Г) (после лечения). *Фото авторов*

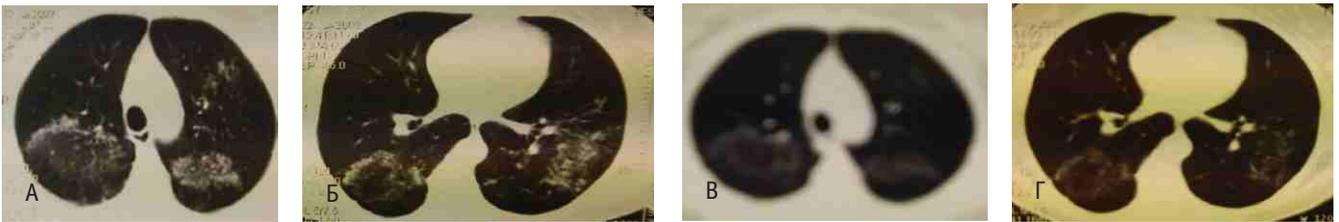


Таблица 3

Гемограмма пациентки И. от 06.07.2009

Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	Палочко-ядерные	Сегментоядерные	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	Скорость оседания эритроцитов (Вестерген)
141 г/л	$4,53 \times 10^{12}$	$11,0 \times 10^9$	14%	63%	1%	13%	9%	37 мм/ч

Таблица 4

Показатели функции внешнего дыхания пациентки И. от 06.07.2009

ЖЭЛ	ОФВ <sub>1</sub>	МОС 75	МОС 50	МОС 25	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>
129%	122%	103%	63%	58%	67 мм	37,6 мм

выявленной чувствительности по данным посева материала БАЛ (рифампицин, изоникотиноилгидразин железа сульфата дигидрат, этамбутол, пиперазинид — 67 доз) с положительной клинико-рентгенологической динамикой (рис. 3). В дальнейшем пациентку выписали в ПТД по месту жительства для продолжения противотуберкулезной химиотерапии. Диагноз саркоидоза был снят.

Далее пациентка проходила ежегодный контроль КТ ОГК в 2010, 2011, 2012 гг., отрицательной рентгенологической динамики обнаружено не было. Отмечали остаточные посттуберкулезные изменения и незначительные явления «матового стекла» (рис. 4).

При контроле КТ ОГК 11.09.2013 (рис. 5) наблюдались увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), нарастание инфильтрации и уплотнение легочной ткани, появление новых очаговых теней.

Из анамнеза. После выписки из ЦНИИТ пациентка продолжала лечение и наблюдение в ПТД по месту жительства. Ежегодно проходила контрольное обследование (КТ ОГК). Последняя КТ ОГК была сделана в сентябре 2012 г. В 2013 г. больная перенесла сильный стресс в связи с тяжелой болезнью и последующей смертью отца, а затем ездила отдыхать в жаркие страны. Похудела на 5 кг за последние полгода. С августа 2013 г. появились ночная потливость, утомляемость. На КТ ОГК от 09.09.2013 отмечается выраженная отрицательная динамика. Пациентка была вновь госпитализирована в ЦНИИТ для дообследования и лечения.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 17 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные.

Рис. 4. Контрольные рентгенограммы 2012 г. *Фото авторов*

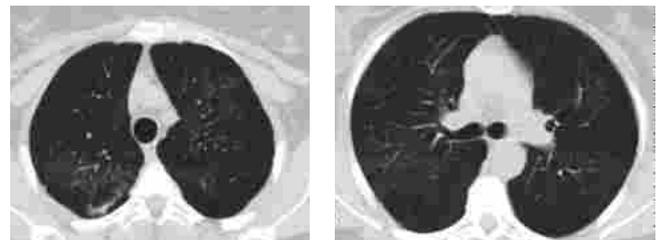


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки И. от 11.09.2013. *Фото авторов*



ЧСС — 76 в мин, АД — 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Лабораторные показатели: гемограмма в норме (табл. 5), показатели ФВД представлены в таблице 6.

Общий анализ мочи, биохимические показатели в норме. ЭКГ в пределах вариантов нормы.

УЗИ органов брюшной полости и почек: изменений нет, киста в левой почке прежних размеров.

Анализ мокроты: МБТ не обнаружены 3-кратно. Диаскинтест отрицательный.

Учитывая тот факт, что клинико-рентгенологическая картина была более характерна для саркоидоза, но в анамнезе у пациентки значился туберкулез, а при таких выраженных изменениях в легких данных за туберкулез не получили, коллегиально решили провести диагностическую операцию для верификации диагноза.

Большой 23.09.2013 выполнили видеоассистированную торакоскопическую (ВАТС) резекцию (краевую резекцию S5 справа).

Гемограмма пациентки И. от 18.09.2013

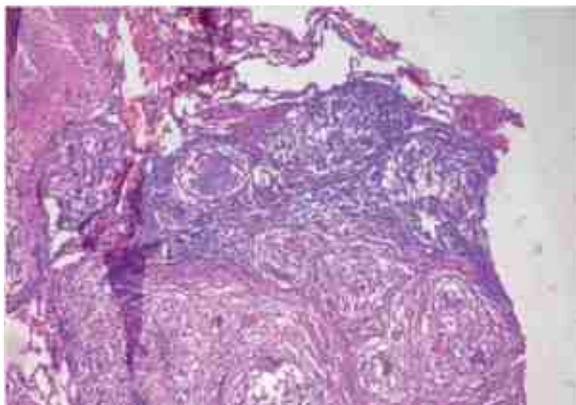
Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	Палочко-ядерные	Сегментоядерные	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	Скорость оседания эритроцитов (Вестерген)
148 г/л	$4,68 \times 10^{12}$	$8,4 \times 10^9$	5%	65%	1%	22%	6%	10 мм/ч

Таблица 6

Показатели функции внешнего дыхания пациентки И. от 06.07.2013

ЖЭЛ	ОФВ <sub>1</sub>	МОС 75	МОС 50	МОС 25	РаО <sub>2</sub>	РаСО <sub>2</sub>
129%	122%	103%	63%	58%	77 мм	37,6 мм

Рис. 6. Гистология биоптата легкого: скопления лимфо-макрофагальных гранул (окраска гематоксилин-эозином), 20-кратное увеличение. Фото предоставлено лабораторией патоморфологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза



Цитология мазков-отпечатков лимфоузла (интраоперационный материал): нет диагностического материала.

Цитология мазков-отпечатков легкого (интраоперационный материал): на фоне эритроцитов имеются группы клеток бронхиального эпителия с участками гиперплазии кубических и цилиндрических клеток, а также с наличием лимфоидной, местами лимфоидно-макрофагальной инфильтрации, редко встречаются нейтрофилы, единичные тучные клетки, наблюдаются группы эпителиоидных и гистиоцитарных клеток, единичные клетки Пирогова — Лангханса, эпителиоидно-клеточные гранулемы в стадии формирования и фибрирования, участки фиброза. КУМ не найдены.

Гистология биоптата легкого (рис. 6–8): диффузно расположены небольшие скопления лимфо-макрофагальных гранул с признаками трансформации макрофагов в эпителиоидные клетки. Гранулемы имеют тенденцию к слиянию посредством лимфоидных валов, наблюдаются отдельные гранулемы с очагом некроза в центре и небольшой лейкоцитарной инфильтрацией или с гигантоклеточной реакцией, чаще по типу клеток инородного тела.

На основании полученной рентгенологической картины легких (двусторонняя очаговая диссеминация), обнаруже-

Рис. 7. Гигантоклеточная гранулема, лежащая на стенке сосуда, и неповрежденная легочная ткань рядом (окраска гематоксилин-эозином), 20-кратное увеличение. Фото предоставлено лабораторией патоморфологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза

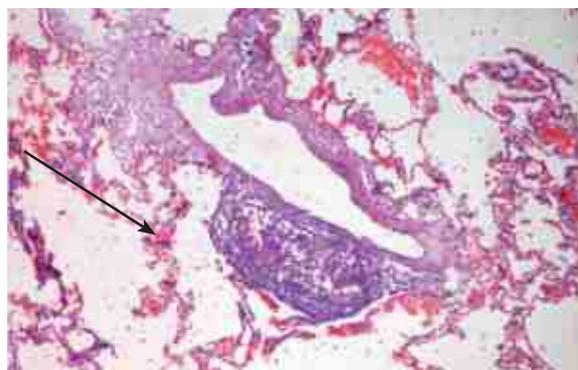
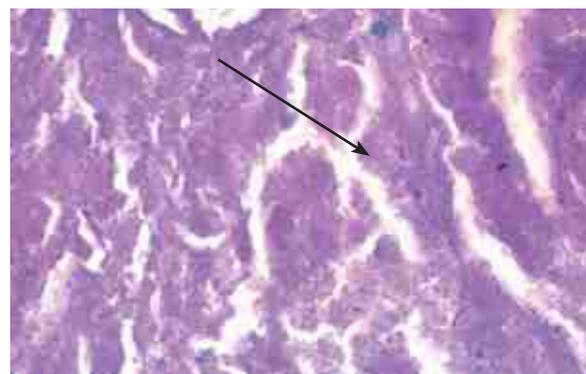


Рис. 8. При окраске по Цилю — Нильсену выявляются кислотоустойчивые микобактерии, расположенные внутриклеточно, одиночно или попарно в фагосомах, 100-кратное увеличение. Фото предоставлено лабораторией патоморфологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза

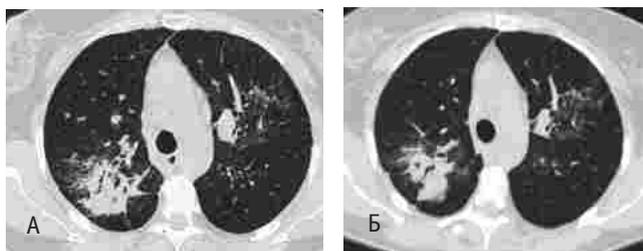


ния МБТ в материале биоптата легкого был установлен диагноз рецидива туберкулеза. Пациентке провели интенсивную фазу противотуберкулезной терапии по 2А-категории с учетом выявленной ранее чувствительности по данным посева материала БАЛ от 2009 г. (рифампицин, изоникотиноилгидразин железа сульфата дигидрат, этамбутол, пиперазид, амикацин — 95 доз).

Учитывая незначительную положительную рентгенологическую динамику (рис. 9), результаты ВАТС-биопсии были пересмотрены, проведен консилиум, в результате которого решили, что у пациентки имеется сочетание

Рис. 9. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки И. от 11.09.2013 (А) и 06.12.2013, после лечения по 2А-категории (Б).

Фото авторов



двух заболеваний: саркоидоза ВГЛУ и легких и туберкулеза легких.

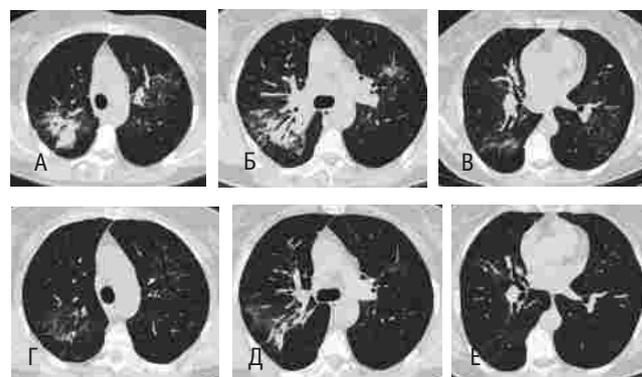
В итоге больной И. был установлен диагноз: «Диссеминированный туберкулез обоих легких, рецидив, в фазе уплотнения и рассасывания, МБТ. Саркоидоз ВГЛУ и легких, рецидивирующее течение, активная фаза». Состояние после операции VATS (краевая резекция S5 справа) от 23.09.2013 — дыхательная недостаточность. К противотуберкулезной химиотерапии была присоединена терапия системными ГК (метилпреднизолоном в дозе 16 мг/сут), проведен курс лимфоцитоплазмафереза с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов преднизолоном. В результате лечения наступила положительная рентгенологическая динамика (рис. 10) в виде значительного рассасывания

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких / Под ред. В. Н. Адамовича. М., 1998. С. 52–77.
2. Мишин В. Ю., Демихова О. В., Кузьмина Н. В. Диагностика и дифференциальная диагностика гематогенно-диссеминиро-

Рис. 10. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки И. от 06.12.2013 (А–В) и от 10.07.2014 (Г–Е) — до и после лечения системными глюкокортикоидами. Фото авторов

Фото авторов



интерстициальной инфильтрации, рассасывания очагов и уменьшения в размерах ВГЛУ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение показывает всю сложность дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких, а также представляет собой непростой случай сосуществования двух диссеминаций, которые последовательно развивались у одной пациентки.

