

**ТЕРАПИЯ  
КАРДИОЛОГИЯ  
РЕВМАТОЛОГИЯ**

**Авторы  
номера**

Карпов А. М.  
Рвачева А. В.  
Машарова А. А.  
Бернс С. А.  
Шмидт Е. А.  
Пасечник И. Н.  
Скобелев Е. И.  
Кириллова Н. Ч.  
Сумин А. Н.  
Владимиров С. А.  
Елисеев М. С.  
Ермакова Ю. А.  
Каратеев Д. Е.  
Карнаушкина М. А.  
Федосенко С. В.  
Щербаков П. Л.  
Кнорринг Г. Ю.  
Шевченко О. И.  
Катаманова Е. В.  
и другие

**Давид  
Меерович  
Аронов**

Интервью с профессором, руководителем лаборатории кардиологической реабилитации Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России  
читайте на с. 38–39

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Доктор.Ру**

№ 8 (109) — 9 (110), 2015

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Терапия Кардиология Ревматология  
№ 8 (109) — № 9 (110), 2015 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» Терапия  
Ревматология  
ШМЕЛЁВ Е. И.

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру» Кардиология  
Ревматология  
КАРПОВ Ю. А.

Редакционный совет журнала «Доктор.Ру»  
Терапия Кардиология Ревматология

АВДЕЕВ С. Н.  
АКСЕНОВА В. А.  
БОЕВА О. И.  
БОКЕРИЯ О. Л.  
ВАСИЛЬЕВА Е. Ю.  
ВЕРТКИН А. Л.  
ГЕНС Г. П.  
ЗБОРОВСКИЙ А. Б.  
ИВАНОВА Е. С.  
ИЛЬКОВИЧ М. М.  
КАЛИНКИН А. Л.  
КАРПОВА Е. П.  
МАЕВ И. В.  
МАЗУРОВ В. И.  
МАРТЫНОВ А. И.  
МИСНИКОВА И. В.  
СТЕПАНЯН И. Э.  
ФИТЦЕ И.  
ЧАЗОВА И. Е.  
ЧЕРНЕХОВСКАЯ Н. Е.  
ШКОЛЬНИКОВА М. А.  
ШУЛЬЖЕНКО Л. В.  
ЮЩУК Е. Н.

Директор журнала  
Антониади Е. Г.,  
antoniadi@rusmg.ru

Научные редакторы  
Бабак С. Л., д. м. н.  
Бобров А. Е., д. м. н.  
Елисеев М. С., к. м. н.  
Лякишев А. А., к. м. н.  
Орлова Е. В., д. м. н.

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

Ответственный редактор  
Галгальчи О. П.

Редакция  
doctor.ru@rusmg.ru

Медицинский директор  
Кнорринг Г. Ю., к. м. н.,  
science@rusmg.ru

Реклама  
reklama@rusmg.ru

Отдел развития  
Калинина А. О.,  
obrazovanie@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е. А.,  
design@rusmg.ru

Фото на обложке и с. 38 из архива «Доктор.Ру»,  
на с. 65 из личных архивов

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

■ — на правах рекламы.

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

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: 16 номеров в год.  
Тираж: 10 000 экз.

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Интернет-версия:  
www.medicina-journal.ru

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

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 8 (109) — 9 (110), 2015  
ТЕРАПИЯ КАРДИОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

## КАРДИОЛОГИЯ

- 4–8 **Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза.**  
Карпов А. М., Рвачева А. В., Шогенова М. Х., Жетишева Р. А., Масенко В. П., Наумов В. Г.
- 9–13 **Антикоагулянтная терапия: точка зрения гастроэнтеролога.**  
Машарова А. А.
- 14–21 **Тромбоз легочной артерии: женщины в зоне риска.**  
Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А., Талызин П. А., Барбараш О. Л.
- 22–27 **Перспективы метаболической терапии критических состояний.**  
Пасечник И. Н., Скобелев Е. И.
- 28–32 **Сравнительное исследование концентрации цистатина С крови пациентов с острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения и терминальной почечной недостаточностью.**  
Кириллова Н. Ч.
- 33–37 **Периоперационные кардиальные осложнения при внесердечных операциях.**  
Сумин А. Н.

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 38–39 Профессор Д. М. Аронов: «У Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики более 60 региональных отделений со своей структурой, которые самостоятельно проводят работу на локальном уровне...»

## РЕВМАТОЛОГИЯ

- 40–43 **Информативность различных методов лучевой диагностики при сочетании подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция.**  
Владимиров С. А., Елисеев М. С., Божьева Л. А., Смирнов А. В., Северинова М. В., Волков А. В.
- 44–49 **Влияние длительной непрерывной ремиссии на функциональный и рентгенологический исходы раннего ревматоидного артрита.**  
Ермакова Ю. А., Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Демидова Н. В., Орлова Е. В.

## ТЕРАПИЯ

- 50–53 **Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: системные эффекты.**  
Карнаушкина М. А., Федосенко С. В., Виноградов Д. Л., Стрельцова Т. В., Огородова Л. М.
- 54–58 **Современные возможности подготовки к эндоскопическому исследованию кишечника.**  
Щербаков П. Л., Кнорринг Г. Ю.
- 59–64 **Особенности психопатологических изменений у больных с хронической ртутной интоксикацией.**  
Шевченко О. И., Катаманова Е. В., Лахман О. Л.
- 64 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**
- 65–67 **НОВОСТИ**
- 68 **ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ**

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, Internal Medicine  
E. I. SHMELEV

**Editor-in-Chief,**  
Doctor.Ru, Cardiology Rheumatology  
Yu. A. KARPOV

**Editorial Board**  
Doctor.Ru, Internal Medicine Cardiology  
Rheumatology

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. Antoniadis, antoniadis@rusmg.ru

**Science Editors:**  
S. L. Babak, Doctor of Science in Medicine  
A. E. Bobrov, Doctor of Science in Medicine  
M. S. Eliseev, Candidate of Science in Medicine  
A. A. Lyakishev, Candidate of Science in Medicine  
E. V. Orlova, Doctor of Science in Medicine

**Project Manager**  
O. V. Elisova, projekt@rusmg.ru

**Associate Editor**  
O. P. Gagalchiy

**Editorial Board:**  
doctor.ru@rusmg.ru

**Medical Director**  
G. Yu. Knorrning, Candidate of Science in Medicine  
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, page 38 come from  
Doctor.Ru archive  
page 65 come from the author's personal 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: 16 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)

# DOCTOR.RU

ACADEMIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

No. 8 (109) — 9 (110), 2015

INTERNAL MEDICINE CARDIOLOGY RHEUMATOLOGY

## CARDIOLOGY

- 4–8 **Role of Dendritic Cells in Pathogenesis of Atherosclerosis.**  
A. M. Karpov, A. V. Rvacheva, M. H. Shogenova, R. A. Zhetisheva, V. P. Masenko, V. G. Naumov
- 9–13 **Anticoagulation Therapy: Gastroenterologists' Opinion.**  
A. A. Masharova
- 14–21 **Pulmonary Embolism: Women Are at Risk.**  
S. A. Berns, E. A. Shmidt, O. A. Nagirnyak, P. A. Talyzin, O. L. Barbarash
- 22–27 **Future of Metabolic Treatment in Critical-Care Medicine.**  
I. N. Pasechnik, E. I. Skobelev
- 28–32 **Comparative Study of Blood Cystatin C Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome, Cerebrovascular Accidents and Terminal Renal Failure.**  
N. Ch. Kirillova
- 33–37 **Perioperative Cardiac Complications in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery.**  
A. N. Sumin

## INTERVIEW

- 38–39 Prof. D. M. Aronov: "The Russian Society of Cardio-Somatic Rehabilitation and Secondary Prevention has more than 60 regional units, which have their own structure and independently operate at the local level..."

## RHEUMATOLOGY

- 40–43 **Usefulness of Different Imaging Techniques in Diagnosing Gout and Concomitant Calcium Pyrophosphate Deposition Disease.**  
S. A. Vladimirov, M. S. Eliseev, L. A. Bozhieva, A. V. Smirnov, M. V. Severinova, A. V. Volkov
- 44–49 **Effects of Long-Term Continuous Remission on Functional and X-Ray Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis.**  
Yu. A. Ermakova, D. E. Karateev, E. L. Luchikhina, N. V. Demidova, E. V. Orlova

## INTERNAL MEDICINE

- 50–53 **Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Systemic Effects.**  
M. A. Karnaukhina, S. V. Fedosenko, D. L. Vinogradov, T. V. Streltsova, L. M. Ogorodova
- 54–58 **Up-To-Date Opportunities to Prepare Patients for Large-Bowel Endoscopy.**  
P. L. Shcherbakov, G. Yu. Knorrning
- 59–64 **Specific Features of Psychopathology in Patients with Chronic Mercury Poisoning.**  
O. I. Shevchenko, E. V. Katamanova, O. L. Lakhman

## 64 LIST OF ABBREVIATIONS

## 65–67 NEWS

## 68 MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

# Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза

А. М. Карпов, А. В. Рвачева, М. Х. Шогенова, Р. А. Жетишева, В. П. Масенко, В. Г. Наумов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва

**Цель обзора:** представить современные данные об участии дендритных клеток, их цитокинов и рецепторов к ним в иммуновоспалительном ответе у больных атеросклерозом.

**Основные положения.** В последние годы появились экспериментальные и единичные клинические исследования, которые показали участие дендритных клеток в атерогенезе. Дендритные клетки являются основными антигенпрезентирующими клетками организма. Наряду с общепризнанными фактами относительно атеросклеротического повреждения сосудов (повреждение эндотелия, захват окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами и формирование пенистых клеток), в настоящее время известно, что дендритные клетки представляют окисленные ЛПНП Т-лимфоцитам, запускают каскад реакций Т-клеточного иммунного ответа и тем самым участвуют в развитии атеросклеротической бляшки.

**Заключение.** Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о важной роли дендритных клеток в патогенезе атеросклероза. Дальнейшее изучение вопроса может стать ключом к открытию новых подходов к лечению данного заболевания.

**Ключевые слова:** атеросклероз, дендритные клетки, воспаление.

## Role of Dendritic Cells in Pathogenesis of Atherosclerosis

A. M. Karpov, A. V. Rvacheva, M. H. Shogenova, R. A. Zhetisheva, V. P. Masenko, V. G. Naumov

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

**Objective of the Review:** To summarize recent data on the role of dendritic cells and their cytokines and receptors in the immune-inflammatory response of patients with atherosclerosis.

**Key Points:** In recent years, a number of experimental and single clinical studies have demonstrated the involvement of dendritic cells in atherogenesis. In humans, dendritic cells are the main antigen-presenting cells. The well-established facts related atherosclerotic vascular lesions include endothelial injury, the capture of oxidized low-density lipoproteins (LDL) by macrophages and foam cell formation. Today, it is also known that dendritic cells present oxidized LDL to T-cells, trigger a cascade of reactions of T-cell immune response and thus contribute to the development of atherosclerotic plaques.

**Conclusion:** Numerous studies have shown the important role of dendritic cells in the pathogenesis of atherosclerosis. Further research could be the key to discovering new approaches to treating this disease.

**Keywords:** atherosclerosis, dendritic cells, inflammation.

Согласно определению ВОЗ, атеросклероз — это изменения внутренней оболочки артерий (интимы), включающие накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложение солей кальция, и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) в артериальной стенке. Термин «атеросклероз» был впервые предложен выдающимся немецким патологом Феликсом Маршаном в 1905 г. Однако изучение данной патологии имеет более продолжительную историю. В 1755 г. швейцарский естествоиспытатель Альбрехт фон Галлер описал жировые отложения в стенках сосудов и дал им определение «атерома» (от греч. *athera* — каша и *ома* — окончание в названиях опухолей). В 1825 г. французский врач Пьер Райе высказал предположение о наличии воспаления при атеросклерозе, а спустя несколько десятилетий Рудольф Вирхов предложил термин *Endarteritis deformans nodosa*, тем самым подчеркнул воспалительную природу заболевания [7].

В дальнейшем было создано множество теорий атерогенеза, однако ни одна из них не смогла полностью раскрыть механизмы возникновения заболевания и определить роль

всех факторов риска. В настоящее время, несмотря на то что не существует единой концепции его развития, большинство исследователей сходится в одном: атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия [28].

С конца XX столетия под началом отечественных ученых Н. Н. Аничкова и А. Н. Климова начали активно развивать аутоиммунную теорию атерогенеза как логическое продолжение воспалительной концепции. Согласно данной теории, пусковым механизмом при атеросклерозе являются иммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [26].

В настоящее время хорошо известно, что в процесс атеросклеротического повреждения вовлекается множество иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, пенистые и дендритные клетки) [1, 24], противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, хемоаттрактантов, молекул межклеточной адгезии, аутоантигенов, включая окисленные ЛПНП, белки теплового шока,  $\beta_2$ -гликопротеин 1 [17, 43].

**Жетишева Радима Анатольевна** — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Карпов Александр Михайлович** — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: karповmd@gmail.com

**Масенко Валерий Павлович** — д. м. н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Наумов Владимир Геннадьевич** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Рвачева Анна Валерьевна** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Шогенова Марьяна Хабасовна** — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Для своего времени прорывом в изучении иммунных реакций стало открытие дендритных клеток в 1868 г. немецким гистологом Паулем Лангергансом, который считал их элементами нервной системы. В 1973 г. Ральф Штайнман доказал, что они являются клетками иммунной системы [42]. Сейчас известно, что дендритные клетки — минорная популяция клеток костномозгового происхождения, основная функция которых — антигенпрезентация [4].

**Цель данного обзора:** ознакомить читателей с современными взглядами на роль дендритных клеток, их цитокинов и рецепторов к ним в иммуновоспалительном ответе у больных атеросклерозом.

В начале 1990-х гг. Р. Штайнман и его коллеги разработали метод получения дендритных клеток из CD34<sup>+</sup> — клеток-предшественниц костного мозга — под влиянием фактора, стимулирующего развитие колоний гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), и ФНО- $\alpha$  [21]. В связи с тем что число циркулирующих в периферической крови CD34<sup>+</sup>-клеток-предшественниц крайне мало, была создана методика получения дендритных клеток из моноцитов под воздействием тех же ростовых факторов (GM-CSF, ФНО- $\alpha$ ). Интересно, что клетки-предшественницы могут дифференцироваться как в моноциты, так и в дендритные клетки под влиянием тканевого окружения. При этом доказано, что на данный процесс существенное воздействие оказывает ИЛ-4, подавляющий созревание моноцитов [32]. В 2004 г. Н. Shigematsu и соавт. обнаружили альтернативный путь созревания дендритных клеток из лимфоидных прогениторов, которые могут дифференцироваться в В-лимфоциты. Этот процесс образования дендритных клеток протекает непосредственно в лимфоидных органах [39]. Дендритные клетки в зависимости от пути созревания имеют существенные различия в строении и функциях.

Дендритные клетки, образованные из CD34<sup>+</sup>-прогениторов, называют миелоидными, или классическими. Они экспрессируют на своей поверхности антигены, характерные для клеток миелоидного ростка (CD11b, CD11c, CD13, CD33). Плазматоидные дендритные клетки, прошедшие альтернативный путь созревания, могут быть распознаны по более высокому уровню экспрессии антигенов CD123, CD303 и CD304. Отдельно стоит упомянуть о клетках Лангерганса — особом подтипе дендритных клеток, расположенных в толще эпидермиса. Несмотря на миелоидное происхождение, клетки Лангерганса воспроизводятся в организме без участия костного мозга. Считается, что LуbC<sup>+</sup> — миелоидные прогениторы — попадают в кожу еще в период эмбрионального развития. После рождения клетки Лангерганса могут образовываться из клеток-предшественниц и дифференцированных клеток [10].

Общей и самой важной функцией всех дендритных клеток является антигенпрезентация. Они содержат на своей поверхности специальные распознающие рецепторы (pattern recognition receptors — PRR) [30]. К PRR относятся Toll-подобные (TLR), Nod-подобные и RIG-подобные рецепторы, а также рецепторы, подобные лектинам С-типа [14]. PRR распознают молекулы, общие для различных организмов, но отсутствующие у организма-хозяина, и эндогенные молекулы, образующиеся при повреждении организма-хозяина. Молекулы первого типа называют патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns — PAMP), второго — молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMP), или аларминами

[41]. В частности, к PAMP относят липополисахариды бактерий, одно- и двухцепочечную ДНК, шаперон 60, флагеллин. В качестве DAMP могут выступать фибриноген, мочевиная кислота, АТФ, белки теплового шока, ДНК.

Незрелые дендритные клетки после встречи с PAMP или DAMP расщепляют фагоцитированные патогены до мелких пептидов и подвергают их каскаду превращений, после которого дендритные клетки получают способность представлять данные пептиды Т-лимфоцитам [27]. Кроме того, зрелые дендритные клетки вырабатывают множество цитокинов, среди которых особый интерес представляет хемокин CCL17, также известный как тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (thymus- and activation-regulated chemokine — TARC). Связываясь с рецептором CCR4, расположенным на мембране Т-лимфоцита, CCL17 индуцирует хемотаксис последнего к дендритной клетке [46]. Отмечено повышение экспрессии данного рецептора на активированных Т-лимфоцитах, особенно на Th2 [37]. Это позволило предположить участие TARC в регуляции Т-клеточного ответа.

Попадая в регионарный лимфоузел, дендритные клетки образуют комплекс антигена с молекулой главного комплекса гистосовместимости 1-го или 2-го типа (MHC1 или MHC2). Связывание комплекса «молекула MHC + антиген» с антигенраспознающим Т-клеточным рецептором — это первый этап презентации антигена [13]. Необходимым условием для активации, пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцита является наличие определенных костимуляторных молекул. К ним относятся в первую очередь CD8 и CD4 на поверхности Т-лимфоцитов, которые наравне с антигенраспознающим Т-клеточным рецептором связываются с молекулами MHC, CD154, а также костимуляторные молекулы B7, экспрессирующиеся на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Данные молекулы служат лигандами для CD28 и его гомолога CTLA4 на поверхности Т-клеток. В отличие от других антигенпрезентирующих клеток, молекулы B7 экспрессируются на поверхности дендритных клеток постоянно, что делает необязательной предварительную активацию последних [29]. Так, макрофаг сначала должен либо поглотить и «переварить» чужеродную клетку с содержащимся на ее поверхности антигеном, либо быть активированным Т-лимфоцитом.

Заключительным этапом презентации антигена является продукция дендритными клетками ряда цитокинов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку нативных Th в различные подтипы, в частности Th1, Th2, Th17 и регуляторные Th (Th-reg). Известно, что ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  стимулируют пролиферацию Th1. ИЛ-2 и ИЛ-4 сдвигают баланс пролиферации нативных Т-клеток в сторону Th2. Продукция ТФР- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-23 стимулирует образование Th17. Th-reg образуются под влиянием ТФР- $\beta$  и ИЛ-2 [9].

Каждый из вышеуказанных подтипов Th выполняет свои уникальные функции. Th1 обеспечивают защиту организма от вирусов и внутриклеточных патогенов, вырабатывают ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги.

Th2 вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, а также синтез антител, особенно IgE. Таким образом, Th1 участвуют в формировании клеточного иммунитета, а Th2 — гуморального.

Th17 защищают организм от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Th1 и Th2. Th17 часто ассоциируются с различными аутоиммунными

заболеваниями. Цитокиновый спектр данных клеток включает ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- $\alpha$ .

Основной функцией Th-рег является контроль иммунного ответа через регуляцию функции эффекторных Т-клеток. Регуляция иммунного ответа осуществляется путем продукции ИЛ-10, ИЛ-35, ИФН- $\gamma$ , ТФР- $\beta$ . Известно также, что Th-рег экспрессируют на своей поверхности рецептор STLA4, который, взаимодействуя с молекулой CD86 на поверхности дендритных клеток, способен ингибировать активацию последними Т-клеток [35, 47, 50].

В ряде исследований показано, что миелоидные дендритные клетки экспрессируют на своей поверхности CD11c, TLR2–5. При взаимодействии с различными бактериальными антигенами, такими как пептидогликаны, липополисахариды, флагеллин или бактериальная ДНК, миелоидные клетки вырабатывают в основном ИЛ-12, который стимулирует образование Th1 из нативных Т-клеток [19, 22, 23, 40]. Плазмоцитоидные дендритные клетки, напротив, инициируют противовирусную иммунную реакцию, выделяя ИФН 1-го типа (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ), ИЛ-4, ИЛ-10 в ответ на активацию TLR7 и TLR9 (мембранных белков, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета путем распознавания чужеродных РНК и ДНК). Активация плазмоцитоидных дендритных клеток стимулирует образование Th2 [3, 11, 12].

В 1995 г. Ю. В. Бобрышев и R. S. A. Lord обнаружили присутствие дендритных клеток в стенке аорты человека, что стало важным шагом в постижении механизма иммуновоспалительного процесса при атеросклерозе [6]. Отмечено, что дендритные клетки содержатся в интиме артерий даже у детей. При этом в наибольшем количестве они скапливаются около областей турбулентного кровотока, которые, как известно, склонны к развитию атеросклероза в отдаленном периоде [33]. В одном из исследований Шанхайского университета сердечно-сосудистых заболеваний установлено, что концентрация дендритных клеток в периферической крови у больных коронарным атеросклерозом больше, нежели у здоровых лиц, причем наблюдалось повышение концентрации дендритных клеток миелоидного подтипа, а уровень клеток плазмоцитоидного подтипа практически не изменялся [38].

Противоположные результаты были получены в исследовании A. Yilmaz и соавт. Ученые проанализировали концентрации миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток у больных ИБС со стабильной, нестабильной стенокардией, с острым инфарктом миокарда и у здоровых лиц. Оказалось, что минимальная концентрация дендритных клеток миелоидного подтипа имеет место у больных с острым инфарктом миокарда, максимальная — у пациентов без коронарного атеросклероза. Статистически значимого различия между группами по содержанию в крови плазмоцитоидных дендритных клеток выявлено не было. Отмечено также, что концентрация миелоидных дендритных клеток в периферической крови имеет обратную корреляцию с такими хорошо изученными маркерами воспаления, как уровни СРБ и ИЛ-6. Согласно данным авторов, при атеросклеротическом процессе происходит активная миграция миелоидных дендритных клеток из периферической крови в атерому [49].

Интересно то, что большинство дендритных клеток локализуется в плечевой области атеросклеротической бляшки (в участках оболочки бляшки, переходящих на неизмененную стенку артерии), которая представляет наибольшую

опасность в плане разрыва [48]. Высказано предположение о возможной связи дендритных клеток с дестабилизацией атеросклеротических бляшек. Так, показано, что на самых ранних этапах своего формирования атеросклеротическая бляшка содержит незначительное количество дендритных клеток. Зрелые бляшки характеризуются как увеличением числа дендритных клеток, так и изменением их активности. Наконец, их максимальное содержание наблюдается в уязвимых атеросклеротических бляшках [5].

S. Ranjit и соавт. определили, что у больных ИБС с нестабильной стенокардией, в сравнении с пациентами без коронарного атеросклероза, дендритные клетки в большей степени экспрессируют костимуляторные молекулы CD86 и более активно инициируют пролиферацию Т-клеток [36]. Ю. В. Бобрышев использовал метод двойного иммунного окрашивания для одновременного определения локализации Т-лимфоцитов и дендритных клеток. В результате установлено, что при атеросклерозе наибольшее количество дендритных клеток и Т-лимфоцитов находится в интиме пораженной атеросклерозом артерии и в регионарной лимфоидной ткани, причем зачастую эти клетки контактируют друг с другом, образуя кластеры. Данный факт может свидетельствовать о том, что процесс антигенпрезентации происходит не только в регионарных лимфоузлах, но и непосредственно в атеросклеротической бляшке [4].