ванного туберкулеза легких // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 4. № 9. С. 498–506.

3. Саркоидоз / Под ред. акад. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2010. 416 с. **D**

Библиографическая ссылка:

Куклина Г. М., Романов В. В., Шмелёв Е. И. Сочетание двух диссеминированных процессов у одной больной (клиническое наблюдение) // Доктор.Ру. 2016. № 2 (119). С. 52–56.

# Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности

А. О. Буеверов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

**Цель обзора:** осветить основные вопросы эпидемиологии, классификации, диагностики и лечения лекарственных поражений печени (ЛПП).

**Основные положения.** Частота встречаемости ЛПП, согласно различным источникам, составляет 13,9–19,1 на 100 тыс. назначений. В качестве основных факторов риска рассматривают женский пол, пожилой возраст, преимущественно печеночный метаболизм препаратов, генетические особенности метаболизирующих ферментов, полипрагмазию и фоновые заболевания печени. Наиболее частые гистологические варианты лекарственно-индуцированных повреждений печени — гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. В большинстве случаев ЛПП разрешаются самостоятельно при отмене инициирующего препарата, однако в случае необходимости применения лекарственных средств с высоким потенциалом гепатотоксичности целесообразно превентивное назначение препаратов с антиоксидантными и антихолестатическими свойствами, в частности S-аденозилметионина.

**Заключение.** ЛПП — часто встречающиеся заболевания, требующие обязательного включения в область дифференциального диагноза любой патологии печени.

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, эпидемиология, классификация, диагностика, лечение.

## Drug-Induced Liver Injury: Still Challenging Issue

А. О. Bueverov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Objective of the Review:** To summarize key information about the epidemiology, classification, diagnosis, and treatment of drug-induced liver injury (DILI).

**Key Points:** According to various references, the prevalence of DILI ranges from 13.9 to 19.1 cases per 100,000 inhabitants. The following are considered key risk factors: female gender, old age, mainly hepatic metabolism of drugs, genetic characteristics of the enzymes involved in metabolism, polypharmacy, and underlying liver diseases. The most frequent histological types of drug-induced liver injury include hepatocellular, cholestatic, and mixed patterns. In most cases, DILI resolve spontaneously when the culprit drug is withdrawn. However, when a patient requires drugs with a high potential for hepatotoxicity, medications that exhibit antioxidant and anti-cholestatic properties, such as S-adenosylmethionine, should be administered as a preventive treatment.

**Conclusion:** DILI is a common condition that must be included in the differential diagnosis of any liver disorder.

**Keywords:** drug-induced liver injury, epidemiology, classification, diagnosis, treatment.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) остаются в ряду наиболее важных нежелательных эффектов лекарственных средств. Непрерывное поступление сведений о гепатотоксических реакциях как на хорошо изученные, так и на недавно появившиеся на рынке препараты выдвигает ЛПП в ряд актуальнейших проблем гепатологии.

**Цель обзора:** осветить основные вопросы эпидемиологии, классификации, диагностики и лечения ЛПП.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Истинная распространенность ЛПП остается и, видимо, остается неизвестной, что обусловлено как объективными, так и субъективными причинами. Гепатотоксические реакции документированы более чем для 1000 препаратов [1, 13, 31, 45, 55]. При этом за 32-летний период только 11 лекарств, в частности троглитазон, были отозваны с рынка в связи с гепатотоксичностью. Значительно чаще в инструкции вносятся предупреждающая информация или ограничиваются показания к применению [54].

Частота ЛПП составляет, согласно различным источникам, 13,9–19,1 на 100 тыс. [9, 20, 22, 28, 45]. В странах Европы и США побочные эффекты лекарственных средств становятся причиной желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% острых гепатитов у пациентов старше 40 лет и 13–25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Общая частота летальных исходов и случаев выполнения трансплантации печени достигает 9% [10].

В США причиной ФПН в 40–50% случаев выступает парацетамол, еще 11–12% случаев приходится на другие лекарственные препараты (включая биологически активные добавки — БАД), что эквивалентно частоте ФПН вследствие острых вирусных гепатитов и превышает таковую вследствие других этиологических факторов [29, 40].

По данным С. Y. Chang и Т. D. Schiano, наиболее часто ЛПП как у госпитальных, так и у амбулаторных пациентов обуславливает применение НПВП и антибиотиков, в частности амоксициллина/клавуланата [13]. Вполне понятно, что это связано не с низким уровнем их «печеночной» безопасности, а с высокой частотой назначения и длительными курсами.

Особого внимания заслуживает нарастающее количество ЛПП в результате употребления БАД, оно возросло на 20% за последние 10 лет [36]. N. Chalasani и соавт. полагают, что применение БАД служит причиной 16–72% всех случаев ЛПП с существенной вариабельностью с преобладанием в Азии [12, 47]. Относительная частота развития ФПН на фоне приема БАД достигает 10% среди всех случаев ЛПП-ассоциированной ФПН [40]. В последние годы повышенное внимание привлекают БАД, используемые для коррекции веса [21, 41], а также экстракты зеленого чая [9].

Следует учитывать, что широкий спектр клинических и гистологических проявлений ЛПП затрудняет дифференциальную диагностику с другой патологией печени, а биохимические параметры у амбулаторных больных нередко не определяют. Поэтому данные о распространенности ЛПП

Буеверов Алексей Олегович — д. м. н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: bcl72@yandex.ru

могут быть значительно занижены по сравнению с реальными цифрами. Исследование, выполненное во Франции, установило, что истинная частота ЛПП в 16 раз выше официальных статистических данных [45].

### КТО В ГРУППЕ РИСКА?

**Женщины.** Большинство исследователей называют женский пол важным фактором риска ЛПП. Вместе с тем это положение дискуссионно, так как потенциально гепатотоксические лекарственные средства у женщин применяются чаще [55]; с другой стороны, относительная частота ЛПП у них также превышает таковую у мужчин [24]. Согласно некоторым данным, частота ЛПП выше у мужчин в раннем возрасте, а у женщин — в позднем [33].

**Лица старших возрастных групп.** Риск ЛПП возрастает, по разным оценкам, у лиц старше 55 или старше 65 лет [12, 17]. Согласно статистике ВОЗ, в общей структуре ЛПП лица от 0 до 17 лет составляют 6%, от 18 до 64 лет — 62%, старше 65 лет — 32% [25]. Для некоторых лекарственных средств, таких как амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин, галотан, изониазид, доказана роль возраста в увеличении частоты ЛПП [8].

**Фармакологические свойства лекарственных препаратов.** Наибольшее значение имеют такие характеристики лекарственных средств, как липофильность, степень печеночного метаболизма, суточная и курсовая дозы [14, 34, 52]. На основании большого количества наблюдений M. Chen и соавт. вывели «правило двух» (rule-of-two), согласно которому препараты с высокой липофильностью и назначаемые в дозах более 100 мг являются более гепатотоксичными [14].

Преимущественный (более 50%) метаболизм лекарственного препарата в печени также коррелирует с частотой (но не с тяжестью) ЛПП [52].

Связь частоты развития ЛПП с длительностью курса установлена для сульфасалазина и диклофенака; зависимость частоты ЛПП от дозировки выявлена для диклофенака, амоксициллина/клавуланата, флуоксациллина [18].

**Полипрагмазия.** При одновременном приеме менее 5 лекарств вероятность развития побочных эффектов составляет около 4%, 5–10 препаратов — 10%, 10–16 — 28%, 16–20 — 54% [33]. Риск ЛПП возрастает при назначении любых двух потенциально гепатотоксических препаратов; в частности, это правило актуально для противотуберкулезных средств [18].

**Фоновая патология печени.** В подавляющем большинстве случаев сопутствующее хроническое заболевание печени не увеличивает риск ЛПП [23].

Однако из этого правила есть исключения. Так, у больных с хронической патологией печени возрастает риск гепатотоксичности азитромицина (6,7% vs 1,5%) [12]. Схожие данные получены для ацетилсалициловой кислоты, метотрексата, изониазида, средств для лечения ВИЧ-инфекции [20, 23, 48].

**Генетический полиморфизм.** Геномные исследования позволили выявить специфические гаплотипы главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), ассоциированные с повышенным риском ЛПП, например HLA-B\*5701 [4, 39, 49]. Для однонуклеотидного полиморфизма HLA II класса rs9274407 установлена сильная ассоциация с проявлением гепатотоксичности флуоксациллина и амоксициллина/клавуланата [34].

В качестве потенциальных индикаторов ЛПП, вызванных trovafloxацином и кларитромицином, повышение уровней которых может предшествовать гипертрансаминаземии, рассматривают ИФН-γ, ИЛ-1α и ИЛ-6 [15].

Протеомные биомаркеры, такие как аполипопротеин E, относящийся к белкам острой фазы, также идентифицированы в качестве потенциальных маркеров риска развития ЛПП, в том числе вызванного антибиотиками [6]. Однако данный биомаркер, впрочем, как и другие, не позволяет определить этиологический агент при приеме пациентом нескольких препаратов. При этом клиническая значимость выявления названных биомаркеров остается предметом дискуссии; возникают сомнения, что их обнаружение может служить основанием для отказа от проведения лечения [45].

В роли дополнительных факторов риска рассматриваются злоупотребление алкоголем, ожирение, беременность, трансплантация печени [22].

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Все перорально или парентерально введенные лекарства проходят через биотрансформационные системы печени и затем в измененном либо неизменном виде поступают в системный кровоток.

Среди множества разнообразных ксенобиотиков лишь небольшая часть обладает достаточной водорастворимостью для экскреции в неизменном виде с мочой или желчью. Из лекарственных средств к ним относятся содержащие полярные группы пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, тиазиды, амилорид и кромогликовая кислота; метаболиты этих препаратов не обнаружены. Большинство субстанций характеризуются липофильными свойствами и поэтому подвергаются биотрансформации специфическими ферментами, результатом которой является образование гидрофильных соединений, экскретирующихся аналогично первой группе. В указанных процессах могут принимать участие почки, слизистая кишечника, мышцы, легкие и кожа, однако по сравнению с печенью их роль минимальна [1].

Помимо нетоксичных гидрофильных соединений возможно также образование токсичных метаболитов — химически нестабильных соединений, обладающих прямым повреждающим действием посредством расщепления связей между белками, повреждения микрофиламентов и т. д., что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта и деления клетки, фрагментации ДНК путем активации каспаз (преимущественно по внутреннему пути) и в результате к апоптозу клетки [29, 55].

Осознание факта, что вследствие печеночного метаболизма могут образовываться высокореактивные токсические продукты, крайне важно для понимания патогенеза ЛПП. Разнообразие взаимодействия внешних и внутренних факторов обуславливает возможность мимикрии ЛПП под практически любое заболевание печени, как острое, так и хроническое [29].

Помимо прямого токсического действия, как в случае с парацетамолом, возможны другие механизмы ЛПП (*рис.*).

Выделяют два типа неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Первый тип (тип А) — дозозависимые, предсказуемые реакции, возникающие в результате прямого повреждающего действия поступившего вещества и характеризующиеся отчетливой зависимостью от дозы и времени его экспозиции. Типичный пример — отравление суррогатами алкоголя или парацетамолом при применении последнего в дозах, значительно превышающих терапевтические (более 10 г в сутки).

Большинство случаев ЛПП принадлежит ко второму типу реакций (тип В) — дозозависимых и непредсказуемых. Такие реакции развиваются по механизму идиосинкразии,

то есть вследствие врожденных дефектов биохимических и ферментных систем организма, приводящих к нарушению метаболизма (метаболическая идиосинкразия), или по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия). В пользу идиосинкразии свидетельствует развитие лекарственной реакции после первой экспозиции вещества. Непредсказуемые реакции могут проявляться в период от 1–8 недель до 12 месяцев от начала приема препарата [1, 13, 22, 55].

**КЛАССИФИКАЦИЯ:  
КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ**

Предложено несколько весьма сходных друг с другом классификаций ЛПП. В повседневной клинической практике наиболее удобна классификация, предложенная в 1993 г.

Советом международных научных медицинских организаций (Councils for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS), в основе которой лежит принцип оценки активности биохимических показателей сыворотки крови: АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [7, 31].

*Гепатоцеллюлярное* ЛПП характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхним лимитом нормы (ВЛН) или соотношением АЛТ/ЩФ  $\geq 5$ . Данную форму ЛПП отличает более тяжелое поражение печени в сравнении с холестатическим.