Длительное время оставалось неясным, что именно является ведущим фактором активации дендритных клеток при атеросклеротическом процессе. В ряде исследований последних лет показано, что инкубация дендритных клеток с окисленными ЛПНП ведет к усилению экспрессии CD36 на их поверхности и инициирует образование кластеров дендритных клеток и Т-лимфоцитов [2, 16]. На поверхности дендритных клеток имеются гликопротеиновые молекулы CD1a, CD1c, участвующие в презентации липидных антигенов [8, 34]. Следовательно, можно предположить, что дендритные клетки, расположенные в интиме, захватывают окисленные ЛПНП и представляют их Th в качестве антигенов. Окисленные ЛПНП усиливают также экспрессию CD40 на поверхности дендритных клеток [15]. Поверхностный клеточный белок CD40 взаимодействует с костимуляторной молекулой CD154 (CD40L) на поверхности Т-лимфоцита и стимулирует экспрессию Т-лимфоцитами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза, а также экспрессию и выделение матриксных металлопротеиназ.

CD40 и CD154 в большом количестве встречаются в атеросклеротических бляшках. Согласно имеющимся экспериментальным данным, блокирование взаимодействия CD40 и CD154 с помощью антител замедляет рост атеросклеротических бляшек и изменяет их качественный состав (уменьшает атеросклеротическое поражение аорты на 59%, липидную составляющую атеросклеротической бляшки — на 79%, содержание макрофагов и Т-лимфоцитов в атероме — на 64% и 70% соответственно), снижает экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [31].

Первыми воспалительными клетками, участие которых в атерогенезе выявили исследователи, были макрофаги. В настоящее время хорошо известно, что макрофаги, поглощая окисленные ЛПНП, активируются и трансформируются в пенные клетки, которые составляют значительную часть ядра атеросклеротической бляшки. Дендритные клетки играют важную роль в процессе распознавания и фагоцитоза окисленных ЛПНП макрофагами [20]. Так, миело-

идные дендритные клетки после встречи с окисленными ЛПНП запускают механизм Т-клеточного иммунного ответа и стимулируют пролиферацию Th1 [45]. В свою очередь, Th1 начинают продуцировать GM-CSF, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-3 и активируют макрофаги [25, 44]. Важным представляется факт, что одна дендритная клетка может активировать более тысячи Т-клеток. Ранее предполагалось, что макрофаги активируются непосредственно при контакте частиц окисленных ЛПНП со сквенджер-рецептором (CD36) на их поверхности [18]. Однако в этом случае макрофаг теряет способность играть роль антигенпрезентирующей клетки и запускать каскад иммуновоспалительной реакции, признаки присутствия которой наблюдаются на всех этапах атеросклеротического процесса.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Белова Л. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. 1997. № 62. Вып. 6. С. 659–668.
2. Alderman C. J., Bunyard P. R., Chain B. M., Foreman J. C. et al. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 55. N 4. P. 806–819.
3. Barchet W., Cella M., Colonna M. Plasmacytoid dendritic cells — virus experts of innate immunity // Seminars in Immunology. 2005. Vol. 17. N 4. P. 253–261.
4. Bobryshev Y. V. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. N 17. P. 1700–1704.
5. Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. Co-accumulation of dendritic cells and natural killer T cells within rupture-prone regions in human atherosclerotic plaques // J. Histochem. Cytochem. 2005. Vol. 53. N 6. P. 781–785.
6. Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima. Contacting interactions of vascular dendritic cells in atheroresistant and athero-prone areas of the normal aorta // Arch. Histol. Cytol. 1995. Vol. 58. N 3. P. 307–322.
7. Capron L. Pathogenesis of atherosclerosis: an update on the three main theories // Ann. Cardiol. Angeiol. 1989. Vol. 38. N 10. P. 631–634.
8. Cernadas M., Lu J., Watts G., Brenner M. B. CD1a expression defines an interleukin-12 producing population of human dendritic cells // Clin. Exp. Immunol. 2009. Vol. 155. N 3. P. 523–533.
9. Chung C. Y. J., Ysebaert D., Berneman Z. N. Dendritic cells: cellular mediators for immunological tolerance // Clin. Dev. Immunol. 2013. Vol. 2013. URL: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2013/972865/> (дата обращения — 15.01.2015).
10. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets // Immunology. 2013. Vol. 140. N 1. P. 22–30.
11. Colonna M., Trinchieri G., Liu Y. J. Plasmacytoid dendritic cells in immunity // Nat. Immunol. 2004. Vol. 5. N 12. P. 1219–1226.
12. Dzionek A., Inagaki Y., Okawa K., Nagafune J. et al. Plasmacytoid dendritic cells: from specific surface markers to specific cellular functions // Hum. Immunol. 2002. Vol. 63. N 12. P. 1133–1148.
13. Erskine C. L., Krco C., Hedin K. E., Borson N. D. et al. MHC class II epitope nesting modulates dendritic cell function and improves generation of antigen-specific CD4 helper T cells // J. Immunol. 2011. Vol. 187. N 1. P. 316–324.
14. Falck-Hansen M., Kassiteridi C., Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14. N 7. P. 14008–14023.
15. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // Annu. Rev. Immunol. 2009. Vol. 27. P. 165–197.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более глубокое понимание иммуновоспалительных процессов при атеросклерозе позволяет разрабатывать новые методики лечения данного заболевания, в частности, ведутся исследования, направленные на создание специфических вакцин и иммуноглобулинов, подавляющих Т-клеточный иммунный ответ. Однако, несмотря на определенные успехи, для полноценного внедрения подобных методик в клиническую практику требуются более значительные знания о сложных патогенетических механизмах атерогенеза.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о важной роли дендритных клеток в патогенезе атеросклероза. Дальнейшее изучение вопроса может стать ключом к открытию новых подходов к лечению данного заболевания.

16. Ge J., Yan H., Li S., Nie W. et al. Changes in proteomics profile during maturation of marrow-derived dendritic cells treated with oxidized low-density lipoprotein // Proteomics. 2011. Vol. 11. N 10. P. 1893–1902.
17. George J., Afek A., Gilburd B., Blank M. et al. Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with  $\beta_2$ -glycoprotein I // Circulation. 1998. Vol. 98. N 11. P. 1108–1115.
18. Han J., Hajjar D. P., Tauras J. M., Nicholson A. C. Cellular cholesterol regulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36 // J. Lipid Res. 1999. Vol. 40. N 5. P. 830–838.
19. Heufler C., Koch F., Stanzl U., Topar G. et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells // Eur. J. Immunol. 1996. Vol. 26. N 3. P. 659–668.
20. Hjerpe C. Immunomodulation and its effector mechanisms in atherosclerosis // PhD thesis. Stockholm: Karolinska Institutet, 2007. 77 p.
21. Inaba K., Inaba M., Naito M., Steinman R. M. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus calmette-guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens in vivo // J. Exp. Med. 1993. Vol. 178. N 2. P. 479–488.
22. Jarossay D., Napolitani G., Colonna M., Sallusto F. et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells // Eur. J. Immunol. 2001. Vol. 31. N 11. P. 3388–3393.
23. Kadowaki N., Ho S., Antonenko S., Malefyt R. W. et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens // J. Exp. Med. 2001. Vol. 194. N 6. P. 863–869.
24. Kaski J. C., Zouridakis E. G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events // Eur. Heart J. 2001. Vol. 3. N 1. P. 10–15.
25. Koltsova E. K., Garcia Z., Chodaczek G., Landau M. et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122. N 9. P. 3114–3126.
26. Konstantinov I. E., Mejevoi N., Anichkov N. M. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis // Tex. Heart Inst. J. 2006. Vol. 33. N 4. P. 417–423.
27. Krishnaswamy J. K., Chu T., Eisenbarth S. C. Beyond pattern recognition: NOD-like receptors in dendritic cells // Trends Immunol. 2013. Vol. 34. N 5. P. 224–233.
28. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Aster J. Pathologic basis of disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. P. 30–40.
29. Larimore K., Liang L., Bakkour S., Sha W. C. B7h-expressing dendritic cells and plasma B cells mediate distinct outcomes of ICOS costimulation in T cell-dependent antibody responses // BMC Immunol. 2012. Vol. 13. Art. 29.
30. Lundberg K., Rydnert F., Greiff L., Lindstedt M. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles // Immunology. 2014. Vol. 142. N 2. P. 279–288.

31. Mach F., Schönbeck U., Sukhova G. K., Atkinson E. et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling // *Nature*. 1998. Vol. 9. N 394 (6689). P. 200–203.
32. Mbongue J., Nicholas D., Firek A., Langridge W. The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity // *J. Immunol. Res.* 2014. Vol. 2014. Art. 857143.
33. Millonig G., Niederegger H., Rabl W., Hochleitner B. W. et al. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. N 4. P. 503–508.
34. Moret F. M., Hack C. E., van der Wurff-Jacobs K. M., de Jager W. et al. Intra-articular CD1c-expressing myeloid dendritic cells from rheumatoid arthritis patients express a unique set of T cell-attracting chemokines and spontaneously induce Th1, Th17 and Th2 cell activity // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. N 5. P. 155.
35. Nakano H., Lin K. L., Yanagita M. Blood-derived inflammatory dendritic cells in lymph nodes stimulate acute TH1 immune responses // *Nat. Immunol.* 2009. Vol. 10. N 4. P. 394–402.
36. Ranjit S., Dazhu L., Qiutang Z., Yibo F. et al. Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina // *Int. J. Cardiol.* 2004. Vol. 97. N 3. P. 551–555.
37. Sallusto F., Lenig D., Mackay C. R. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes // *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 187. N 6. P. 875–883.
38. Shi H., Ge J., Fang W., Yao K. et al. Peripheral-blood dendritic cells in men with coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. N 4. P. 593–597.
39. Shigematsu H., Reizis B., Iwasaki H., Mizuno S. et al. Plasmacytoid dendritic cells activate lymphoid-specific genetic programs irrespective of their cellular origin // *Immunity*. 2004. Vol. 21. N 1. P. 43–53.
40. Shortman K., Liu Y. J. Mouse and human dendritic cell subtypes // *Nat. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 2. N 3. P. 151–161.
41. Sirisinha S. Insight into the mechanisms regulating immune homeostasis in health and disease // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 29. N 1. P. 1–14.
42. Steinman R. M., Cohn Z. A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution // *J. Exp. Med.* 1973. Vol. 137. N 5. P. 1142–1162.
43. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. N 2. P. 515–581.
44. Tew J. G., El Shikh M. E., El Sayed R. M., Shenkein H. A. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation // *J. Dent. Res.* 2012. Vol. 91. N 1. P. 8–16.
45. Vendetti S., Chai J. G., Dyson J., Simpson E. et al. Anergic T cells inhibit the antigen-presenting function of dendritic cells // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. N 3. P. 1175–1181.
46. Weber C., Meiler S., Döring Y., Koch M. et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. N 7. P. 2898–2910.
47. Yamane H., Paul W. E. Early signaling events that underlie fate decisions of naive CD4<sup>+</sup> T cells towards distinct T-helper cell subsets // *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 252. N 1. P. 12–23.
48. Yilmaz A., Lochno M., Traeg F., Cicha I. et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 176. N 1. P. 101–110.
49. Yilmaz A., Weber J., Cicha I., Stumpf C. et al. Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. N 1. P. 70–80.
50. Zhu J., Yamane H., Paul W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations // *Annu. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 28. P. 445–489. 

Библиографическая ссылка:

Карпов А. М., Рвачева А. В., Шогенова М. Х., Жетишева Р. А. и др. Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология*. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 4–8.



# Антикоагулянтная терапия: точка зрения гастроэнтеролога

А. А. Машарова

Городская клиническая больница имени С. И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель обзора:** осветить проблему применения антикоагулянтов у коморбидных больных, оценить желудочно-кишечную переносимость оральных антикоагулянтных препаратов и определить наиболее рациональную гастропротективную терапию.

**Основные положения.** В статье рассматриваются особенности ведения коморбидных пациентов, принимающих антикоагулянты, и лекарственное взаимодействие антикоагулянтов с препаратами, используемыми при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также желудочно-кишечная переносимость антикоагулянтов, перипроцедуральное ведение гастроэнтерологических больных, тактика при кровотечениях на фоне приема антикоагулянтных препаратов, их связь с приемом пищи и влиянием диеты. Обсуждаются и вопросы применения данных лекарственных средств при гипокоагуляции, связанной с заболеваниями печени.

**Заключение.** Прием новых оральных антикоагулянтов (НОАК) ассоциируется с меньшей частотой геморрагических осложнений по сравнению с терапией варфарином. Не рекомендуется применение НОАК при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. У коморбидных больных при необходимости применения НОАК с целью гастропротекции предпочтение следует отдавать ингибиторам протонной помпы с наименьшим лекарственным взаимодействием.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, коморбидный больной, желудочно-кишечная переносимость, гастропротекция.

## Anticoagulation Therapy: Gastroenterologists' Opinion

A. A. Masharova

S. I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare

**Objectives of the Review:** To take a look at the use of anticoagulants in patients with comorbid disorders, to assess gastrointestinal (GI) tolerability of oral anticoagulants, and to identify the best therapeutic options for gastroprotection.

**Key Points:** The authors describe specific approaches to following up patients who have comorbid disorders and are taking anticoagulants. They also provide insight into drug interactions between anticoagulants and drugs that are used to treat GI diseases; and GI tolerability of anticoagulants. In addition, they provide information about periprocedural-management plans for patients with GI conditions, treatment strategies for bleeding in patients receiving anticoagulants, and the effects of food and diet. This paper also includes guidance on using anticoagulants in patients who have hypocoagulation caused by liver disorders.

**Conclusion:** Compared to warfarin, new oral anticoagulants (NOA) are associated with a lower rate of hemorrhagic events. New oral anticoagulants should not be used in patients with liver diseases that are associated with coagulation disorders and clinically significant risk of bleeding. When NOA need to be used in patients with comorbid disorders, proton-pump inhibitors, with minimal potential for drug-drug interactions, should be used to provide gastroprotection.

**Keywords:** anticoagulants, patients with comorbidity, gastrointestinal tolerability, gastroprotection.

Создание новых оральных антикоагулянтов (НОАК), обладающих весомыми преимуществами перед варфарином и гепаринами, привело к тому, что все больше пациентов, в том числе с сочетанием различных заболеваний (коморбидностью), их получают. В связи с этим необходимо рассматривать антикоагулянтную терапию с мультидисциплинарной точки зрения.

**Цель обзора:** осветить проблему применения антикоагулянтов у коморбидных больных, оценить желудочно-кишечную переносимость оральных антикоагулянтных препаратов и определить наиболее рациональную гастропротективную терапию.

В настоящее время в России зарегистрированы три НОАК: дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан. Их объединяет отсутствие необходимости в подборе дозы, мониторинге параметров коагулограммы, соблюдении диеты. Они обладают минимальным спектром лекарственных взаимодействий, дозирование не зависит от пола, возраста, этнической принадлежности, веса пациента. Все эти НОАК в клинических исследованиях либо были так же эффективны, как препараты сравнения (антагонисты витамина К и эноксапарин), либо превосходили их в предотвращении тромбоземболических событий. Применение НОАК способствовало снижению риска тяжелых кровотечений, особенно таких как внутричерепное и фатальное. Кроме того, эти

препараты значительно более удобны в использовании, чем антагонисты витамина К. Так, при их применении не требуется постоянный контроль МНО, а при отмене происходит быстрое восстановление нормальной свертываемости крови [4]. Однако вопросы желудочно-кишечной безопасности антикоагулянтов остаются на повестке дня в связи с ростом распространенности клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК).

### КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Проблема ведения коморбидных больных в настоящее время является предметом обсуждения на медицинских форумах различных уровней: от ежедневных утренних врачебных конференций до всемирных научных площадок. Причина этого — рост смертности от ЖКК. Среди людей старше 65 лет 10–20% регулярно принимают НПВП. По данным Комитета по контролю за лекарственными препаратами США, НПВП-гастропатия — эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной слизистой — ежегодно становится причиной 100–200 тыс. госпитализаций и 10–20 тыс. смертельных исходов [3].

Очевидно, что рост распространенности фатальных ЖКК, связанных с приемом НПВП, антикоагулянтов и их сочета-

Машарова Антонина Александровна — д. м. н., профессор, врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, заведующая отделением оказания платных медицинских услуг ГБУЗ «ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ». 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21. E-mail: a.masharova@gmail.com

ний, неслучаен: отмечается увеличение количества пожилых коморбидных пациентов. В исследовании Л. Б. Лазебника и В. Н. Дроздова, проведенном более 10 лет назад, при обследовании 564 пациентов с заболеваниями ЖКТ в возрасте от 60 до 85 лет только остеоартроз диагностировали у 55,5% больных с хроническим холециститом, у 39% — с хроническим гастритом, у 25% — с хроническим панкреатитом, немного реже — при наличии язвенной болезни и цирроза печени (16,6% и 12,6% соответственно), а количество болезней на одного человека составило 5,1–5,8 [5].

По данным А. Л. Вёрткина и А. В. Наумова (2007), выполнивших анализ 3239 протоколов аутопсий умерших в крупном многопрофильном стационаре, причинами смерти у 48,4% были острые и хронические сердечно-сосудистые заболевания. При этом частота фибрилляции предсердий (ФП) у этих пациентов составила 27,0% (n = 423). Таким образом, каждый третий сосудистый больной страдал ФП. Дальнейший анализ показал, что в 66% (n = 279) случаев ФП была у женщин; ФП сопутствовали ожирение (n = 63; 14,9%), сахарный диабет 2 типа (n = 118; 27,9%), ХОБЛ (n = 207; 49,0%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (n = 72; 17,0%), АГ (n = 351; 83,0%), желчнокаменная болезнь (n = 97; 22,9%). Приведенные цифры свидетельствуют, что пациенты с ФП коморбидны, причем общее число заболеваний более четырех [2].

Это значит, что такой больной — с наличием язвенного кровотечения в анамнезе, с ФП и риском тромбозомболических осложнений, с болью в суставах, гипертонической болезнью и ожирением — не редкость в практике гастроэнтеролога. Для врача очень важно верно определить баланс между эффективностью и безопасностью применяемых препаратов.

Крайне актуальным сегодня является вопрос о рациональной антикоагулянтной терапии. О важности тщательно собранного лекарственного анамнеза у всех пациентов, и особенно у коморбидных больных, не устают напоминать профессор А. Л. Вёрткин. Его настойчивость ставится понятной, когда докладывают о летальных исходах вследствие ЖКК у больных трудоспособного возраста. Приведем один из таких примеров.

*Пациент Р.*, 56 лет, был госпитализирован в стационар с диагнозом «Массивное ЖКК. Острая постгеморрагическая анемия». При поступлении больной предъявлял жалобы на многократный черный стул, одышку, слабость. Из анамнеза известно, что 2 года назад он перенес инфаркт миокарда, после чего постоянно принимал ацетилсалициловую кислоту (АСК), метопролол. Год назад стал ощущать перебои в работе сердца. Больному поставили диагноз ФП, в связи с чем был назначен варфарин в дозе 7,5 мг (3 таблетки), о подборе дозы информации нет.

Последнее значение МНО (6 месяцев назад) — 3,3. Диету не соблюдал. Со слов жены, периодически злоупотреблял алкоголем. Последнюю неделю много работал, из-за чего плохо питался. Два дня назад почувствовал слабость, появились одышка, головокружение, затем пациент отметил жидкий черный стул, который связывал с употреблением большого количества кофе. Слабость нарастала, и больной был госпитализирован по «О3».

При первичном осмотре: состояние тяжелое, кожа бледная, пастозность голеней. В легких хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, неритмичные. ЧСС — 120 уд/мин, АД — 90/55 мм рт. ст., ЧДД — 22 в минуту. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и по ходу тол-

стой кишки. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. При ректальном исследовании — мелена.

В анализах крови: анемия (гемоглобин — 61 г/л, гематокрит — 24, эритроциты —  $2,7 \times 10^{12}/л$ ), МНО — 12,7.

При ЭГДС обнаружилось, что желудок заполнен большим количеством крови. После отмывания ледяной водой выявлен острый эрозивный пангастрит, сохранялось капиллярное кровотечение (слизистая оболочка «плачет» кровью).

Была начата инфузионная терапия с введением эритроцитарной массы, плазмозамещающих растворов, менадиона натрия бисульфита, ИПП.

Несмотря на проводившуюся терапию, состояние пациента быстро ухудшалось. Его готовили к гастрэктомии. Сохранялись гипотензия, признаки продолжающегося кровотечения, на фоне которых пациент скончался.

На секции — массивное ЖКК из эрозий желудка и практически всей поверхности тонкой кишки, признаки постгеморрагической анемии.

Такие случаи, может быть, не столь трагичные, есть в практике многих врачей.

Предоставляют ли НОАК какие-либо преимущества в уменьшении риска ЖКК? Ответ неоднозначен. Так, в метаанализе D. Capodanno и соавт. (2013) при безусловно более высокой эффективности НОАК по сравнению с варфарином параметры их безопасности выглядят неоднородно: отмечается статистически значимое снижение риска геморрагического инсульта и внутричерепного кровотечения при некотором увеличении частоты ЖКК. Последний параметр характеризуется высокой гетерогенностью в анализируемых исследованиях, что требует дополнительной индивидуальной оценки каждого препарата. Интересно, что, несмотря на неоднозначные результаты по безопасности, авторы указывают на НОАК как на препараты первой линии при выборе антикоагулянтного лечения у пациентов с ФП [8].

Другой метаанализ (L. Loffredo и соавт., 2015), в который был также включен эдоксабан<sup>1</sup>, показал, что по сравнению с варфарином суммарно НОАК статистически значимо увеличивают риск ЖКК (ОР = 1,23; 95%-й ДИ: 1,03–1,46; p = 0,01). Риск ЖКК повышали ривароксабан (ОР = 1,46; 95%-й ДИ: 1,2–1,8; p < 0,001), высокие дозы эдоксабана (ОР = 1,22; 95%-й ДИ: 1,01–1,47; p = 0,038) и дабигатрана этексилата (ОР = 1,50; 95%-й ДИ: 1,20–1,88; p < 0,001). Не влияли на риск ЖКК эдоксабан и дабигатрана этексилат в низких дозах (что в некоторой степени снизило их эффективность). Аликсабан оказался единственным препаратом, для полной дозы которого не зафиксировано увеличение риска подобного кровотечения (ОР = 0,89; 95%-й ДИ: 0,70–1,15; p = 0,37), при превосходящей эффективности в профилактике инсульта [14]. Аналогичные результаты получены при изучении его применения по другим показаниям (лечение острой венозной тромбоземболии, первичная и вторичная профилактика в ортопедии) [11].

Оценивая увеличение частоты кровотечения из ЖКТ при применении антикоагулянта, необходимо прежде всего учитывать локализацию кровотечения и его объем. Невозможно сопоставлять незначительные, или «минорные», кровотечения из десен (которые также являются кровотечениями из пищеварительного тракта!) и массивные, приводящие к необходимости хирургического вмешательства. Слишком разную клиническую значимость они имеют. С другой стороны, необходимо принимать во внимание дополнительные факторы, такие как язвенный анамнез и сопутствующая терапия АСК.

<sup>1</sup> Эдоксабан в России пока не зарегистрирован. Международные клинические исследования этого НОАК проводились с участием РФ. — Примеч. авт.

Эффекты варфарина в условиях клинического исследования и в реальной жизни достаточно сильно различаются. Приведенный клинический случай демонстрирует, что отсутствие должного контроля со стороны врача и настороженности пациента в отношении кровотечения применение АСК, несоблюдение режима приема лекарств приводят к серьезным последствиям и даже к смерти. Такое вряд ли произошло бы при клиническом исследовании. Набирающее популярность изучение реальной практики позволит оценить истинный риск ЖКК при применении варфарина и НОАК.

### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНАЯ ПЕРЕНOSИМОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В целом частота желудочно-кишечной диспепсии при приеме НОАК составляет 1/100 случаев и более. Этот показатель необходимо рассматривать прежде всего как фактор, влияющий на приверженность пациента предписанной терапии. По данным исследования RE-LY, лечение дабигатрана этексилатом пациенты прекращали статистически значимо чаще, чем терапию варфарином, из-за диспепсии (110 мг дабигатрана этексилата — 2,2%, 150 мг дабигатрана этексилата — 2,1%; варфарин — 0,6%). Основная причина этого побочного эффекта дабигатрана этексилата — наличие винной кислоты в лекарственной форме, которая введена туда для улучшения всасывания. В литературе также имеются клинические примеры возникновения эрозивных поражений ЖКТ на фоне приема дабигатрана этексилата [16]. Ни аликсабан, ни ривароксабан таким эффектом не обладают [9, 10, 15].