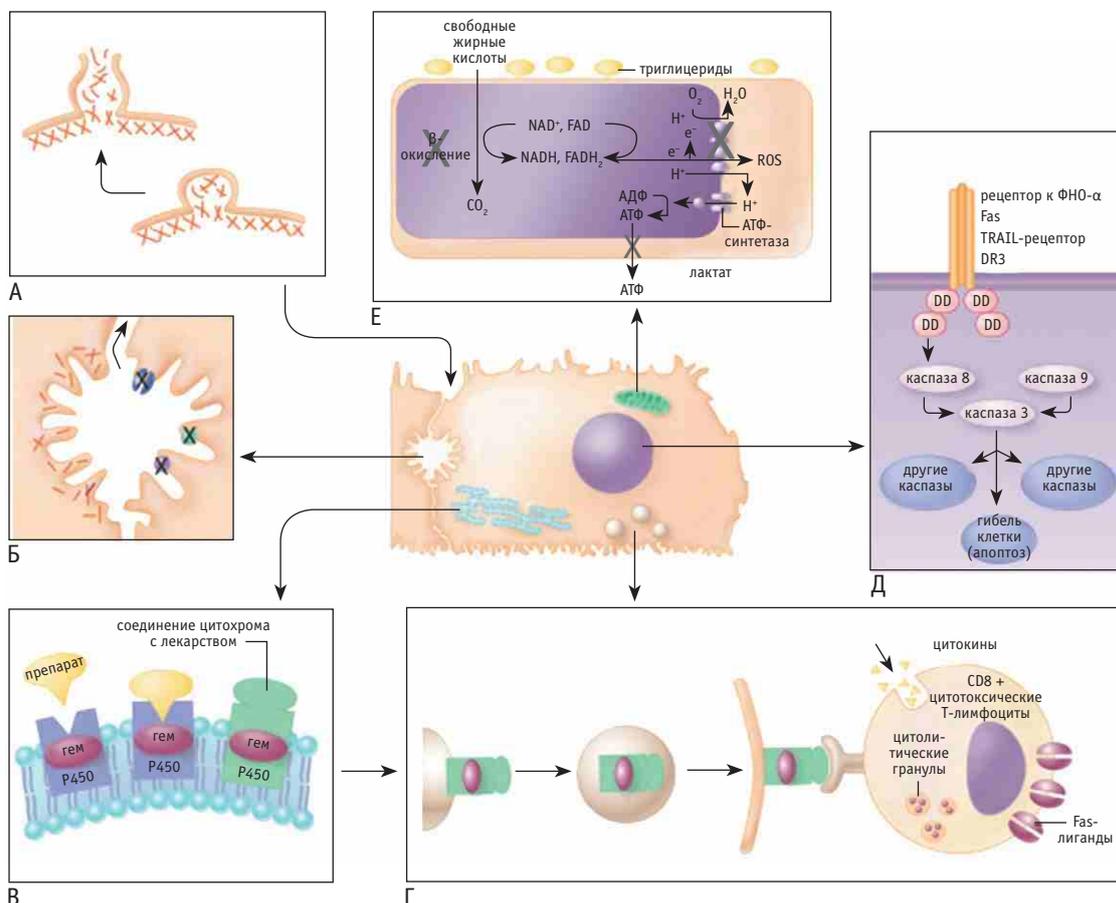
Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией характеризует тяжелое повреждение печени,

Рис. Механизмы лекарственных поражений печени на клеточном уровне [29].

*Примечания.*

1. А — сдвиг внутриклеточного гомеостаза кальция приводит к нарушению сборки фибрилл актина на поверхности гепатоцита, что сопровождается образованием пузырьков воздуха в клеточной мембране, нарушением ее целостности и последующим лизисом клетки. Б — при холестатическом варианте разрыв актиновых филаментов, расположенных в непосредственной близости от желчных каналькул, нарушение функции транспортных помп, в частности протейна мультилекарственной резистентности, приводят к подавлению экскреции билирубина и других органических соединений с желчью. В — токсичные метаболиты, образующиеся при участии ферментов системы цитохрома Р450, обладают способностью к миграции на клеточную поверхность гепатоцита (Г), где могут выступать в качестве антигенных мишеней для Т-лимфоцитов. Д — активация апоптоза посредством взаимодействия с рецептором фактора некроза опухоли (данный рецептор или Fas может запускать каскад внутриклеточных каспаз, что ведет к апоптозу). Е — некоторые лекарственные препараты обладают способностью нарушать функции митохондрий посредством блокады ферментов дыхательной цепи и снижения продукции аденозинтрифосфата. Изменение метаболизма свободных жирных кислот и недостаток аэробного окисления приводят к накоплению лактата и свободных радикалов, повреждающих митохондриальную дезоксирибонуклеиновую кислоту.

2. АДФ — аденозиндифосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ФНО — фактор некроза опухоли



сопряженное с высокой смертностью. Его частота составляет 0,7–1,3 на 100 тыс. пациентов, принимающих лекарственные препараты.

Для холестатического ЛПП типично повышение активности ЩФ более 2 ВЛН или соотношение АЛТ/ЩФ  $\leq$  2 ВЛН.

Смешанному типу ЛПП свойственны рост активности АЛТ > 2 ВЛН и соотношение АЛТ/ЩФ > 2 ВЛН, но < 5 ВЛН. У пациентов с холестатическим или смешанным типом ЛПП чаще встречается хроническое, с гепатоцеллюлярным типом — острое течение болезни [31].

Несмотря на то что патоморфологический спектр ЛПП весьма широк (табл. 1), в рассмотренные выше варианты укладывается подавляющее большинство случаев лекарственной гепатотоксичности.

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ**

Первый этап диагностики ЛПП — тщательный сбор лекарственного анамнеза, в том числе сведений о приеме БАД и/или средств нетрадиционной медицины.

Второй этап — исключение других возможных причин поражения печени: вирусных, алкогольных, аутоиммунных, метаболических и т. д. Этот процесс может занять немало времени, кроме того, следует учитывать, что ЛПП нередко «накладывается» на фоновую патологию печени. Необходимо помнить, что у 20% пациентов с ЛПП с сохраняющейся биохимической активностью, несмотря на прекращение действия этиологического препарата, впоследствии диагностируется аутоиммунный гепатит [22, 24, 55].

Трудности диагностики ЛПП и интерпретации результатов, полученных с помощью диагностических шкал, часто обусловлены приемом пациентом одновременно нескольких препаратов, а также сопутствующими заболеваниями, которые могут протекать с изменениями биохимических показателей крови. Вместе с тем отсутствие стандартных

критериев диагностики ЛПП диктует необходимость комплексной оценки состояния пациента — тщательного сбора анамнеза, анализа клинических данных, а также применения диагностических шкал, например CIOMS/RUCAM (табл. 2). Как видно из таблицы 2, данная шкала учитывает и третий этап диагностики ЛПП — оценку динамики клинико-лабораторных показателей на фоне отмены этиологического препарата [1, 31].

**ОТМЕНИТЬ ИЛИ ПРОДОЛЖИТЬ ПРИЕМ ПРЕПАРАТА, ВЫЗВАВШЕГО ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ?**

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена лекарственного средства, вызвавшего гепатотоксическую реакцию (этиологического), приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель. Разрешение в более поздние сроки либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречается редко. При холестатическом варианте ЛПП улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены этиологического препарата. Другой вариант течения ЛПП — бессимптомное повышение активности трансаминаз без тенденции к прогрессированию на фоне продолжающегося приема этиологического препарата — принято обозначать терминами «адаптация» или «толерантность».

В каждом конкретном случае приходится решать вопрос отмены или продолжения терапии индивидуально. В настоящее время общепринятые международные рекомендации по ведению больных с ЛПП не разработаны, поэтому авторы многочисленных руководств по гепатологии предлагают собственные алгоритмы. Большинство ведущих специалистов полагают, что незначительное или умеренное повышение активности трансаминаз не требует отмены вызвавшего ЛПП препарата. Так, Н. J. Zimmerman считает, что активность АЛТ менее 5 ВЛН в отсутствие клинических проявлений дает основание продолжить прием этиологического препарата с последующим тщательным наблюдением за пациентом, в то время как при активности АЛТ выше 8 ВЛН показана незамедлительная его отмена [55]. По мнению большинства специалистов, поводом для отмены этиологического препарата служит любое повышение активности АЛТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных тестов: билирубина, альбумина или протромбинового времени (МНО) [1, 23, 31, 47, 53].

При появлении у пациента с ЛПП желтухи целесообразно пользоваться правилом Хайя, названным в честь Хаймана Циммермана и выведенным им еще в 1968 г. Он первым заметил, что желтуха, возникающая в любой момент от начала приема нового лекарственного средства у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП (повышение активности АСТ или АЛТ более 3 ВЛН или ЩФ более 1,5 ВЛН), в комбинации с повышением уровня билирубина более 3 ВЛН служит неблагоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о тяжелом поражении печени с высокой вероятностью летального исхода [47, 55].

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Средством с подтвержденной эффективностью в лечении пациентов с поражением печени вследствие передозировки парацетамола признан *N*-ацетилцистеин. Препарат

Таблица 1

**Гистологические варианты лекарственного поражения печени [1]**

Острые повреждения	Хронические повреждения	
Паренхиматозные: <ul style="list-style-type: none"> <li>стеатоз (микровезикулярный, макровезикулярный, фосфолипидоз);</li> <li>некроз (отдельных клеток, очаговый, диффузный);</li> <li>холестаз (каналикулярный, гепатоканаликулярный);</li> <li>желтуха</li> </ul>	Паренхиматозные: <ul style="list-style-type: none"> <li>хронический гепатит;</li> <li>цирроз;</li> <li>холангит</li> </ul>	
	Воспалительные (гранулематоз)	Сосудистые: <ul style="list-style-type: none"> <li>веноокклюзионная болезнь;</li> <li>синдром Бадда — Киари;</li> <li>фокальная нодулярная гиперплазия</li> </ul>
	Фиброз	
Воспалительные (инфильтрация)	Опухоли: <ul style="list-style-type: none"> <li>аденома;</li> <li>гепатоцеллюлярная карцинома;</li> <li>холангиоцеллюлярная карцинома;</li> <li>саркома;</li> <li>ангиосаркома</li> </ul>	
Сосудистые: <ul style="list-style-type: none"> <li>гиперплазия интимы;</li> <li>дилатация синусоидов;</li> <li>пелиоз;</li> <li>тромбоз воротной вены</li> </ul>		
Комбинированные		

оказывает антиоксидантное действие за счет свободной сульфгидрильной группы, способной непосредственно взаимодействовать с токсинами и нейтрализовывать их. Не

менее важный эффект N-ацетилцистеина — способность восполнять запасы глутатиона за счет активации его синтеза и обезвреживать химические субстраты [5, 42].

Таблица 2

## Шкала Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method [7]

Исследуемые показатели	Тип повреждения печени				Баллы
	гепатоцеллюлярный		холестатический/смешанный		
Начало проявлений	первичный прием	повторный прием	первичный прием	повторный прием	–
Временной интервал от начала приема препарата до начала реакции	от 5 до 90 дней	от 1 до 15 дней	от 5 до 90 дней	от 1 до 90 дней	+2
	< 5 дней или > 90 дней	> 15 дней	< 5 дней или > 90 дней	> 90 дней	+1
Время от момента отмены препарата до начала реакции	≤ 15 дней	≤ 15 дней	≤ 30 дней	≤ 30 дней	+1
Факторы риска	алкоголь		алкоголь или беременность		+1
	возраст ≥ 55 лет		возраст ≥ 55 лет		+1
Особенности течения	улучшение > 50% на 8-е сутки		–		+3
	улучшение > 50% на 30-е сутки		улучшение > 50% через 180 дней		+2
	–		улучшение < 50% через 180 дней		+1
	отсутствие информации или отсутствие улучшения		отсутствие информации или отсутствие улучшения		0
	ухудшение или улучшение < 50% на 30-е сутки		–		–1
<i>Сопутствующая терапия</i>					
Время начала несовместимости препаратов					0
Время начала совместимости препаратов, но с неизвестной реакцией					–1
Время начала совместимости препаратов, но с известной реакцией					–2
Роль в данном случае доказана					–3
Отсутствие информации или информация недоступна					0
<i>Исключение причин, не связанных с приемом лекарственных препаратов</i>					
Исключены					+2
Возможны и не исследованы					от –2 до +1
Вероятны					–3
<i>Информация о гепатотоксичности препарата</i>					
Реакция неизвестна					0
Информация о реакции опубликована, но не обозначена в инструкции					+1
Реакция указана в инструкции по препарату					+2
<i>Ответ на повторное назначение препарата</i>					
Положительный					+3
Совместимый					+1
Отрицательный					–2
Неизвестен или не интерпретирован					0
Или плазменная концентрация препарата определяется как токсичная					+3
Или результат лабораторных тестов, обладающих высокой специфичностью, чувствительностью и предсказательной значимостью:					
• положительный					+3
• негативный					–3
• не интерпретируется или недоступен					0
<i>Подсчет баллов</i>					
0 или менее — взаимосвязь с препаратом исключена					
1–2 — маловероятна					
3–5 — возможна					
6–8 — вероятна					
> 8 — вероятность высокая					

Краткосрочное назначение *преднизолона* в дозе 10–80 мг/сут демонстрирует позитивный эффект у пациентов с ЛПП с явными проявлениями гиперчувствительности (сыпью, лихорадкой, эозинофилией) [43, 46, 55].