Итак, как помочь пациенту с язвенной болезнью в анамнезе (в период ее обострения НОАК противопоказаны) избежать нежелательных явлений со стороны ЖКТ при необходимости приема оральных антикоагулянтов? Прежде всего, надо знать современные возможности гастропротекции и иметь представление о вероятных лекарственных взаимодействиях у коморбидных больных.

ИПП и антациды являются наиболее часто используемыми препаратами у подобных пациентов. Исследования I фазы НОАК показали минимальное влияние на биодоступность и другие параметры фармакокинетики при использовании ИПП [11]. Антациды не влияют на кинетику ингибиторов Ха-фактора, однако у дабигатрана этексилата, для всасывания которого требуется кислая среда, возможна вариабельность биодоступности. Современные же ИПП, вероятно, могут уменьшить риск диспепсии и кровотечений. Запланированные исследования дадут ответ на этот вопрос в будущем.

ИПП обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств, которые применяются в лечении кислотозависимых заболеваний желудка. Эти препараты дозозависимо подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты клетками слизистой оболочки желудка за счет блокирования  $H^+/K^+$ -АТФазы — протонной помпы париетальной клетки [12]. ИПП широко используются для профилактики стрессовых и НПВП-индуцированных язв [13, 17]. На сегодняшний день в клинической практике как в России, так и за рубежом используются несколько ИПП — омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол, декслансопразол.

Можно заключить, что у коморбидных больных при необходимости применения НОАК с целью гастропротекции предпочтение следует отдавать ИПП с наименьшим лекарственным взаимодействием (пантопразолу) и современным ИПП с модифицированным высвобождением (декслансопразолу с технологией двойного высвобождения, обеспечивающему

гастропротективный уровень pH желудочного сока в течение более длительного времени по сравнению с традиционной формой лансопразола) [1].

### ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

При тяжелых заболеваниях печени (гепатите, циррозе) в первую очередь происходит уменьшение синтеза факторов свертывания крови, что является важнейшей причиной геморрагического синдрома. Вначале снижается синтез фактора VII, затем II, IX, X, при тяжелой печеночноклеточной недостаточности также уменьшается синтез факторов I, V и XIII. Кроме того, возможно повышенное потребление факторов свертывания. Выделение из поврежденных клеток печени в кровь тромбопластических веществ ведет к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови с фибринолизом и образованием тромбоцитарных тромбов. Эти процессы требуют повышенного количества I, II, V, VII, IX–XI факторов свертывания, в результате чего развивается коагулопатия потребления. Для дифференцировки первично нарушенного синтеза факторов свертывания и коагулопатии потребления существенное значение имеет повторное исследование коагулограммы: быстрое падение уровней факторов свертывания свидетельствует о коагулопатии потребления [6].

Уменьшение количества тромбоцитов также играет важную роль в развитии геморрагического диатеза при заболеваниях печени; наиболее частыми причинами тромбоцитопении являются гиперспленизм и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, иногда снижается тромбопластическая активность.

Ксимелагатран в фиксированной дозе был изначально изучен как средство первичной тромбопрофилактики у ортопедических пациентов, затем, учитывая полученные доказательства эффективности, — в аспекте профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий в клиническом исследовании SPORTIF III (2003). Результаты исследования показали, что частота развития инсульта и системных тромбоэмболий, а также геморрагических осложнений при его применении сходна с таковой при использовании варфарина, это дало возможность считать ксимелагатран весьма перспективным для профилактики тромбоэмболических осложнений [7]. Однако выявленная в последующем гепатотоксичность препарата стала причиной его отзыва с фармацевтического рынка.

У всех НОАК обязательно прицельно изучают влияние на функцию печени. В уже упомянутом метаанализе D. Sarpodanno и соавт. (2013) приводятся данные по печеночной безопасности новых антикоагулянтов [8]. Ни один из них не демонстрирует какого-либо значимого влияния на уровень печеночных ферментов.

Варфарин и ингибиторы Ха-фактора преимущественно метаболизируются в печени. Нарушение ее функции может приводить к увеличению их концентрации и повышению риска кровотечений. Дабигатрана этексилат, который в большей степени выводится почками, теоретически мог бы быть более безопасным, однако клинические исследования не показали каких-либо его отличий от других НОАК.

Следующий аспект применения антикоагулянтов — это возможность их использования у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности.

Не рекомендуется применение НОАК при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кро-

Содержание витамина К в некоторых продуктах, мкг/100 г [7]

Продукты	Содержание витамина К
Зеленый чай, листья	964
Салат-латук, зеленые листья	850
Мангольд, листья сырые	830
Кочанная капуста, сырая	487
Брюссельская капуста	434
Шпинат, листья сырые	383
Шпинат, листья свежие/замороженные, сваренные	360
Брюссельская капуста, свежая, замороженная	289
Цикорий сырой	231
Салат красностигматный	210
Соевое масло	193
Брокколи свежая/замороженная, сваренная	192
Зеленый лук	190
Фасоль	140
Черный чай, листья	42

вотечений, например больным с циррозом печени класса С по Чайлду — Пью. При более легких формах цирроза (классов А и В), при сохраненной синтетической функции антикоагулянт может быть назначен. При гипокоагуляции на фоне заболевания печени применение антикоагулянта, особенно с длительным периодом полувыведения (таким как у варфарина), способно привести к фатальному кровотечению. Больные циррозом печени с тяжелой гепатоцеллюлярной недостаточностью — самая сложная группа с неблагоприятным прогнозом, требующая интенсивного мониторинга показателей гемостаза.

При особых ситуациях у таких пациентов, например при тромбозе центрального катетера, возможно применение гепаринов парентерально.

### СВЯЗЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С ПРИЕМОМ ПИЩИ И ДИЕТЫ

Среди множества факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарств, существенное место занимает пища. Взаимодействие препарата с различными продуктами иногда влияет не только на развитие фармакологического эффекта, но и на возникновение нежелательных лекарственных реакций. Сочетание лекарств с пищевыми продуктами может повысить их эффективность или же оказаться опасным или бесполезным. Имеет значение не только правильное назначение препаратов по отношению к приему пищи, но и ее качественный состав — необходим учет особенностей воздействия тех или иных продуктов на функциональное состояние органов пищеварения, от которого в значительной мере зависит выраженность действия лекарств.

При взаимодействии препаратов, их метаболитов и пищи в организме происходят сложные процессы, однако они подчиняются общим закономерностям.

Проблема взаимодействия лекарственных средств и пищи имеет несколько аспектов:

- влияние компонентов пищи на терапевтическую эффективность лекарств;
- влияние компонентов пищи на их токсичность;
- влияние препаратов на физиологические процессы пищеварения и на состояние ЖКТ.

Можно выделить несколько этапов взаимодействия лекарственных средств и пищи: всасывание, распределение и выведение из организма. Наиболее часто взаимодействие возникает на этапе всасывания. Всасывание лекарства начинается уже в ротовой полости, но в основном происходит в кишечнике. На абсорбцию в кишечнике большое влияние оказывает скорость опорожнения желудка. В зависимости от состава пища оказывает различное действие на перистальтику желудка.

Жиры, особенно содержащие высшие жирные кислоты, уменьшают выделение желудочного сока и замедляют перистальтику желудка. В ЖКТ жирная пища вызывает перераспределение липофильных и гидрофильных лекарственных препаратов между просветом кишечника и химусом, что изменяет скорость и степень их абсорбции. Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно снижается эффективность антигельминтных препаратов, нитрофуранов, фенилсалицилата, сульфаниламидов, диданозина, индинавира, зидовудина. В то же время обогащенную жирами пищу следует рекомендовать в тех случаях, когда требуется повысить всасывание жирорастворимых лекарств — антикоагулянтов, витаминов А, D, E, метронидазола, транквилизаторов-бензодиазепинов, гризеофульвина, итраконазола. Углеводы также замедляют опорожнение желудка, в результате чего может нарушаться всасывание сульфаниламидов, цефалоспоринов и макролидов [7].

Что касается взаимодействия антикоагулянтов и пищи, то эта проблема в большей степени относится к антагонисту витамина К варфарину. Витамин К — витамин естественного происхождения, содержащийся в основном в зеленых листовых овощах (шпинате, брокколи, латуке) и попадающий в организм с пищей. Кроме того, витамин К синтезируется бактериями в кишечнике. Суточная потребность в нем — 0,03–1,5 мкг/кг/сут (до 105 мкг/сут).

Пациенты, принимающие варфарин, должны соблюдать строгую диету, поскольку, как видно из таблицы, витамин К в большом количестве содержится в определенных продуктах питания и несложно пополнить его запасы в организме, что может привести к недостаточной эффективности препарата.

Для НОАК заявлено минимальное взаимодействие с продуктами питания. Однако может иметь значение прием НОАК с пищей или натошак. Прием пищи не влияет на абсорбцию дабигатрана этексилата, таким образом, данный препарат можно применять независимо от него. Поскольку прием пищи может влиять на абсорбцию и биодоступность ривароксабана (увеличение на 39% площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени [11]), ривароксабан следует принимать с пищей, что обеспечивает практически полную абсорбцию и почти 100%-ю биодоступность. Но это может вызывать трудности у пациента и снижать комплаенс из-за дополнительных условий лечения. Значимого взаимодействия аписабана с пищей не отмечено, поэтому его возможно применять независимо от приема пищи, что дает ему преимущества благодаря простой схеме применения.

### ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Как показали клинические исследования НОАК, большинству пациентов требовалась приостановка приема препарата в связи с различными манипуляциями или оперативными вмешательствами [9–11, 15].

Согласно рекомендациям European Heart Rhythm Association (EHRA, 2013), хирургические вмешательства классифицируют по степени риска кровотечения [11].

- Низкий риск: эндоскопия с биопсией; биопсия простаты, пузырная биопсия; электрофизиологическое исследование, радиочастотная абляция; ангиография, чрескожное коронарное вмешательство; имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора; холецистэктомия, гистерэктомия; операция пластики грыж, малая пластическая хирургия; малая ортопедическая хирургия/артроскопия. В первые 48 часов вероятность серьезного кровотечения составляет 0–2%.
- Высокий риск: осложненная абляция; спинальная или эпидуральная анестезия; люмбальная пункция, биопсия печени, почек; абдоминальная хирургия; сосудистая хирургия; трансуретральная резекция простаты; большие ортопедические операции; имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора в сложных случаях. В первые 48 часов вероятность серьезного кровотечения  $\geq 2$ –4%.
- Очень высокий риск: нейрохирургические операции (внутричерепные и на позвоночнике); кардиохирургия (коронарное шунтирование и операции на клапанах).

Таким образом, эндоскопические исследования — ЭГДС, колоноскопию и другие со взятием биопсийного материала — стоит рассматривать как вмешательства с низким риском кровотечения. Они требуют прекращения приема антикоагулянта в соответствии с рекомендациями EHRA. При определении сроков отмены необходимо принимать во внимание почечную функцию. Аликсабан и ривароксабан следует отменить за 24 часа до процедуры при клиренсе креатинина выше 30 мл/мин и за 36 часов при 15–30 мл/мин. Учитывая преимущественно почечную экскрецию дабига-

трана этексилата, у здоровых пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 80$  мл/мин препарат отменяют как минимум за 24 часа, при клиренсе креатинина 50–80 мл/мин — за 36 часов и более, 30–50 мл/мин — за 48 часов и более. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин дабигатрана этексилат противопоказан.

Возобновить прием НОАК возможно через 6–8 часов при условии достигнутого гемостаза.