*Урсодезоксихолевая кислота*, состоящая из гидрофильных желчных кислот, широко применяется при холестатических заболеваниях печени и обладает многообразными механизмами действия [19]. Рекомендуемые дозы составляют 13–15 мг/кг массы тела в сутки. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании М. Кожима и соавт. наблюдалось почти трехкратное (11,4% vs 32,4%) уменьшение частоты гепатотоксических реакций на флутамид при назначении минимальной дозировки урсодезоксихолевой кислоты — 375 мг/сут [27].

*S-аденозилметионин* нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящие пути. *S-аденозилметионин* снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует их элиминации почками, а также облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью [11].

*S-аденозилметионин* восполняет пул внутривеночного глутатиона, обеспечивая клеточные механизмы окислительно-восстановительной детоксикации, нейтрализует свободные радикалы, снижая интенсивность ПОЛ. В ряде экспериментальных исследований продемонстрирована более высокая эффективность *S-аденозилметионина* по сравнению с *N-ацетилцистеином* при ЛПП, вызванных передозировкой парацетамола, по скорости восстановления уровня глутатиона [11, 47].

К дополнительным механизмам действия при ЛПП можно отнести активацию  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот и элиминацию триглицеридов из печени за счет стимуляции сборки липопротеинов очень низкой плотности [16, 30, 35].

В работах, выполненных на клеточных культурах и грызунах, показано стимулирующее действие *S-аденозилметионина* на регенерацию гепатоцитов и подавляющее — на образование соединительной ткани [26].

Большая часть исследований, показавших эффективность *S-аденозилметионина* при ЛПП, выполнена для онколо-

гических пациентов [2, 44, 50, 51]. Так, в одном из них из 105 больных колоректальным раком, леченых по схеме FolFox (фторурацил, оксалиплатин, кальция фолинат — 12 курсов), 60 дополнительно получали *S-аденозилметионин* 400 мг 2 раза в день. Проявления гепатотоксичности отсутствовали у 70% в группе *S-аденозилметионина* по сравнению с 43% в группе контроля ( $p = 0,002$ ), что обусловило существенно меньшую частоту отсрочек следующих курсов и случаев снижения дозировок препаратов [51].

*S. Negi* и соавт. в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании оценили эффективность *S-аденозилметионина* в невысокой дозировке (400 мг в день) для профилактики лекарственного гепатита, индуцированного циклоспорином [37]. Результаты отечественных исследований также подтверждают эффективность *S-аденозилметионина* при псориазе и не только в отношении ЛПП [38].

К дополнительным преимуществам *S-аденозилметионина* могут быть отнесены различные пути введения — внутривенный, внутримышечный, пероральный — и сохранение достигнутого эффекта до 3 месяцев после отмены терапии, что важно при курсовом лечении потенциально гепатотоксическими препаратами.

При неэффективности всех мероприятий единственным методом лечения, спасающим жизнь пациента, может быть *трансплантация печени* [1, 10, 20, 26, 28, 29, 40, 54, 55]. Имеются отдельные сообщения о повышении выживаемости в листе ожидания трансплантации печени на фоне применения *альбуминопосредованной гемодиализации* (аппарат MARS) [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики ведения пациента с лекарственным поражением печени (ЛПП) определяется характером и тяжестью болезни, особенностями применения потенциально гепатотоксического препарата и индивидуальными характеристиками больного. Назначение препаратов с высоким гепатотоксическим потенциалом (противоопухолевых, противотуберкулезных, некоторых иммуносупрессоров и т. д.) иногда требует превентивного назначения средств патогенетической направленности. При использовании препаратов с низким гепатотоксическим потенциалом рекомендуется индивидуальный мониторинг биохимических показателей. И, безусловно, ЛПП должно включаться в область дифференциального диагноза любого поражения печени неуточненной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О., Талимова С. Ф. *Лекарственные поражения печени. Учебное пособие*. М.: БИНОМ, 2014. 76 с.
2. Ларионова В. Б., Зейналова П. А., Снеговой А. В. и др. *Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛПП вследствие химиотерапии, получающих Гентрал в РФ // Вестник ФГБУ РОНЦ им. Блохина*. 2015. Т. 26. С. 41–47.
3. Мальцев С. В., Давыдова Г. М., Мансурова В. Ш. *Лекарственные поражения печени у детей // Межд. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013. Т. 3. № 2. С. 19–27.
4. Alfirevic A., Pirmohamed M. *Predictive genetic testing for drug-induced liver injury: considerations of clinical utility // Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 92. N 3. P. 376–380.
5. Bari K., Fontana R. J. *Acetaminophen overdose: what practitioners need to know // Clin. Liver Dis.* 2014. Vol. 4. N 1. P. 17–21.
6. Bell L., Vuppalanchi R., Watkins P., Bonkovsky H. L. et al. *Serum proteomic profiling in patients with drug-induced liver injury // Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. N 5. P. 600–612.
7. Benichou C. *Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting // J. Hepatol.* 1990. Vol. 11. N 2. P. 272–276.

8. Björnsson E. S. *Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug induced liver injury // Semin. Liver Dis.* 2014. Vol. 34. N 2. P. 115–122.
9. Björnsson E. S., Bergmann O. M., Björnsson H. K., Kvaran R. B. et al. *Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. N 7. P. 1419–1425.
10. Björnsson E., Olsson R. *Outcome and prognostic markers in severe drug induced liver disease // Hepatology*. 2005. Vol. 42. N 2. P. 481–489.
11. Brown J. M., Kuhlman C., Terneus M. V., Labenski M. T. et al. *S-adenosyl-L-methionine protection of acetaminophen mediated oxidative stress and identification of hepatic 4-hydroxynonal protein adducts by mass spectrometry // Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014. Vol. 281. N 2. P. 174–184.
12. Chalasani N., Bonkovsky H. L., Fontana R. J., et al. *Drug-induced liver in the USA: a report of 899 instances assessed prospectively // Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. P. 1340–1352.
13. Chang C. Y., Schiano T. D. *Review article: drug hepatotoxicity // Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. N 10. P. 1135–1151.
14. Chen M., Borlak J., Tong W. *High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury // Hepatology*. 2013. Vol. 58. N 1. P. 388–396.

15. Cosgrove B., Alexopoulos L., Hang T., Hendriks B. S. et al. Cytokine-associated drug toxicity in human hepatocytes is associated with signaling network dysregulation // *Mol. Biosyst.* 2010. Vol. 6. N 7. P. 1195–1206.
16. Dahlhoff C., Worsch S., Sailer M., Hummel B. A. et al. Methyl-donor supplementation in obese mice prevents the progression of NAFLD, activates AMPK and decreases acyl-carnitine levels // *Mol. Metab.* 2014. Vol. 3. N 5. P. 565–580.
17. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // *J. Clin. Epidemiol.* 1993. Vol. 46. N 11. P. 1323–1330.
18. de Abajo F. J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L. A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 58. N 1. P. 71–80.
19. Denise M. H. Use of ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of cholestatic liver diseases // *US Gastroenterology Review.* 2007. P. 46–49.
20. Dienstag J. L. Toxic and drug-induced hepatitis // *Harrison's principles of internal medicine* / Ed. by D. Longo, A. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser et al. 18<sup>th</sup> ed. N. Y.: McGraw-Hill, 2011.
21. Elinav E., Pinsker G., Safadi R., Pappo O. et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 47. N 4. P. 514–520.
22. Giordano C. M., Zervos A. B. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity // *Clin. Liver Dis.* 2013. Vol. 17. N 4. P. 565–573.
23. Gupta N. K., Lewis J. H. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28. N 9. P. 1021–1041.
24. Hayashi P. H., Barnhart H. X., Fontana R. J., Chalasani N. et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) // *Liver Int.* 2015. Vol. 35. N 5. P. 1623–1632.
25. Hunt C. M., Yuen N. A., Stirnadel-Farrant H. A., Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014. Vol. 70. N 2. P. 519–526.
26. Karaa A., Thompson K. J., McKillop I. H., Clemens M. G. et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-Induced fibrotic rat model // *Shock.* 2008. Vol. 30. N 2. P. 197–205.
27. Kojima M., Kamoi K., Ukimura O., Fujito A. et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study // *Int. J. Urol.* 2002. Vol. 9. N 1. P. 42–46.
28. Lee W. M. Drug-induced acute liver failure // *Clin. Liver Dis.* 2013. Vol. 17. N 4. P. 575–586.
29. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity // *NEJM.* 2003. Vol. 349. N 5. P. 474–485.
30. Lettéron P., Sutton A., Mansouri A., Fromenty B. et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. N 1. P. 133–140.
31. Lewis J. H. Causality assessment: which is best — expert opinion or RUCAM? // *Clin. Liver Dis.* 2014. Vol. 4. N 1. N P. 4–8.
32. Lexmond W. S., Van Dael C. M., Scheenstra R., Goorhuis J. F. et al. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation // *Liver Transpl.* 2015. Vol. 21. N 3. P. 369–380.
33. Lucena M. I., Andrade R. J., Kaplowitz N., García-Cortes M. et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and gender // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. N 6. P. 2001–2009.
34. Lucena M. I., Molokhia M., Shen Y., Urban T. J. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. N 1. P. 338–347.
35. Martínez-Uña M., Varela-Rey M., Mestre D., Fernández-Ares L. et al. S-adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. N 3. P. 673–681.
36. Navarro V. J., Barnhart H. X., Bonkovsky H. L. et al. The rising burden of herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the USA // *Hepatology.* 2013. Vol. 58. Suppl. 1. P. S264A.
37. Neri S., Signorelli S. S., Lerna D., Mauceri B. et al. Role of ademetionine (S-adenosyl-methionine) in cyclosporin-induced cholestasis // *Clin. Drug. Invest.* 2002. Vol. 22. N 3. P. 191–195.
38. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients receiving immunosuppressive therapy for psoriasis // *IJPSP.* 2014. Vol. 5. N 12. P. 1000–1007.
39. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M. A. et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury // *Drug Metab. Rev.* 2012. Vol. 44. N 1. P. 34–47.
40. Reuben A., Koch D. G., Lee W. M.; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study // *Hepatology.* 2010. Vol. 52. N 6. P. 2065–2076.
41. Roytman M. M., Pörzgen P., Lee C. L., Huddleston L. et al. Outbreak of severe hepatitis linked to weight-loss supplement OxyELITE Pro // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. N 8. P. 1296–1298.
42. Rumack B. H., Bateman D. N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2012. Vol. 50. N 2. P. 91–98.
43. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // *Anticancer Research.* 2003. Vol. 23. N 6D. P. 5173–5180.
44. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H. et al. Incidence of drug-induced injuries: a French population-based study // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. N 2. P. 451–455.
45. Spiers K. M., Zervos M. J. Telithromycin // *Expert Rev. Antiinfect. Ther.* 2004. Vol. 2. N 5. P. 685–693.
46. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. N 44. P. 6774–6785.
47. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2006. Vol. 15. N 4. P. 241–243.
48. Ungo J. R., Jones D., Ashkin D., Hollender E. S. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Role of hepatitis C virus and Human immunodeficiency virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. N 6. Pt. 1. P. 1871–1876.
49. Urban T. J., Daly A. K., Aithal G. P. Genetic basis of drug-induced liver injury: present and future // *Semin. Liver Dis.* 2014. Vol. 34. N 2. P. 123–133.
50. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A. M., Berti P. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // *Supp. Care Cancer.* 2012. Vol. 20. N 1. P. 135–139.
51. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A. M., Berti P. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. N 3. P. 345–349.
52. Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K. R., Fontana R. J. et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 9. P. 1550–1555.
53. Watanabe M., Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales // *Hepatol. Res.* 2004. Vol. 30. N 3. P. 148–154.
54. Wysowski D. K., Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. N 12. P. 1363–1369.
55. Zimmerman H. J. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. 789 p. ■

Библиографическая ссылка:

Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 57–64.

# Диабетическая нейропатия у коморбидного больного

А. Л. Вёрткин, Н. О. Ховасова, А. В. Наумов, Г. Ю. Кнорринг

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

**Цель обзора:** рассмотрение проблемы одного из самых частых осложнений сахарного диабета (СД) — диабетической нейропатии (ДН). СД — тяжелое социально значимое хроническое заболевание, приводящее к резкому снижению качества жизни и повышающее общий сосудистый риск.

**Основные положения.** Осложнения СД, среди которых наиболее распространенное — ДН, нередко являются причинами нарушения трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. ДН — не самостоятельное заболевание, а серьезное осложнение СД и сопутствующих метаболических нарушений. Это подчеркивает важность своевременной диагностики нейропатии и назначения соответствующей терапии. Обязательными становятся контроль уровня глюкозы, улучшение трофики тканей и восстановление поврежденных нервных волокон (ремиелинизация). К основным препаратам этой направленности относят нейротропные витамины группы В, корректоры метаболических нарушений.

**Заключение.** Своевременная диагностика и терапия способны улучшить качество жизни пациентов с диабетической полинейропатией. Лечение включает в себя компоненты, действующие на разные этапы метаболизма и трофику нервной ткани, способствующие ремиелинизации поврежденных нервных волокон.

**Ключевые слова:** полинейропатия, диабетическая нейропатия, ремиелинизация.

## Diabetic Neuropathy in Patients with Comorbidity

A. L. Vertkin, N. O. Khovasova, A. V. Naumov, G. Yu. Knorring

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Objective of the Review:** To address the issue of diabetic neuropathy, one of the most common complications of diabetes mellitus (DM). Diabetes mellitus is a severe socially significant chronic disease that considerably reduces quality of life and increases overall vascular risk.

**Key Points:** DM complications, with diabetic neuropathy (DN) being the most common, often affect work productivity and lead to early disability and death. Diabetic neuropathy is not a separate condition but a serious complication of diabetes mellitus and concomitant metabolic disorders. This highlights the importance of timely detecting neuropathy and starting appropriate treatment. Management strategy's mandatory components include blood glucose monitoring, improving tissue trophic processes, and restoring damaged nerve fibers (remyelination). Main agents that produce these effects include neurotropic B vitamins and medications used to correct metabolic disorders.

**Conclusion:** Timely diagnosis and treatment can improve the quality of life of patients with diabetic polyneuropathy. Treatment includes therapeutic modalities that influence neural trophic signals and different steps of metabolism and contribute to remyelination of damaged nerve fibers.

**Keywords:** polyneuropathy, diabetic neuropathy, remyelination.

Современная клиническая практика претерпевает ряд видимых и значимых метаморфоз. Все чаще ряд отдельных нозологических единиц международные эксперты обозначают термином «континуум» (сердечно-сосудистый, онкологический, болевой и пр.) или объединяют в одну патофизиологически значимую группу, характеризующую синдромность единого патофизиологического и анатомического поражения (например, метаболический синдром и др.). Привычный для русского врача термин «коморбидность» (сосуществование двух и более патологических процессов) все чаще стал заменяться понятием «полиморбидность» (имеет то же значение, но является словом англоязычной конструкции), а в международной литературе (в особенности в специализированных поисковых системах) большее число работ можно найти, используя термин «мультиморбидность» [5].

Все вышеперечисленное отражает основную картину клинической метаморфозы — частое наличие двух и более патологических процессов у одного больного. Эта проблема является самой обсуждаемой на медицинских форумах мира и России. Прогрессирующее увеличение числа лиц пожилого

возраста, гериатрический патоморфоз известных заболеваний, одновременное возникновение ряда инволютивных патологических изменений влияют и на клиническое мышление современного врача. Коморбидность у пациентов в начале нового века создает предпосылки возникновения иного взгляда на танатогенез человеческого организма. Сегодня нам уже недостаточно лишь представлений о сердечно-сосудистом континууме и о терминальном поражении сердца, поскольку они не отражают концептуальный коморбидный статус больного.

Наибольшее значение имеет клиническое понимание описанного патогенеза развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений, составляющих, по разным данным, от 20% до 40% случаев коморбидности [8, 15].

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД2 являются кардиоваскулярные нарушения — инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт [22]. Именно поэтому сегодня СД относят к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [24]. При СД2 частота развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше

**Вёрткин Аркадий Львович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru

**Кнорринг Герман Юрьевич** — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: knorring@mail.ru

**Наумов Антон Вячеславович** — д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; главный терапевт Северного административного округа ДЗМ. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru

**Ховасова Наталья Олеговна** — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru

по сравнению с таковой у пациентов, им не страдающих. Риск сердечно-сосудистой смертности у больных СД2 без ИБС идентичен таковому у лиц, перенесших инфаркт миокарда, но не имеющих нарушений углеводного обмена. По данным Государственного регистра больных СД в Российской Федерации, смертность среди них от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности составляет около 60% [9].

Почему при СД столь высока заболеваемость и смертность от ССЗ? Дело в том, что при нем, наряду с неспецифическими факторами риска развития ССЗ (АГ, дислипидемией, ожирением, курением, гиподинамией, пожилым возрастом, мужским полом, менопаузой, наследственной отягощенностью по ИБС), свое патогенное влияние оказывают и специфические факторы (гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность), приводящие к метаболическим сдвигам, запуску воспалительных, цитокиновых, иммунных реакций [1, 2]. К специфическим факторам формирования ССЗ при СД следует также отнести прогрессирующую денервацию как периферических тканей, так и сердца и сосудов — диабетическую нейропатию (ДН).

ДН — термин, обозначающий патологию нервной системы в клинической или субклинической стадии, которая наблюдается при СД в отсутствие других причин ее развития. ДН — наиболее распространенное осложнение СД, это комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [4].

ДН классифицируется в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (периферическая нейропатия) и/или вегетативной нервной системы (автономная нейропатия) [3, 7].

Генерализованные симметричные полинейропатии:

- острая сенсорная;
- хроническая сенсорно-моторная;
- вегетативная (автономная).

Фокальные или мультифокальные нейропатии (монойропатии):

- черепно-мозговых нервов;
- нервов туловища;
- нервов конечностей;
- проксимальная моторная (амитрофия);
- сопутствующие хронические воспалительные демиелинизирующие нейропатии.

Клиническими проявлениями хронической сенсорно-моторной диабетической полинейропатии являются:

- боль (чаще всего жгучего характера, усиливается в ночное время);
- парестезии, гиперестезии;
- снижение чувствительности: вибрационной, температурной, болевой, тактильной;
- снижение или выпадение рефлексов;
- сухость кожи;
- повышение или понижение температуры;
- наличие каллюса (омозолелости) в областях повышенного давления.

При этом следует подчеркнуть, что жалобы, характерные для нейропатии, отмечаются только у половины пациентов, а у остальных больных она протекает бессимптомно [14].

Диагноз ДН ставится при исключении других причин поражения нервной системы (прежде всего недостаточности витамина В<sub>12</sub>, гипотиреоза, почечной недостаточности).

Хотя СД часто приводит к развитию нейропатии, она может быть не только следствием диабета. Как и в среднем в популяции, до 5% пациентов с нейропатией недиабетического характера будут иметь еще и СД. Признаки, которые указывают на нейропатию другой этиологии:

- развитие ее до постановки диагноза или на ранней стадии СД;
- формирование нейропатии на фоне адекватного контроля СД;
- асимметричный характер поражения;
- более выраженное поражение проксимальных отделов конечностей, значительное поражение рук.

Патогенез нейропатии — результат сложного взаимодействия метаболических, сосудистых и генетических факторов [12]. Эти факторы находятся в сложной взаимосвязи и взаимозависимости (рис.)

Механизмы реакции периферической нервной системы на повреждение бывают нескольких типов: валлеровское перерождение (реакция на пересечение нерва), атрофия и дегенерация аксона (аксонопатия), сегментарная демиелинизация (миелинопатия) при сохранности аксонов, первичное поражение тел нервных клеток (нейронопатия) [3].

Наиболее существенное функциональное проявление демиелинизации — блокада проводимости. В основе аксонопатии лежат метаболические нарушения в нейронах, ведущие к дистальному распаду аксонов. Клинически это проявляется дистальной симметричной полинейропатией.

Ведущими являются метаболические нарушения. Роль гипергликемии подтверждена в нескольких проспективных мультицентровых исследованиях: DCCT (1993–1995), DEKAN (1995), ALADIN-1, ALADIN-2, ALADIN-3 (1995–2000) и более поздних [23, 25, 30–33].

На значение гипергликемии указывает то, что частота нейропатии у больных СД1 и СД2 одинакова, хотя патогенез этих форм диабета различен.

Рис. Патогенез поражения нервных волокон при диабетической нейропатии (А. М. Мкртумян, 2015)



Клинически выраженная нейропатия чаще встречается у лиц с плохо контролируемым СД. Длительная компенсация СД улучшает течение нейропатии и способствует уменьшению числа случаев этого осложнения [2, 14].

При периферической ДН пациенты предъявляют весьма характерные жалобы, в том числе на чувство онемения кончиков пальцев рук и ног, парестезии — так называемые «мурашки», покалывания, чувство холода, нарушение всех видов чувствительности по типу «носков» и «перчаток». Некоторые больные отмечают и выраженный болевой синдром в дистальных отделах конечностей. В основном боли носят тупой, тянущий характер, однако могут быть очень интенсивными, особенно по ночам и в покое. Далее пациент утрачивает чувствительность дистальных отделов конечностей, а в тканях прогрессивно нарастают метаболические и дистрофические изменения.

Выраженность нейропатии может быть измерена в баллах, что помогает терапевту в уточнении диагноза и прогноза заболевания (табл. 1).

Лечение ДН, в соответствии с современными представлениями, должно отвечать следующим требованиям [29]:

- иметь патогенетическую направленность;
- улучшать неврологическую симптоматику;
- улучшать функцию нерва.

Коррекция гликемии считается важнейшим фактором сдерживания и даже обратного развития ДН [20]. Исследования UKPDS и DCCT доказали зависимость возникновения осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена [21, 27]. В исследовании DCCT адекватный контроль гликемии позволил снизить прогрессирование ретинопатии на 54%, микроальбуминурии — на 39%, нейропатии — на 60%, а риск развития ретинопатии — на 76%. Снижение уровня гликированного гемоглобина всего на 1%, согласно данным исследования UKPDS, способствовало уменьшению риска развития микроангиопатии — на 37%, смертности от СД — на 21%,

Таблица 1

### Оценка выраженности диабетической нейропатии [13]

Симптомы и их характеристики	Баллы
Жжение, онемение, покалывание	2
Утомляемость, судороги, боли	1
Локализация: <ul style="list-style-type: none"> <li>• стопы;</li> <li>• икры;</li> <li>• другая</li> </ul>	2 1 0
Время возникновения: <ul style="list-style-type: none"> <li>• только ночью;</li> <li>• ночью и днем;</li> <li>• днем;</li> <li>• сразу после пробуждения</li> </ul>	2 1 0 1
Уменьшение симптоматики: <ul style="list-style-type: none"> <li>• при ходьбе;</li> <li>• стоя;</li> <li>• лежа</li> </ul>	2 1 0

Интерпретация результатов: 3–4 балла — умеренная, 5–6 баллов — выраженная, 7–9 баллов — тяжелая нейропатия.

частоты ОКС — на 14%, нарушения периферического кровообращения — на 43% [28].

Вторым направлением терапии ДН является патогенетическое, цель которого — восстановление анатомической и функциональной целостности нервного волокна. Из внедренных в клиническую практику препаратов активно используется  $\alpha$ -липоевая кислота, механизм ее действия заключается в подавлении оксидативного стресса [21, 30].

$\alpha$ -липоевая кислота усиливает эндоневральный кровоток, предотвращая ингибирование NO-синтетазы, и, таким образом, предупреждает ишемическое повреждение нервной ткани [16, 17].  $\alpha$ -липоевая кислота ускоряет процесс проведения импульса по нерву и нормализует содержание глутатиона. Известно, что при оксидативном стрессе происходит активация фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, который стимулирует выработку эндотелина 1 и тканевого эндотелиального фактора (важных составляющих патогенеза ДН) [19]. Таким образом,  $\alpha$ -липоевая кислота играет важную роль в предупреждении развития ДН посредством своего защитного влияния на эндотелиальную функцию, а также вносит вклад в предотвращение повреждения нервов при оксидативном стрессе, увеличивая уровень поглощения глюкозы в эндоневрии, повышая активность супероксиддисмутазы и супероксидкаталазы. Было показано, что назначение  $\alpha$ -липоевой кислоты больным СД2 увеличивает уровень инсулинзависимой утилизации глюкозы и снижает периферическую резистентность к инсулину [26].