Так как опыт перипроцедурального применения НОАК ограничен, а рекомендации основаны в большей степени на некотором допущении, необходимо соблюдать принцип разумности: индивидуально оценивать риск кровотечения и тромбоэмболических событий, в том числе на основании известных шкал расчета их рисков HAS-BLED и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа фатальных желудочно-кишечных кровотечений связан не только с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов, но и с увеличением количества коморбидных сосудистых больных пожилого возраста. Прием новых оральных антикоагулянтов (НОАК) ассоциируется с меньшей частотой геморрагических осложнений по сравнению с варфарином, при этом только аликсабан среди всех НОАК не увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений. Не рекомендуется применение НОАК при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. У коморбидных больных при необходимости применения НОАК с целью гастропротекции предпочтение следует отдавать ингибиторам протонной помпы с наименьшим лекарственным взаимодействием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бордин Д. С. Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Лечащий врач*. 2015. № 2. С. 47–51.
2. Вёрткин А. Л., Наумов А. В. Деформирующий остеоартроз: стратегия ведения пациентов при соматической патологии // *Рус. мед. журн.* 2007. Т. 15. № 4. С. 319–328.
3. Вовк Е. И., Фролова Ю. В., Вёрткин А. Л. Острые кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта у кардиологических больных // *Лечащий врач*. 2007. № 7. С. 70–72.
4. Дьяков И. Н. Новые оральные антикоагулянты — место на отечественном фармацевтическом рынке // *Ремедиум*. 2014. № 11. С. 42–43.
5. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003. 208 с.
6. Подымова С. Д. Механизмы нарушений системы гемостаза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // *Терапевт. арх.* 1990. Т. 62. № 2. С. 72–76.
7. Щечкина Е. Г., Дрогозов С. М. Взаимодействие лекарств и пищи // *Провизор*. 2008. № 19. С. 34–38.
8. Capodanno D., Capranzano P., Giacchi G., Calvi V. et al. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 167. N 4. P. 1237–1241.
9. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. N 12. P. 1139–1151.

10. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. N 11. P. 981–992.
11. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M. et al. 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.
12. Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences // *Clin. Ther.* 2000. Vol. 22. N 3. P. 266–280.
13. Lanza F. L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology // *Am. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 93. N 11. P. 2037–2046.
14. Loffredo L., Perri L., Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: a meta-analysis of interventional trials // *Dig. Liver Dis.* 2015. Vol. 47. N 5. P. 429–431.
15. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. N 10. P. 883–891.
16. Scheppach W., Meesmann M. Exfoliative esophagitis while taking dabigatran // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015. Vol. 140. N 7. P. 515–518.
17. Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage // *Int. J. Clin. Pract.* 2005. Vol. 59. N 10. P. 1210–1217. ■

Библиографическая ссылка:

Машарова А. А. Антикоагулянтная терапия: точка зрения гастроэнтеролога // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология*. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 9–13.

# Тромбоэмболия легочной артерии: женщины в зоне риска

С. А. Бернс<sup>1,2</sup>, Е. А. Шмидт<sup>2</sup>, О. А. Нагирняк<sup>2</sup>, П. А. Талызин<sup>3</sup>, О. Л. Барбараш<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

<sup>3</sup> Городская клиническая больница имени М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель исследования:** оценка гендерных различий частоты выявления тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), факторов риска ее развития и неблагоприятного госпитального исхода.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 55 пациентов с диагнозом ТЭЛА, которым проводилось стандартное лабораторное и инструментальное обследование.

**Результаты.** Среди пациентов с ТЭЛА преобладали лица женского пола с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. Определено, что, в сравнении с мужчинами, у женщин с ТЭЛА выше индекс массы тела и ниже сатурация кислородом, в анамнезе у них чаще встречаются факторы риска ТЭЛА. У женщин было статистически значимо более выраженное тахипноэ, а также чаще имели место синкопе, позитивный тропонин Т и определялся более высокий, чем у мужчин, уровень D-димера. Значения упрощенного индекса 30-дневной летальности от ТЭЛА Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) у женщин были статистически значимо выше, при этом почти 30% больных женского пола имели прогностически тяжелую ТЭЛА (PESI = 3–4). Тромболитическая терапия чаще проводилась у женщин, в то время как консервативная — у мужчин. Смертельный исход более часто наблюдался у женщин; факторами, влиявшими на летальность, у них были тахипноэ, артериальная систолическая и диастолическая гипотензия, низкая сатурация кислородом. PESI > 2 был выявлен у 50% умерших женщин.

**Заключение.** Неблагоприятный госпитальный исход у пациентов с ТЭЛА статистически значимо связан с артериальной гипотонией при поступлении, дилатацией правого желудочка, тромбозом ствола легочной артерии (ЛА) и повышенным уровнем тропонина Т. Кроме того, пациенты женского пола, даже в отсутствие повышения кардиоспецифических маркеров и без поражения ствола ЛА, должны рассцениваться как клинически тяжелые, у них необходимо активно проводить лечебные мероприятия в наиболее ранние сроки.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, госпитальный прогноз, гендерные различия факторов риска.

## Pulmonary Embolism: Women Are at Risk

S. A. Berns<sup>1,2</sup>, E. A. Shmidt<sup>2</sup>, O. A. Nagirnyak<sup>2</sup>, P. A. Talyzin<sup>3</sup>, O. L. Barbarash<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

<sup>3</sup> M. E. Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare

**Study Objective:** To assess gender difference in the frequency that pulmonary embolism (PE) is detected, risk factors for this disorder and poor in-hospital outcomes.

**Materials and Methods:** The study included 55 patients with PE, who had undergone standard laboratory and instrumental investigations.

**Study Results:** The majority of study participants were women who were obese, had hypertension, type 2 diabetes mellitus or ischemic heart disease. The study showed that, compared to men, women with PE had a higher body mass index (BMI) and lower oxygen saturation. Moreover, they more frequently had risk factors for PE. Compared to men, women had significantly more severe tachypnea and higher levels of D-dimer. Also, women more often had syncope and positive troponin T than men. Women had significantly higher scores of the simplified Pulmonary Embolism Severity Index, which predicts 30-day mortality in patients with PE. In almost 30% of women, PE was severe in terms of prognosis (PESI 3–4). Women more often received intravascular thrombolytic therapy, while men more frequently had non-interventional treatment. Deaths were also more often reported in women. The following factors were shown to influence mortality in women: tachypnea, systolic and diastolic hypotension, and low oxygen saturation. Fifty percent of women who died had PESI > 2.

**Conclusion:** In patients with PE, there was a statistically significant association between poor in-hospital outcomes and the presence of hypotension at admission, right-ventricle dilatation, pulmonary-trunk (PT) thrombosis and elevated troponin T levels. Moreover, even if cardiac-specific markers are not elevated, and PT is not affected, women with PE should be considered, based on a clinical assessment, to be critically ill. In this patient population, active treatment should be administered at the earliest stages.

**Keywords:** pulmonary embolism, in-hospital prognosis, gender differences in risk factors.

В последние годы отмечается рост частоты развития ТЭЛА, что связано с распространенностью тромботического поражения вен вследствие общего старения населения, с увеличением встречаемости онкологических заболеваний, все более частым возникновением наследственных и приобретенных нарушений системы гемостаза, неконтролируемым прие-

мом гормональных средств и ростом травматизма. Несмотря на значительные успехи современной медицины, диагностика и лечение ТЭЛА остаются одними из самых трудных проблем [1]. Это обусловлено вариабельностью клинической симптоматики заболевания, что затрудняет его своевременную диагностику и лечение, и высокой летальностью, которая составляет 7–50%.

**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 кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «НИИ КПССЗ». 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: svberns@yandex.ru

**Нагирняк Ольга Алексеевна** — аспирант ФГБНУ «НИИ КПССЗ». 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Талызин Павел Андреевич** — заведующий отделением реанимации ГБУЗ «ГКБ им. М. Е. Жадкевича ДЗМ». 121374, г. Москва, Можайское ш., д. 14. E-mail: doctor.ru@rusmg.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: doctor.ru@rusmg.ru

По данным Фрамингемского исследования, на долю ТЭЛА приходится 15,6% всей внутригоспитальной летальности, причем у подавляющего большинства пациентов причинами смерти являются заболевания терапевтического профиля [4]. При этом специфические методы диагностики, такие как ангиопульмонография, сцинтиграфия, перфузионно-вентиляционные исследования с изотопами, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и МРТ, доступны далеко не во всех медицинских учреждениях, что является одним из препятствий для своевременной диагностики ТЭЛА [16].

Сведения о частоте ТЭЛА у различных авторов весьма разноречивы [7, 12]. По результатам российской части международного регистра ENDORSE факторы риска венозных тромбозов и ТЭЛА выявлены у 52% хирургических и 40% терапевтических больных, госпитализированных в стационары соответствующего профиля, а при аутопсии частота верифицированной ТЭЛА составила более 14% [4].

По данным того же регистра, мишенью для ТЭЛА в последнее время являются не только женщины детородного возраста, принимающие оральные контрацептивы и имеющие такой фактор риска, как курение, но и пациентки в постменопаузе. Приведенные факты определяют необходимость анализа существующих в реальной клинической практике подходов к ведению пациентов с ТЭЛА с учетом обновленных рекомендаций по диагностике и лечению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) [19].

**Цель настоящего исследования** — оценка гендерных различий частоты выявления ТЭЛА, факторов риска ее развития и неблагоприятного госпитального исхода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января 2013 г. по февраль 2014 г. в Кемеровский кардиологический диспансер были госпитализированы 55 пациентов с диагнозом ТЭЛА, что составило 1,03% от 5332 больных с патологией системы кровообращения, поступивших в учреждение в этот период. Из них 28 (50,9%) больным диагнозом ТЭЛА был установлен на этапе приезда скорой медицинской помощи, 23 (41,8%) — в стационаре. Трех (5,5%) пациентам, обратившимся за медицинской помощью самостоятельно, диагноз ТЭЛА установили в приемном покое, одному (1,8%) — в стационаре через 3 суток после поступления в неврологическое отделение с ишемическим инсультом. В отделения неотложной кардиологии были госпитализированы 94,5% больных, двум (3,6%) проводилось лечение в инфарктном отделении с предварительным диагнозом инфаркта миокарда, который впоследствии был исключен.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторное обследование, в том числе измерение уровней D-димера и тропонина Т в периферической крови, а также сделаны ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, МСКТ легких, цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Определялся оригинальный и упрощенный прогностический индекс 30-дневной летальности от ТЭЛА — Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) [19].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0. Для исследования зависимостей между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна — Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления ТЭЛА составила 1,03% от всего количества пациентов с патологией системы кровообращения, поступивших в учреждение в течение одного года. Около 50% больных были госпитализированы в первые 24 часа от момента появления симптоматики, при этом у 13 (23,6%) пациентов ТЭЛА развилась первично, а у 12 (21,9%) был ее рецидив.

Давность возникновения ТЭЛА от 24 до 48 часов наблюдалась у 5 (9,1%) больных, от 2 до 14 суток — у 13 (23,6%), а более 14 суток — у 10 (18,2%); еще у 2 (3,6%) человек давность развития симптоматики установить не удалось.

В *таблице 1* представлена исходная клиническая характеристика больных ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил  $64,32 \pm 15,14$  года (от 23 до 85 лет), при этом женщины были

Таблица 1

### Исходная клиническая характеристика больных тромбоэмболией легочной артерии (n = 55), n (%)

Показатели	Значения
Женский пол	35 (63,6)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> :	
• менее 24	8 (14,5)
• 24–30	14 (25,5)
• более 30	23 (41,8)
• нет данных	10 (18,2)
Ишемическая болезнь сердца	15 (27,3)
Хроническая почечная недостаточность	4 (7,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1 (1,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе	5 (9,1)
Сахарный диабет 2 типа	11 (20,0)
Артериальная гипертензия	39 (70,9)
Хроническая сердечная недостаточность на госпитальном этапе	9 (16,4)
Порок сердца	2 (3,6)
Проведенная ранее тромболитическая терапия	4 (7,3)
Диагностированный ранее тромбоз нижней полой вены	3 (5,5)
Диагностированный ранее тромбоз глубоких вен	10 (18,2)
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе	26 (47,3)
Онкологические заболевания	12 (21,8)
Рак матки (% от общего числа женщин)	5 из 35 (14,3)
Миома матки на момент поступления или проведенная ранее операция по поводу миомы матки (% от общего числа женщин)	6 из 35 (17,1)
<i>Симптомы</i>	
Одышка	53 (96,4)
Кровохарканье	1 (1,8)
Слабость	47 (85,5)
Головокружение	27 (49,1)
Синкопальное состояние	11 (20,0)
Боль в груди	18 (32,7)

старше мужчин. В исследуемой выборке преобладали лица женского пола — 35 (63,6%). Обращает на себя внимание преобладание лиц с ожирением, у которых ИМТ составил 30 кг/м<sup>2</sup> и более, с наличием АГ, сахарного диабета (СД) 2 типа и ИБС. Такие классические факторы риска, как онкологические заболевания и тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, имели место в 21,8% и 18,2% случаев соответственно. Значительно реже в качестве фактора риска выступал диагностированный ранее тромбоз нижней полой вены — в 3 (5,5%) случаях. У 2 (3,6%) пациентов в анамнезе была хирургическая коррекция порока митрального клапана механическим протезом. Наиболее часто у больных ТЭЛА наблюдались такие симптомы, как одышка (n = 53; 96,4%) и слабость (n = 47; 85,5%). Кровохарканье отмечалось лишь у одного пациента.