Дополнительные перспективы в лечении ДН связаны с разработкой новых лекарственных форм витаминов группы В и их комбинаций с внутриклеточными коферментами [10, 18]. Ключевой задачей такой терапии является длительное стимулирование ремиелинизации и нивелирование метаболических нарушений. Одним из новых препаратов, удовлетворяющим приведенным требованиям, стал Кокарнит.

Никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат, входящие в состав Кокарнита, оказывают активирующее действие на процессы аэробного окисления глюкозы, а также регулирующее влияние на процессы  $\beta$ -окисления жирных кислот (табл. 2).

Согласно исследованиям, плазменная концентрация пиродоксальфосфата (активной формы витамина В<sub>6</sub>) у пациентов с СД статистически значимо ниже по сравнению таковой у лиц без диабета [11, 18]. При наличии микроальбуминурии этот показатель снижается еще более выраженно.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> по результатам измерения концентраций голотранскобаламина и метилмалоновой кислоты в плазме крови отмечался реже, чем дефицит витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>. Он выявлялся у 6,8% больных с СД, при наличии микроальбуминурии — у 8,7% [8].

По данным других исследований, распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> среди лиц пожилого возраста составляет от 5% до 40% [8]. У пациентов с СД, особенно пожилых, имеет место высокая частота атрофического гастрита и ассоциированной с ним мальабсорбции кобаламина. Высокий уровень гомоцистеина, обусловленный дефицитом витамина В<sub>12</sub>, приводит к прогрессированию атеросклероза.

Согласно результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (2010), длительное лечение СД2 метформином ведет к дефициту витамина В<sub>12</sub> [15]. При этом снижение его уровня носит прогрессирующий характер.

В исследовании Л. Вуду и соавт. антидиабетическая терапия в сочетании с метаболическим препаратом Кокарнит в

## Действие препарата Кокарнит

Компонент препарата	Эффекты
Кокарбоксилаза	Увеличивает метаболическую активность кардиомиоцитов, просвет коронарных сосудов. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Участвует в углеводном обмене: входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего декарбоксилирование кетокислот, устраняет метаболический ацидоз. Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость и усвоение. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану
Никотинамид	Регулирует процессы фосфорилирования и метаболизма воды и электролитов, улучшает энергетический обмен. Оказывает незначительное сосудорасширяющее действие (за счет увеличения высвобождения из тканей гистамина, брадикинина), а также укрепляет стенки кровеносных сосудов. Участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обменов (входит в состав никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата)
Цианокобаламин	Участвует в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также миелинизации нервных волокон. Оказывает гемопозитическое действие, усиливает регенерацию тканей, регулирует свертывающую систему крови
Динатрия аденозин-трифосфата тригидрат	Влияет на сократительную функцию скелетной и сердечной мышц, в результате улучшается поступление крови к сердечной мышце. Принимает участие в обмене веществ. Участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах и передачу возбуждения от блуждающего нерва к сердцу. Усиливает коронарное и мозговое кровообращение

виде 9–10 внутримышечных инъекций ежедневно по сравнению со стандартной терапией СД в контрольной группе показала более высокую эффективность и быстроту в лечении нейропатии [6]. У пациентов из основной группы улучшение клинической картины было более явным по сравнению с контролем. Быстрее уменьшились клинические симптомы у пациентов с наименьшей длительностью СД ( $2,3 \pm 0,7$  года). Наблюдался более выраженный и быстрый регресс (уже на 6-й день лечения) чувства онемения и покалывания нижних конечностей. Несколько дольше регрессировали мышечные судороги и ощущение жжения (симптомы сохранялись и на 14-й день лечения).

Комплексная терапия пациентов основной группы привела к более выраженному уменьшению интенсивности боли по сравнению с участниками контрольной группы. Неврологический осмотр показал также более быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности в основной группе. У 11 (24,4%) больных восстановилась мышечная сила и оживился ахиллов рефлекс.

Прием Кокарнита способствует улучшению проведения возбуждения по периферическим нервам, повышению функциональной активности иннервируемых ими мышц. На фоне приема препарата наступает стабилизация состояния в нервно-мышечном аппарате нижних конечностей как наиболее чувствительных к метаболическим расстройствам при СД в силу их повышенных физиологических функций. Кокарнит оказывает положительное влияние на функциональное

состояние вегетативных волокон периферических нервов, что, по-видимому, обусловлено его разнонаправленным нормализующим действием на энергетический метаболизм и способностью усиливать репаративные процессы [6].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диабетическая полинейропатия является частым осложнением сахарного диабета, которое приводит к значительной заболеваемости и нарушению качества жизни больных. Постановка диагноза основана на сборе соответствующего анамнеза и данных неврологического обследования, в ходе которого обнаруживают дистальную симметричную сенсорную и/или моторную нейропатию.

Ранняя диагностика диабетической нейропатии важна для предупреждения таких осложнений, как образование хронических язв и ампутация ног, и должна проводиться терапевтом на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Единственным видом терапии, для которой подтверждена способность снижать частоту и замедлять прогрессирование диабетической полинейропатии, является установление хорошего контроля над уровнем сахара в крови. Симптоматическое лечение нейропатической боли может во многом улучшить качество жизни пациентов с диабетической полинейропатией и включает в себя компоненты, действующие на разные этапы метаболизма, трофику нервной ткани, способствующие ремиелинизации поврежденных нервных волокон.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Курочкин И. О., Зубков А. А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // *Рус. мед. журн.* 2014. № 13. С. 954–959.
2. Мкртумян А. М. Постпрандиальная гипергликемия: ее значение и коррекция // *Consilium Medicum.* 2002. № 10. С. 534–535.
3. Балаболкин М. И. *Диабетология.* М., 2000. 672 с.
4. Вёрткин А. Л., Торшхоева Х. М., Ткачева О. Н., Подпругина Н. Г. и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // *Лечащий врач.* 2004. № 6. С. 36–39.
5. Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В. Коморбидный пациент — герой нашего времени // *Доктор.Ру. Спецвыпуск: Амбулаторный прием.* 2014. № 5 (9). С. 31–36.
6. Вуду Л., Парпауц К., Ткаченко О. Эффективность препарата Кокарнит в лечении дистальной полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. URL: [www.worldmedicine.uz/scientific-publications/cocarnit/133.htm#sthash.xazYRZic.dpuf](http://www.worldmedicine.uz/scientific-publications/cocarnit/133.htm#sthash.xazYRZic.dpuf) (дата обращения — 15.03.2016).
7. Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Клебанова Е. М. и др. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. *Пособие для врачей.* М., 2003. 85 с.
8. Доскина Е. В. Диабетическая полиневропатия и  $V_{12}$ -дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // *Фарматека.* 2011. № 20 (233). С. 38–43.
9. Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Государственный регистр больных сахарным диабетом — основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование // *Сахарный диабет.* 2005. № 2. С. 2–5.
10. Фокина А. С., Зилов А. В. Патогенез диабетической нейропатии, подходы к ее лечению // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2013. № 1 (79). С. 100–105.
11. Храмлилин В. Н. Диабетическая полинейропатия: грани проблемы // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2012. № 7 (75). С. 100–107.
12. Ajjan R. A., Grant P. J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3. N 3. P. 147–158.
13. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain.* 2005. Vol. 114. N 1–2. P. 29–36.
14. Boulton A. J. M., Vinik A. I., Arezzo J. C., Bril V. et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. N 4. P. 956–962.
15. De Jager J., Kooy A., Leher P., Wulffelé M. G. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial // *BMJ.* 2010. Vol. 340. P. 2181.
16. Garthwaite J., Boulton C. L. Nitric oxide signaling in the central nervous system // *Annu. Rev. Physiol.* 1995. Vol. 57. P. 683–706.
17. Graier W. F., Simecek S., Kukovetz W. R., Kostner G. M. High-D-glucose-induced changes in endothelial  $Ca^{2+}$ /EDRF signaling is due to generation of superoxide anions // *Diabetes.* 1996. Vol. 45. N 10. P. 1386–1395.
18. Hammes H. P., Du X., Edelstein D., Taguchi T. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyper-glycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. N 3. P. 294–299.
19. Hounsom L., Corder R., Patel J., Tomlinson D. R. Oxidative stress participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. N 4. P. 424–428.
20. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. N 9131. P. 837–853.
21. Kannel W. B., McGee D. L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study // *JAMA.* 1979. Vol. 241. N 19. P. 2035–2038.
22. Morris N. J., Wang S. L., Stevens L. K., Fuller J. H. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. Suppl. 2. P. S14–21.
23. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. N 3. P. 171–179.
24. Shen W., Liu K., Tian C., Yang L. et al. Protective effects of R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine in MIN6 and isolated rat islet cells chronically exposed to oleic acid // *J. Cell Biochem.* 2008. Vol. 104. N 4. P. 1232–1243.
25. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. N 8. 561–568.
26. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. N 14. P. 977–986.
27. Thomas P. K. Classification of the diabetic neuropathies // *Textbook of Diabetic Neuropathy / Ed. by F. A. E. Gries, P. A. Low, D. Ziegler.* Stuttgart: Thieme, 2003. P. 175–177.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance // *Diabetologia.* 1991. Vol. 34. N 12, P. 877–890.
29. Woodward M., Patel A., Zoungas S. et al. Does glycaemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. N 12. P. 2491–2495.
30. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Gries F. A. And the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the anti-oxidant  $\alpha$ -lipoic acid // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. N 12. P. 1425–1433.
31. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Hasche H. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. N 8. P. 1296–1301.
32. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. N 2. P. 114–121.
33. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F. A. et al. Effects of treatment with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients (DECAN Study) // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. N 3. P. 369–373. ■

## Библиографическая ссылка:

Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В., Кнорринг Г. Ю. Диабетическая нейропатия у коморбидного больного // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 65–69.

# Окислительный метаболизм липопротеинов у больных мультифокальным атеросклерозом

С. А. Бернс<sup>1, 2</sup>, Е. А. Шмидт<sup>1</sup>, О. В. Чувичкина<sup>1</sup>, Т. А. Хомякова<sup>1</sup>, О. А. Нагирняк<sup>1</sup>, О. Л. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи показателей окислительного метаболизма липопротеинов с выраженностью и локализацией атеросклеротического поражения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

**Дизайн:** проспективное когортное регистровое исследование.

**Материалы и методы.** В регистр были включены 415 последовательно госпитализированных пациентов с ОКСбпST, из которых 266 обследовали по трем сосудистым бассейнам. Всех больных разделили на группы: первая — без атеросклеротического поражения; вторая — с поражением только коронарных артерий; третья — со стенозами двух, четвертая — трех сосудистых бассейнов. Определяли уровни окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛПНП) и антител к ним (АТ к оЛПНП) в периферической крови.

**Результаты.** Наибольший уровень оЛПНП выявлен у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА), в то время как при изолированном поражении коронарного бассейна и при поражении двух сосудистых бассейнов уровни оЛПНП были более чем в два раза ниже по сравнению с таковыми у участников четвертой группы. Наименьшие значения оЛПНП наблюдались у больных без признаков атеросклероза. В отношении АТ к оЛПНП статистически значимых различий между группами не выявлено, но имела место тенденция к большим значениям этого показателя у пациентов без атеросклероза.

**Заключение.** Частота МФА у пациентов с ОКСбпST составила 44%. Больные с атеросклеротическим поражением трех сосудистых бассейнов характеризуются более высокой концентрацией оЛПНП по сравнению с пациентами с ОКСбпST как с изолированным коронарным атеросклерозом, так и без признаков атеросклеротического поражения.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, окисленные липопротеины низкой плотности, антитела к липопротеинам.

## Oxidative Metabolism of Lipoproteins in Patients with Multifocal Atherosclerosis

S. A. Berns<sup>1, 2</sup>, E. A. Shmidt<sup>1</sup>, O. V. Chuvichkina<sup>1</sup>, T. A. Khomyakova<sup>1</sup>, O. A. Nagirnyak<sup>1</sup>, O. L. Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

<sup>2</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Study Objective:** To investigate the relationship between lipoproteins' oxidative-metabolism parameters and the severity and location of atherosclerotic lesions in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS).

**Study Design:** This was a prospective, cohort, registry study.

**Materials and Methods:** The registry included 415 consecutively hospitalized patients with NSTEMI-ACS; 266 of them underwent an examination of their three vascular beds. All patients were divided into the following groups: Group I patients did not have atherosclerotic lesions; Group II patients had atherosclerotic lesions only in their coronary arteries; and Groups III and IV patients had stenotic lesions in their two and three vascular beds, respectively. The authors measured peripheral-blood levels of oxidized low density lipoproteins (LDL) and antibodies (Ab) against oxidized LDL.

**Study Results:** The highest levels of oxidized LDL were seen in patients with multifocal atherosclerosis (MFA). In patients who had lesions only in their coronary arteries and those who had lesions affecting two vascular beds, the levels of oxidized LDL were more than twice as low as in Group IV patients. The lowest levels of oxidized LDL were observed in patients who had no signs of atherosclerosis. No significant differences were seen between the groups in their levels of Ab against oxidized LDL. However, patients who did not have atherosclerosis tended to have higher levels of these antibodies.

**Conclusion:** The prevalence of MFA in this NSTEMI-ACS patient population was 44%. Patients who have atherosclerotic lesions affecting three vascular beds have higher concentrations of oxidized LDL than NSTEMI-ACS patients who have only coronary atherosclerotic lesions or those who have no signs of atherosclerosis.

**Keywords:** non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, oxidized low density lipoproteins, antibodies against lipoproteins.

Согласно российским данным, болезни системы кровообращения составляют 18,8% в общей структуре заболеваний, занимая среди них первое место [9]. В Российской Федерации 51% летальных исходов обуслов-

лен ИБС: ежегодно от острого инфаркта миокарда (ИМ) в стране умирают около 700 тыс. человек [6]. В ряде исследований показана неблагоприятная прогностическая роль мультифокального атеросклероза (МФА) как у больных со

Барбараш Ольга Леонидовна — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: olb61@mail.ru

Бернс Светлана Александровна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ГОУ ВПО «МГМСУ им А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: svberns@yandex.ru

Нагирняк Ольга Алексеевна — кардиолог ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: olga.nagirniak@yandex.ru

Хомякова Татьяна Александровна — научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: sharapovata@rambler.ru

Чувичкина Оксана Викторовна — кардиолог ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: ochuvichkina@mail.ru

Шмидт Евгения Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

стабильной ИБС, так и у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [1, 11, 13].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены традиционные факторы риска развития атеросклероза и острых коронарных событий. В последние годы приобретает актуальность изучение маркеров окислительного метаболизма липопротеинов, таких как окисленные ЛПНП (оЛПНП) и антитела (АТ) к оЛПНП [2, 16].

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи показателей окислительного метаболизма липопротеинов с выраженностью и локализацией атеросклеротического поражения у пациентов с ОКСбпST.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2009–2010 гг. на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) и Кемеровского кардиологического диспансера был создан регистр пациентов с ОКСбпST.

За период с 15.01.2009 по 28.12.2010 в регистр были включены 415 последовательно госпитализированных больных с ОКСбпST. С целью определения распространенности, клинической и прогностической значимости МФА 266 (64,1%) из них была проведена визуализация коронарного русла, брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК) — эти пациенты и вошли в исследование.

Критериями включения являлись нестабильная стенокардия (НС) IIIБ, IIIС классов по классификации E. Braunwald и Q-необразующий ИМ, развившиеся в течение 24 часов до госпитализации. К критериям исключения отнеслись: 1) наличие тяжелой соматической патологии; 2) элевация сегмента ST по данным ЭКГ; 3) ОКСбпST, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование.

Во всех случаях решение о включении больного в исследование принималось после подписания им информированного согласия. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Участников ( $n = 266$ ) разделили на четыре группы: к *первой* ( $n = 19$ ) отнесли пациентов без атеросклеротического поражения какого-либо бассейна; ко *второй* ( $n = 130$ ) — с поражением только коронарных артерий (КА); к *третьей* ( $n = 83$ ) — со стенозами двух любых сосудистых бассейнов; к *четвертой* ( $n = 34$ ) — с поражением трех артериальных бассейнов (учитывались стенозы любой степени выраженности). Исходя из приведенных данных, частота МФА у больных ОКСбпST составила 44,0% (117 человек).

В день госпитализации осуществлялись оценка клинико-anamnestических данных и стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Коронарную ангиографию (КАГ) проводили на ангиографической установке INNOVA 3100 (США) по методике M. Judkins. Цветное дуплексное сканирование БЦА и АНК выполняли на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension фирмы General Electric (США) при помощи линейных датчиков с частотой 5–7 МГц (для БЦА), конвексного и линейного датчиков с частотой 2,5–3 МГц и 5 МГц соответственно (для АНК). Критерием наличия атеросклеротического поражения артерии являлся визуализированный стеноз более 30% просвета сосуда.

В дополнение к стандартному лабораторно-инструментальному обследованию у 77 (28,9%) пациентов исходно были изучены маркеры окислительного метаболизма липопротеинов — оЛПНП и АТ к оЛПНП. Забор крови из периферической вены и получение сыворотки крови для опре-

деления уровней биологических маркеров производили на 11–13-е сутки госпитализации. Данный дизайн основывался на предположении, что именно к концу госпитализации имеется возможность исключить влияние остроты заболевания и интервенционного вмешательства на процессы метаболизма липопротеинов. Содержание оЛПНП и АТ к оЛПНП оценивали иммуноферментным методом с использованием наборов производства фирмы Biomedica (Австрия). Референсные значения, определенные в группе здоровых добровольцев (20 человек в возрасте от 35 до 55 лет), составили: АТ к оЛПНП — 263 мЕд/мл (стандартный диапазон: 37–1200 мЕд/мл), оЛПНП — 1,0 мкг/мл (стандартный диапазон: 0–10 мкг/мл).

Пациенты на госпитальном этапе получали терапию ингибиторами АПФ, статинами, ацетилсалициловой кислотой, блокаторами кальциевых каналов,  $\beta$ -блокаторами, нитратами, диуретиками, а также двойную дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) в случае проведенного интервенционного вмешательства на КА. Статистически значимых различий в консервативной терапии (коронароактивная, двойная антитромбоцитарная, терапия статинами) у пациентов основной группы и больных подгруппы с оцененными маркерами на госпитальном этапе и в течение года наблюдения не было.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0. Различия по количественным признакам в четырех группах пациентов оценивали с применением медианного теста и рангового анализа. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с использованием U-критерия Манна — Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  по Пирсону и точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение исследуемых групп пациентов по основным клиническим признакам приведено в *таблице 1*. Больные без атеросклеротического поражения и с изолированным поражением коронарного бассейна были значимо моложе пациентов с МФА ( $p_{1-4} = 0,01$ ;  $p_{2-3} < 0,01$ ;  $p_{2-4} < 0,01$ ). Среди лиц с атеросклерозом было значительно больше курильщиков, чем среди больных без атеросклеротического поражения ( $p_{1-2} < 0,01$ ;  $p_{1-3} = 0,04$ ;  $p_{1-4} < 0,01$ ). Курение в анамнезе у пациентов с поражением трех артериальных бассейнов зафиксировано статистически значимо чаще, чем у лиц с поражением двух бассейнов ( $p_{3-4} = 0,04$ ).

Интересно, что клиника стенокардии в анамнезе одинаково часто имела место в, казалось бы, противоположных первой и четвертой группах. В то же время у пациентов группы с изолированным поражением коронарного бассейна анамнез стенокардии выявлен статистически значимо реже, чем у пациентов первой и четвертой групп ( $p_{1-2} = 0,03$ ;  $p_{2-4} < 0,01$ ). Вероятно, это связано с тем, что группа с изолированным поражением коронарного бассейна объединяла более молодых участников и включала в себя большой процент лиц без кардиологического анамнеза, у которых эпизод болей в грудной клетке развился впервые.

Пациенты второй группы в сравнении с больными третьей и четвертой статистически значимо реже имели в анамнезе АГ ( $p_{2-3} < 0,01$ ), постинфарктный кардиосклероз ( $p_{2-3} < 0,01$ ;  $p_{2-4} = 0,03$ ) и ОНМК ( $p_{2-3} < 0,01$ ). По полу, а также по таким клиническим характеристикам, как ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, сахарный

диабет 2 типа и гиперхолестеринемия, группы статистически значимых различий не имели.

Существенных различий по показателям липидограммы у пациентов исследуемых групп выявлено не было (табл. 2).

Результаты дополнительного определения уровней маркеров окислительного метаболизма липопротеинов — оЛПНП и АТ к оЛПНП — у 77 из 266 пациентов представлены на рисунках 1 и 2.

В выборке с изучением оЛПНП и АТ к оЛПНП средний возраст больных составил  $60,68 \pm 9,45$  года. Среди пациентов было 34 (44,2%) мужчины и 43 (55,8%) женщины. Курильщиками являлись 38 (49,4%) человек, 31 (40,3%) пациент перенес ранее ИМ, 12 (15,6%) имели в анамнезе ОНМК и сахарный диабет 2 типа, 66 (85,7%) — АГ, 61 (79,2%) — стенокардию, 33 (42,9%) — гиперхолестеринемию. В течение первых суток госпитализации КАГ была проведена 77 пациентам (100%). Процедуре ЧКВ с имплантацией металлического стента в симптомсвязанную КА в день госпитализации подверглись 37 (48,0%) человек.

Отмечены статистически значимые различия в концентрациях оЛПНП, определенных на госпитальном этапе. Наибольший уровень оЛПНП выявлен среди пациентов с МФА (четвертая группа), в то время как при изолированном поражении коронарного бассейна (вторая группа)

Рис. 1. Уровни окисленных липопротеинов низкой плотности у пациентов с коронарным синдромом без подъема сегмента ST и разной выраженностью атеросклероза ( $p = 0,03$  согласно медианному тесту в четырех группах)

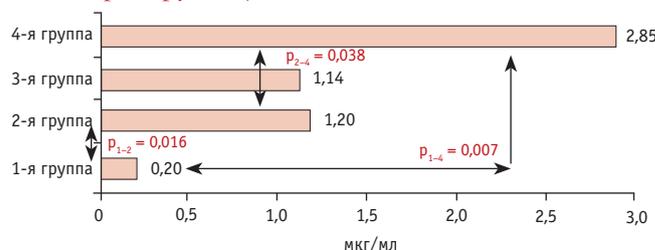


Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и разной выраженностью атеросклероза (n = 266)

Показатели	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 130)	Группа 3 (n = 83)	Группа 4 (n = 34)	P
Мужской пол, n (%)	12 (63,2)	74 (56,9)	46 (55,4)	18 (52,9)	0,90
Возраст, лет (M ± SD)	59,1 ± 7,2	57,6 ± 9,1	61,8 ± 8,3	65,2 ± 7,6	< 0,01
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	18 (94,7)	105 (80,8)	61 (73,5)	24 (70,6)	0,14
Длительность ангинозных болей до госпитализации, ч (Me [25; 75])	9,0 (5; 22)	6,5 (3; 24)	5,0 (2; 12)	5,5 (2; 22)	0,90
Курение, n (%)	3 (15,8)	71 (54,6)	36 (43,4)	22 (64,7)	< 0,01
Стенокардия в анамнезе, n (%)	17 (89,5)	84 (64,6)	64 (77,1)	31 (91,2)	< 0,01
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	5 (26,3)	19 (14,6)	16 (19,3)	6 (17,6)	0,60
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	18 (94,7)	106 (81,5)	79 (95,2)	29 (85,3)	0,02
Гиперхолестеринемия, n (%)	12 (63,2)	44 (33,8)	37 (44,6)	16 (47,1)	0,10
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	6 (31,6)	33 (25,4)	43 (51,8)	15 (44,1)	< 0,01
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (21,0)	10 (7,7)	12 (14,5)	5 (14,7)	< 0,01
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента до госпитализации, n (%)	9 (47,4)	37 (28,5)	39 (47,0)	15 (44,1)	0,03
Прием статинов до госпитализации, n (%)	5 (26,3)	15 (11,5)	14 (16,9)	8 (23,5)	0,17
Общая смертность, n (%)	0	4 (3,1)	6 (7,2)	1 (2,9)	> 0,05

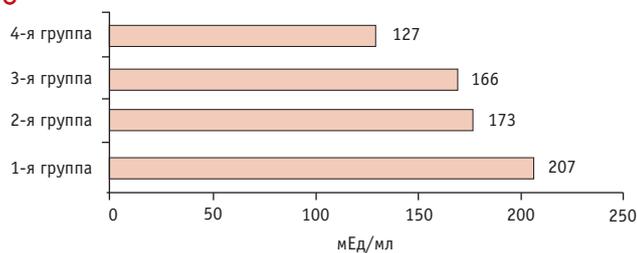
Примечание. В таблицах 1, 2 и на рисунках 1, 2: первая группа — пациенты без атеросклеротического поражения какого-либо бассейна; вторая — с поражением только коронарных артерий; третья — со стенозами двух любых сосудистых бассейнов; четвертая — с поражением трех артериальных бассейнов.