Тактика ведения больных ТЭЛА была различной. Так, тромболитическую терапию (ТЛТ) получали 29 (52,7%), консервативную — 23 (41,8%) пациента. Для ТЛТ использовались стрептокиназа (21 случай), альтеплаза (7 случаев) и в одном случае тенектеплаза. В качестве антикоагулянтного лечения в отделении интенсивной терапии проводилась непрерывная инфузия нефракционированного гепарина, в отделении кардиологии применялся низкомолекулярный гепарин

в сочетании с насыщающей дозой антагониста витамина К (АВК) варфарина до достижения целевого значения МНО.

Трем пациентам произведено оперативное вмешательство в виде тромбэктомии из ствола легочной артерии (ЛА) в сроки от 2 до 12 дней от начала развития симптомов.

Среди пациентов смертельный исход наступил у 12 (21,9%) больных, из них 8 (66,7%) получали ТЛТ, а 4 (33,3%) — только консервативную антикоагулянтную терапию (табл. 2). Из 12 умерших пациентов у 6 ТЭЛА развилась первично. Всем им диагноз был установлен в течение первых суток. Больные, подвергшиеся оперативному лечению в виде тромбэктомии из ствола ЛА, имели благоприятный госпитальный исход. В числе тех, кто получал ТЛТ, смертельный исход статистически значимо чаще наступал при поражении ствола ЛА (по результатам МСКТ): среди умерших поражение ствола ЛА имело место в 3 (37,5%) случаях из 8.

Высокая летальность в первые сутки у пациентов, подвергшихся ТЛТ, была обусловлена их крайне тяжелым состоянием: 6 (75,0%) из 8 человек были госпитализированы в состоянии кардиогенного шока с рецидивирующим течением и признаками массивной ТЭЛА. Установлено, что в группе больных с летальным исходом статистически значимо чаще

Таблица 2

Факторы риска тромбоэмболии легочной артерии у больных с различными исходами (n = 55)

Показатели	Благоприятный исход (n = 43)	Летальный исход (n = 12)	P
Возраст, лет (M ± SD)	62,7 ± 16,1	68,1 ± 11,9	0,475
Женский пол, n (%)	26 (60,5)	9 (75,0)	0,283
Онкологические заболевания, n (%)	8 (18,6)	4 (33,3)	0,236
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (32,6)	1 (8,3)	0,091
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (25,6)	0	0,096
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (69,8)	9 (75,0)	0,514
Тромбоз нижней полой вены в анамнезе, n (%)	3 (7,0)	0	0,470
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, n (%)	9 (20,9)	1 (8,3)	0,296
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	1 (2,3)	0	0,781
Частота дыхательных движений в минуту	22 (20; 26)	30 (24; 35)	0,010
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	125 (105; 140)	107 (95; 116)	0,106
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., n (%)	2 (4,7)	4 (33,3)	0,016
Дилатация правого желудочка, n (%)	26 (60,5)	11 (91,7)	0,039
Первичная тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	16 (37,2)	6 (50,0)	0,317
Рецидив тромбоэмболии легочной артерии, n (%)	20 (46,5)	5 (41,7)	0,514
Поражение ствола легочной артерии, n (%)	2 (4,7)	3 из 8 (37,5)*	0,022
Поражение главных ветвей легочной артерии, n (%)	27 (62,8)	7 из 8 (87,5)*	0,172
Повышенный уровень тропонина Т, n (%)	2 (4,7)	4 из 8 (50,0)*	0,025
D-димер, мкг/мл	2,5 (1,4; 3,2)	3,1 (2,5; 5,4)	0,621
Уровень D-димера > 0,5 мкг/мл, n (%)	43 (100,0)	12 (100,0)	—
Тромболитическая терапия, n (%)	21 (48,8)	8 (66,7)	0,223
Тромбэктомия из ствола легочной артерии, n (%)	3 (7,0)	—	—
Индекс PESI, баллы	100 (89; 110)	117 (86; 154)	0,206
Индекс PESI упрощенный, баллы	1 (1; 2)	1 (1; 3)	0,498
Тяжелая тромбоэмболия легочной артерии (упрощенный индекс PESI > 2), n (%)	5 (11,6)	5 (41,7)	0,030

\* Проценты просчитаны от 8 пациентов, потому что из 12 умерших только у 8 успели определить данный показатель.

Примечание. Здесь и в таблицах 3 и 4: PESI — Pulmonary Embolism Severity Index (индекс 30-дневной летальности от ТЭЛА).



наблюдались следующие неблагоприятные прогностические факторы (см. табл. 2): низкий исходный уровень САД (< 90 мм рт. ст.), дилатация правого желудочка (ПЖ), поражение ствола ЛА по результатам МСКТ, повышенный уровень кардиоспецифического белка тропонина Т, высокая ЧДД, а также высокий (более 2) балл по упрощенной шкале PESI.

В отношении остальных клинико-anamnestических факторов риска существенных различий в группах пациентов с разными исходами не выявлено. ИБС установлена в 32,6% случаев у выживших пациентов, в то время как в группе больных с летальным исходом — у одного (8,3%). Следует отметить, что уровень D-димера в крови был повышен

у всех пациентов с ТЭЛА независимо от течения и исходов заболевания.

По сравнению с мужчинами женщины имели более высокий ИМТ ( $p = 0,09$ ) и более низкую сатурацию кислородом ( $p = 0,07$ ) (табл. 3). В анамнезе у них чаще встречались СД 2 типа, ИБС, онкологические заболевания, АГ, ХСН (во всех случаях  $p > 0,05$ ). У женщин было статистически значимо более выраженное тахипноэ ( $p = 0,033$ ), в 2,6 раза чаще отмечалось синкопе, в то же время одышка была характерна для всех пациентов. Позитивный тропонин Т имел место только у женщин (в 14,3% случаев). Для женщин также были характерны более высокие уровни D-димера ( $p = 0,072$ ).

Таблица 3

### Факторы риска и исходы тромбоэмболии легочной артерии у мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n = 20)	Женщины (n = 35)	P
Возраст, лет (M ± SD)	64,5 ± 12,1	66,0 ± 15,4	0,301
Частота дыхательных движений в минуту	20 (18; 24)	24 (20; 29)	0,033
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	115 (110; 135)	113 (97,5; 140)	0,533
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	55 (40; 65)	55,5 (50; 70)	0,312
Дилатация правого желудочка, n (%)	10 (50,0)	27 (77,1)	0,039
Длина ствола легочной артерии, см	3,3 (3,1; 3,6)	3,3 (2,6; 3,8)	0,669
Тропонин Т > 0,1 нг/мл, n (%)	0 (0)	5 (14,3)	–
D-димер, мкг/мл	2,4 (1,25; 3,0)	3,3 (2,2; 4,8)	0,072
Индекс PESI, баллы	97 (76; 107,5)	103 (89; 133)	0,139
Индекс PESI упрощенный, баллы	1 (0; 1)	2 (1; 3)	0,002
Упрощенный индекс PESI > 2, n (%)	1 (5,0)	10 (28,6)	0,042
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, n (%)	5 (25,0)	5 (14,3)	0,261
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	13 (65,0)	26 (74,3)	0,465
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,5 (25,0; 31,0)	30,9 (26,7; 33,9)	0,091
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (25,0)	10 (28,6)	0,516
Сахарный диабет, n (%)	3 (15,0)	8 (22,9)	0,370
Онкологические заболевания, n (%)	3 (15,0)	9 (25,7)	0,334
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	3 (15,0)	6 (17,1)	0,577
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (15,0)	2 (5,7)	0,248
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	2 (10,0)	2 (5,7)	0,462
Одышка, n (%)	20 (100,0)	35 (100,0)	–
Боль в груди, n (%)	8 (40,0)	10 (28,6)	0,384
Синкопе, n (%)	2 (10,0)	9 (25,7)	0,146
Кровохаркание, n (%)	1 (5,0)	0 (0)	–
Признаки тромбоэмболии легочной артерии по МСКТ, n (%)	19 (95,0)	32 (91,4)	0,537
Тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии, n (%)	18 (90,0)	32 (91,4)	0,605
Тромбоэмболия долевых ветвей легочной артерии, n (%)	15 (75,0)	28 (80,0)	0,456
Тромбоэмболия главных ветвей легочной артерии, n (%)	13 (65,0)	21 (60,0)	0,713
Тромбоэмболия ствола легочной артерии, n (%)	3 (15,0)	2 (5,7)	0,248
Инфаркт-пневмония, n (%)	7 (35,0)	10 (28,6)	0,619
Тромбоз нижней полой вены, n (%)	2 (10,0)	1 (2,9)	0,296
Сатурация кислородом, %	91 (88; 95)	84 (75; 92)	0,070
Лечение только антагонистами витамина К, n (%)	9 (45,0)	6 (17,1)	0,025
Тромболитическая терапия, n (%)	7 (35,0)	22 (62,9)	0,046
Тробрэктомия из легочной артерии, n (%)	1 (5,0)	3 (8,6)	0,537
Смерть в стационаре, n (%)	2 (10,0)	10 (28,6)	0,104

Примечание. Здесь и в таблице 4: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томограмма.

Значения упрощенного индекса PESI были статистически значимо выше у женщин ( $p = 0,002$ ), при этом почти 30% женщин имели прогностически тяжелую ТЭЛА (PESI = 3–4, при сравнении с мужчинами  $p = 0,042$ ). ТЛТ чаще проводилась у женщин, то время как консервативная терапия — у мужчин (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Смертельный исход чаще имел место у женщин (28,6% против 10% у мужчин,  $p = 0,104$ ).

В связи с малым количеством смертельных исходов среди мужчин (2 случая) анализ предикторов смерти в данной группе пациентов провести не удалось. В то же время у женщин выявлены следующие факторы, предположительно влияющие на летальность (табл. 4): тахипноэ ( $p = 0,009$ ), артериальная систолическая ( $p = 0,056$ ) и диастолическая гипотензия ( $p = 0,011$ ), низкая сатура-

ция кислородом ( $p = 0,042$ ). PESI > 2 был выявлен у 50% умерших женщин.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди пациентов терапевтического профиля наиболее часто ТЭЛА развивается при инсульте (56%), инфаркте миокарда (22%), острых терапевтических заболеваниях (16%), новообразованиях (15%), а также у лиц преклонного возраста (9%) [5, 12]. В нашем исследовании 21,8% больных ТЭЛА умерли, что составило 7,5% от всех летальных исходов в стационаре. Этот результат находится в диапазоне опубликованных ранее данных относительно летальности вследствие ТЭЛА [1, 4, 7]. Согласно эпидемиологической модели, более 317 000 смертей в шести странах Европейского союза (с общей популяцией 454,4 млн) были связаны с венозным