Таблица 2

Показатели липидограммы у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и разной выраженностью атеросклероза (n = 266), Me [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 130)	Группа 3 (n = 83)	Группа 4 (n = 34)	P
Общий холестерин, ммоль/л	5,93 (4,74; 6,50)	5,82 (4,76; 6,70)	5,60 (5,01; 6,27)	5,64 (4,70; 6,00)	0,7
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,37 (2,70; 4,28)	3,40 (2,68; 4,33)	3,50 (2,70; 4,15)	3,34 (2,59; 3,81)	0,9
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,21 (1,04; 1,52)	1,16 (1,01; 1,36)	1,10 (0,98; 1,30)	1,13 (0,93; 1,32)	0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,66 (1,24; 2,47)	1,91 (1,49; 2,72)	2,24 (1,68; 2,74)	1,66 (1,34; 2,25)	0,1
Индекс атерогенности	3,20 (3,00; 4,90)	3,60 (3,00; 4,10)	3,70 (3,00; 5,20)	3,55 (2,70; 4,40)	0,9

**Рис. 2. Уровни антител к окисленным липопротеинам низкой плотности у пациентов с коронарным синдромом без подъема сегмента ST с разной выраженностью атеросклероза ( $p = 0,27$  согласно медианному тесту в четырех группах)**



и у пациентов с поражением двух сосудистых бассейнов уровни ОЛПНП были более чем в два раза ниже по сравнению с таковыми у участников четвертой группы. Наименьшие значения ОЛПНП наблюдались у больных без признаков атеросклероза. В отношении АТ к ОЛПНП статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако имела место тенденция к большим значениям этого показателя у пациентов без атеросклероза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая роль МФА неоднократно обсуждалась в публикациях последних лет [1, 3]. В нашем исследовании получил подтверждение тот факт, что больные МФА — в большинстве случаев мужчины старшего возраста, которые чаще курят и имеют в анамнезе клинику стенокардии, АГ и ОНМК. Интересно, что, казалось бы, такая «благоприятная» группа, как пациенты без атеросклеротического поражения, не отличается по наличию стенокардии в анамнезе от больных с выраженным МФА с поражением в трех сосудистых бассейнах.

В ранее проведенных исследованиях установлено, что у пациентов, направленных на коронарное шунтирование, имеет место статистически значимая обратная корреляция между величиной фракции выброса и уровнями ОЛПНП [10]. Установлена также взаимосвязь между содержанием АТ к ОЛПНП и количеством гемодинамически значимых стенозов периферических артерий [12, 15]. Ряд публикаций демонстрирует негативное влияние АТ к ОЛПНП на развитие атеросклероза и его прогрессирование с последующим возникновением ИМ [8, 14]. Однако в других исследованиях не было найдено каких-либо существенных различий в величине

титра АТ к ОЛПНП между пациентами без поражения КА и больными с 1-, 2- и 3-сосудистым поражением КА и стенозами  $\geq 50\%$ . Не выявлено и существенных различий в величине титра АТ к ОЛПНП как у пациентов со стабильным течением ИБС, так и при ОКС [14].

Считается, что МФА характеризуется более интенсивным течением ПОЛ: чем больше бассейнов артериального русла поражено атеросклеротическим процессом, тем выше показатели ПОЛ [5]. С данной гипотезой согласуются полученные нами данные по концентрации ОЛПНП в госпитальном периоде. Так, у лиц с атеросклеротическим поражением концентрация ОЛПНП статистически значимо выше аналогичного показателя в группе пациентов без атеросклероза, причем максимальные величины ОЛПНП обнаружены у пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов.

Титр АТ к ОЛПНП в сравниваемых нами группах значимо не различался, однако отмечалась тенденция к большей концентрации данного показателя у пациентов без атеросклероза по сравнению с больными МФА и изолированным атеросклерозом КА. Следует отметить, что сведения о связи АТ к ОЛПНП с атеросклеротическим поражением противоречивы. Так, ряд исследователей обнаруживают повышенный уровень АТ к ОЛПНП у больных ИБС и атеросклерозом иных локализаций [8, 10, 12, 14, 15], другие, напротив, полагают, что четкая связь между атеросклерозом и АТ к ОЛПНП отсутствует [7, 17]. Существуют также работы, в которых показано атеропротективное действие АТ к ОЛПНП [4].

Таким образом, в последнее время об ОЛПНП сложилось мнение как о маркере неблагоприятного течения ИБС и МФА, что подтверждается и в нашем исследовании, в то время как АТ к ОЛПНП рассматриваются с различных позиций в отношении влияния на развитие и прогрессирование атеросклероза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости мультифокального атеросклероза (МФА) у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) составила 44%. Больные с атеросклеротическим поражением трех сосудистых бассейнов характеризуются более высокой концентрацией окисленных липопротеинов низкой плотности (ОЛПНП) по сравнению с пациентами с ОКСбпST как с изолированным коронарным атеросклерозом, так и без признаков атеросклеротического поражения. В данном исследовании не определена роль антител к ОЛПНП в развитии МФА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В., Барбараш Л. С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2011. № 8. С. 66–71.
2. Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Каретникова В. Н., Воронцова Н. Л. и др. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007. № 2. С. 28–33.
3. Бернс С. А., Зыкова Д. С., Шмидт Е. А., Юхно Е. С. и др. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // *Кардиология*. 2012. № 7. С. 4–8.
4. Груздева О. В., Барбараш О. Л., Паличева Е. И. Роль свободных жирных кислот в развитии клинических осложнений атеросклероза // *Атеросклероз*. 2011. Т. 7. № 1. С. 19–25.
5. Дадвани Д. А., Сыркин А. Л., Азизова А. Я. Окисляемость липидов плазмы у больных ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // *Кардиология*. 2005. № 4. С. 55–60.
6. Концевая А. В., Калинина А. М., Колтунов И. Е., Оганов Р. Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2011. № 7 (2). С. 158–166.
7. Озуркова О. Н. Сравнительный анализ влияния аторвастатина на содержание в сыворотке крови окисленно-модифицированных ЛПНП, С-реактивного белка и лептина у женщин и мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // *Сб. «Науки о человеке»: материалы X Междунар. конгресса молодых ученых и специалистов / Под ред. Л. М. Огородовой, Л. В. Каплевича. Томск: изд-во СибГМУ, 2009. С. 25–26.*
8. Уразильдеева С. А. Аутоиммунные нарушения у больных атеросклерозом: патогенетическое значение, диагностика, фармакологическая коррекция: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2011. 45 с.
9. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., Концевая А. В. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

- в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // *Рос. кардиол. журн.* 2012. № 5 (97). С. 6–11.
10. Aluganti C., Litvinov D., Jones D., Parthasarathy S. Increased presence of oxidized low density lipoprotein in the left ventricular blood of subjects with cardiovascular diseases // *Physiol. Reports.* 2016. Vol. 4. N 6. P. 1–12.
  11. Bhatt D. L., Peterson E. D., Harrington R. A., Ou F. S. et al.; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. N 10. P. 1195–1202.
  12. De Geest B., Colleen D. Antibodies against oxidized LDL for non-invasive diagnosis of atherosclerotic vascular disease // *Eur. Heart J.* 2001. Vol. 22. N 17. P. 1517–1518.
  13. Ferreira-González I., Permanyer Miralda G., Heras M., Ribera A. et al.; Investigadores del Estudio MASCARA. Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease // *Rev. Esp. Cardiol.* 2009. Vol. 62. N 9. P. 1012–1021.
  14. Inoue T., Uchida T., Kamishirado H., Takayanagi K. et al. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. N 7. P. 1871–1876.
  15. Monaco C., Crea F., Niccoli G., Summaria F. et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease; pathophysiological implications // *Eur. Heart J.* 2001. Vol. 22. N 17. P. 1572–1577.
  16. Moriel P., Okawabata F. S., Abdalla D. S. Oxidized lipoproteins in blood plasma: possible marker of atherosclerosis progression // *IUBMB Life.* 1999. Vol. 48. N 4. P. 413–417.
  17. Rossi G. P., Cesari M., De Toni R., Zanchetta M. et al. Antibodies to oxidized low-density lipoproteins and angiographically assessed coronary artery disease in white patients // *Circulation.* 2003. Vol. 108. N 20. P. 2467–2472. **D**

## Библиографическая ссылка:

Бернс С. А., Шмидт Е. А., Чувичкина О. В., Хомякова Т. А. и др. Окислительный метаболизм липопротеинов у больных мультифокальным атеросклерозом // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 70–74.

## LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ОКС	— острый коронарный синдром
АД	— артериальное давление	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
АКШ	— аортокоронарное шунтирование	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОШ	— отношение шансов
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ПОЛ	— перекисное окисление липидов
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	САД	— систолическое артериальное давление
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	СМП	— скорая медицинская помощь
ГК	— глюкокортикоиды	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ГМГ-КоА-редуктаза	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ДАД	— диастолическое артериальное давление	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	ФВД	— функция внешнего дыхания
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ФК	— функциональный класс
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИЛ	— интерлейкин	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЧДД	— частота дыхательных движений
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЧС	— частота сердечных сокращений
ИФН	— интерферон	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭхоК	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЛЖ	— левый желудочек сердца	NT-proBNP	— N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	СРБ	— С-реактивный белок
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	HL	— human leukocyte antigens (человеческие лейкоцитарные антигены)
МНО	— международное нормализованное отношение	NYHA	— New York Heart Association
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты		

## Итоги III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Возвращая к полноценной жизни»

*22 марта 2016 г. в Казани с успехом прошла III межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Возвращая к полноценной жизни». Мероприятие посетили более 300 врачей Татарстана.*

Мероприятие включало в себя два блока:

- лекционную программу, в которой приняли участие 35 лекторов из 22 научных и лечебных учреждений Москвы, Казани, Барнаула, Кемерово, Иваново, Волгограда, Фолиньо (Италия);
- выставку с участием фармацевтических компаний и компаний — производителей медицинского оборудования.

Во время торжественного открытия конференции делегатов приветствовал министр здравоохранения Республики Татарстан А. Ю. Вафин.

В рамках пленарного заседания выступили:

- Иванова Г. Е., д. м. н., профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, Москва;
- Аронов Д. М., д. м. н., профессор, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Москва;
- Цыкунов М. Б., д. м. н., профессор, заведующий отделением реабилитации ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Минздрава России, Москва;
- Бодрова Р. А., к. м. н., доцент, заведующая кафедрой реабилитологии и спортивной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава Республики Татарстан;
- Хасанов Р. Ш., д. м. н., профессор, и. о. ректора, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, член правления Российской ассоциации онкологов, главный специалист-онколог Минздрава Республики Татарстан и Приволжского федерального округа;
- Замполини М., профессор, генеральный секретарь UEMS-PRM Section, руководитель реабилитации Умбрии, руководитель отделения реабилитации, руководитель неврологии и реабилитации, Фолиньо (Италия).

Научная программа конференции включала секции по следующим направлениям:

- нейрореабилитация;
- кардиореабилитация;
- реабилитация в травматологии и ортопедии;
- онкорехабилитация.

В рамках выставки свою продукцию представили более 10 фармацевтических компаний и компаний, занимающихся медицинским оборудованием, в том числе партнеры конференции R. O. C. S. и Unipharm.

Организаторами выступили:

- Министерство здравоохранения республики Татарстан;
- ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;
- Общероссийская общественная организация содействия развитию медицинской реабилитации «Союз реабилитологов России»;
- Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики;
- Приволжский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина»;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Благодарим всех участников за доверие к проекту «Возвращая к полноценной жизни»!

Следующее мероприятие проекта состоится 30 сентября 2016 г. в Санкт-Петербурге. Вся информация доступна на сайте [www.rehab.rusmg.ru](http://www.rehab.rusmg.ru)

Подписывайтесь на наши рассылки, чтобы всегда быть в курсе событий!



*Д. Р. Хасанова, А. Ю. Вафин, Г. Е. Иванова, М. Замполини, М. Б. Цыкунов, Р. А. Бодрова, Р. Ш. Хасанов перед торжественным открытием конференции (<http://minzdrav.tatarstan.ru/>)*