Таблица 4

**Предикторы летального исхода тромбоэмболии легочной артерии у женщин**

Показатели	Благоприятный исход (n = 25)	Смерть (n = 10)	P
Возраст, лет (M ± SD)	65,0 ± 14,6	70,0 ± 16,3	0,397
Частота дыхательных движений в минуту	22 (20; 26)	30 (24; 35)	0,009
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 (110; 140)	107,5 (95; 116)	0,056
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 (70; 90)	65 (60; 80)	0,011
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	54 (48; 67)	61 (50; 70)	0,313
Дилатация правого желудочка, n (%)	18 (72,0)	10 (100,0)	–
Длина ствола легочной артерии, см	3,4 (2,9; 3,8)	3,2 (2,0; 3,8)	0,729
Тропонин T > 0,1 нг/мл, n (%)	2 (8,0)	3 (30,0)	0,127
D-димер, мкг/мл	3,0 (1,3; 3,6)	3,95 (3,0; 6,0)	0,160
Индекс PESI, баллы	103 (92; 114)	114 (82; 161)	0,170
Индекс PESI упрощенный, баллы	2 (1,0; 2,0)	2 (1,0; 3,0)	0,879
Упрощенный индекс PESI > 2, n (%)	5 (20,0)	5 (50,0)	0,080
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, n (%)	5 (20,0)	0	–
Тромбоз правого предсердия, n (%)	2 (8,0)	2 (20,0)	0,615
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	19 (76,0)	9 (90,0)	0,334
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,3 (26,6; 34,0)	30,9 (26,7; 33,9)	0,669
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9 (36,0)	1 (10,0)	0,129
Сахарный диабет, n (%)	8 (32,0)	0	–
Онкологические заболевания, n (%)	4 (16,0)	4 (40,0)	0,140
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	4 (16,0)	2 (20,0)	0,563
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	1 (4,0)	1 (10,0)	0,495
Одышка, n (%)	25 (100,0)	10 (100,0)	–
Боль в груди, n (%)	7 (28,0)	3 (30,0)	0,605
Синкопе, n (%)	5 (20,0)	1 (10,0)	0,436
Кровохаркание, n (%)	0	0	–
Признаки тромбоэмболии легочной артерии по МСКТ, n (%)	25 (100,0)	7 (70,0)	–
Тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии, n (%)	25 (100,0)	10 (100,0)	–
Тромбоэмболия долевых ветвей легочной артерии, n (%)	20 (80,0)	6 (60,0)	0,210
Тромбоэмболия главных ветвей легочной артерии, n (%)	15 (60,0)	5 (50,0)	0,432
Тромбоэмболия ствола легочной артерии, n (%)	0	2 (20,0)	–
Инфаркт-пневмония, n (%)	7 (28,0)	3 (30,0)	0,605
Тромбоз нижней полой вены, n (%)	1 (4,0)	1 (10,0)	0,495
Сатурация кислородом, %	90 (86; 93)	84 (74; 88)	0,042
Тромболитическая терапия, n (%)	14 (56,0)	7 (70,0)	0,355

тромбоэмболизмом (ВТЭ). Из них в 34% случаев манифестацией была внезапная фатальная ТЭЛА, в 59% случаев смерть наступила от ТЭЛА, которая не была диагностирована при жизни [19].

У обследованных нами больных ТЭЛА встречались одышка и слабость, что соответствует данным, приведенным в рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА (2014), где одышка отмечена в 50% случаев [19], и в российских публикациях [8, 10].

Анализ факторов риска показал, что развитие ТЭЛА чаще наблюдается у лиц женского пола в возрасте 40–60 лет с повышенной массой тела и сопутствующей АГ. В то же время в европейских рекомендациях в качестве мощных факторов риска, наряду с травмами и операциями, указываются декомпенсированная ХСН, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев и ВТЭ в анамнезе [19]. Такой известный фактор риска, как венозный тромбоз, позволяет выделять больных высокого, умеренного и низкого риска развития ТЭЛА [24], однако в нашем исследовании частота выявления ТГВ нижних конечностей составила 18,2%. Не установлена и зависимость между наличием венозного тромбоза и летальным исходом у пациентов с ТЭЛА.

Кроме того, СД 2 типа, ХСН, ИБС и онкологические заболевания нами отмечались относительно нечасто: в 20,0%, 16,4%, 27,3% и 21,8% случаев соответственно. В европейских рекомендациях данные показатели идентифицированы как факторы среднего и низкого риска. Однако нельзя недооценивать наличие СД и онкологической патологии, являющихся важными предикторами рецидивирующего ВТЭ [3, 5, 14].

Лишь 20% пациентов с ТГВ (18,2%) и ТЭЛА (47,3%) в анамнезе принимали антикоагулянты на амбулаторном этапе с адекватным контролем МНО в случае приема варфарина.

Для диагностики ТЭЛА в последнее время часто определяют уровень D-димера в плазме крови. Высокая чувствительность метода (96–99%) позволяет исключить ТЭЛА при нормальном содержании D-димера (< 500 мкг/л) [26]. Но специфичность у него низкая (50%). В связи с тем, что повышенный уровень D-димера неспецифичен для ТЭЛА (он может быть обусловлен и другими причинами: сепсисом, инфарктом миокарда, злокачественными новообразованиями, воспалением, оперативными вмешательствами, некоторыми системными заболеваниями, беременностью и т. д.), положительная диагностическая ценность этого метода невысока (III, C) — при повышении уровня D-димера пациенту требуется дообследование для подтверждения наличия тромба в легочных сосудах.

Тем не менее данный тест позволяет на начальном этапе исключить ТЭЛА без дальнейшего обследования примерно у трети больных, поэтому определение содержания D-димера имеет большое значение для распределения пациентов с подозрением на тромбоэмболию.

У многих больных после перенесенной ТЭЛА уровень D-димера остается повышенным в течение нескольких месяцев, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию [12].

Г. Е. Ройтберг и А. В. Струтынский отмечают, что уровень смертности при нелеченой ТЭЛА достигает 30%, в то время как проведение адекватной антикоагулянтной терапии позволяет снизить эту цифру до 2–8% [11]. Вероятность рецидивов ТЭЛА у нелеченых больных составляет около 50%, половина из них имеет неблагоприятный прогноз. Примерно у трети пациентов, перенесших венозную тромбоэмболию, в течение 10 лет развиваются рецидивы заболевания.

Полагают, что антикоагулянтная профилактика позволяет снизить риск симптомного ТГВ и ТЭЛА у нехирургических больных примерно на 60% [9, 20, 25].

Появление в последние несколько лет препаратов нового механизма действия расширило возможности маневра при лечении ВТЭ [13, 17, 22, 27]. В настоящее время в России зарегистрированы три новых оральных антикоагулянта (НОАК) — дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан.

В ходе настоящего исследования на этапе 2-й фазы антикоагулянтной терапии, продолжавшейся от 7 дней до 3 месяцев, пациентам был назначен АВК (варфарин). Выбор варфарина в качестве средства антикоагулянтной терапии обусловил ряд причин. Так, согласно рекомендациям Американской коллегии врачей — специалистов по заболеваниям грудной клетки (American College of Chest Physicians) [18] и рекомендациям ESC [19] по ведению больных с ВТЭ, при длительной и продленной терапии (3 месяца — неопределенный срок с периодической оценкой пользы/риска) назначают низкомолекулярный гепарин, АВК (МНО = 2,0–3,0), ривароксабан, дабигатрана этексилат.

Широко известны недостатки варфарина, к которым, в частности, относятся значительная вариабельность его эффекта за счет целого ряда факторов и риск возникновения кровотечений. Однако врачей, по-видимому, привлекает возможность достаточно четкого контроля как основного, так и побочного действия варфарина посредством измерения МНО.

Возникают определенные трудности при назначении отдельных НОАК пациентам с почечной недостаточностью. В этой ситуации рекомендуются более тщательное клиническое наблюдение, коррекция дозы дабигатрана этексилата или выбор другого НОАК либо варфарина [23]. Назначение ривароксабана и апиксабана не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции почек (при клиренсе креатинина < 15 мл/мин).

Достаточно много вопросов при применении НОАК возникает и в отношении антидотов. Справедливости ради следует отметить, что в последние два года появились обнадеживающие сведения об антидотах к дабигатрана этексилату [15] и ривароксабану [21].

У пациентов с механическими протезами клапанов сердца препаратом выбора является варфарин, поскольку НОАК к настоящему времени не имеют достаточной доказательной базы для данной категории больных.

Положительный эффект дало хирургическое лечение ТЭЛА — оно способствовало благоприятному течению заболевания на стационарном этапе. Высокая летальность после проведенной ТЛТ была обусловлена ТЭЛА высокого риска с поражением ствола ЛА, а также повреждением миокарда, сопровождавшимся кардиогенным шоком. В нашем исследовании ТЛТ получали пациенты с высоким индексом PESI.

Несмотря на использование современных методов лечения, смертность от ТЭЛА в стационаре остается высокой [6, 12], в связи с чем в последнее время все больше внимания уделяют поиску факторов госпитальной летальности и вторичной профилактике ВТЭ. Так, в Международном кооперативном регистре по эмболии легочной артерии (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) в качестве неблагоприятных прогностических факторов идентифицированы возраст старше 70 лет, САД < 90 мм рт. ст., ЧДД > 20 в минуту, злокачественные новообразования, ХСН и ХОБЛ [19]. В регистре больных ТЭЛА г. Томска зафиксированы дополнительные факторы риска: вынужденная гиподинамия, хроническая венозная

недостаточность и ожирение. Сравнительный анализ совокупности факторов риска и тяжести проявлений ТЭЛА позволили утверждать, что наличие трех факторов риска у пациента может привести к летальному исходу в стационаре [2].

В нашем исследовании прогностическими признаками летального исхода на госпитальном этапе являлись также артериальная гипотония, дисфункция ПЖ, повышенный уровень тропонина Т и поражение ствола ЛА по результатам МСКТ.

Наиболее значимыми неблагоприятными прогностическими факторами по-прежнему считают клинические признаки шока, дисфункцию ПЖ, признаки повреждения миокарда (кардиоспецифические ферменты, ЭКГ-признаки) [19]. При наличии всех трех факторов пациентов относят к группе высокого риска смерти в течение 30 суток после ТЭЛА, они должны быть подвергнуты тромболизису либо эмболэктомии.

Женщины с ожирением при сопутствующей АГ и сочетании трех и более факторов риска, описанных в рекомендациях по ведению больных ТЭЛА, требуют особого внимания и настороженности, особенно при их иммобилизации. Самое пристальное внимание следует уделять также первичной профилактике ВТЭ у лиц с факторами риска и вторичной про-

филактике у пациентов с перенесенной ТЭЛА посредством длительного применения пероральных антикоагулянтов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятный госпитальный исход у пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) статистически значимо связан с артериальной гипотонией при поступлении, дилатацией правого желудочка, тромбозом ствола легочной артерии (ЛА) по результатам мультиспиральной компьютерной томографии и с повышенным уровнем тропонина Т. При наличии этих факторов больной должен быть отнесен к группе высокого риска летального исхода от ТЭЛА и требует строгого соблюдения современных рекомендаций по ведению пациентов с проведением тромболитической терапии либо тромбэктомии из ствола ЛА при отсутствии противопоказаний, а также адекватной антикоагулянтной терапии с соблюдением правил вторичной профилактики. Кроме того, больные женского пола, даже в отсутствие повышения кардиоспецифических маркеров и без поражения ствола ЛА, должны расцениваться как клинически тяжелые, у них необходимо активно проводить лечебные мероприятия в наиболее ранние сроки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. Л. Тромбоз легочной артерии: клинические проявления и диагностика в свете новых рекомендаций Европейского общества кардиологов // Кардиология. 2015. Т. 55. № 4. С. 111–117.
2. Васильева О. Я., Ворожцова И. Н., Крестинин А. В., Карпов Р. С. Тромбоз легочной ветвей легочной артерии по данным регистра стационаров Томска // Клин. мед. 2013. Т. 91. № 3. С. 28–30.
3. Васильева О. Я., Ворожцова И. Н., Крестинин А. В., Карпов Р. С. Тромбоз легочной ветвей легочной артерии у больных сахарным диабетом // Сиб. мед. журн. 2011. Т. 26. № 2–4. С. 75–77.
4. Вёрткин А. Л., Грицанчук А. М. Тромбоз легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат // Архивъ внутренней медицины. 2014. № 1 (15). С. 33–39.
5. Ганцев Ш. Х., Каримов А. И., Озгий И. И., Хуснутдинов Ш. М. и др. Тромбоз легочной артерии: частота, причины и пути профилактики в онкологии // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 4. С. 16–21.
6. Журавков Ю. Л., Королева А. А. Тромбоз легочной артерии: подходы к диагностике и лечению // Экстренная медицина. 2014. № 3 (11). С. 127–145.
7. Колтунов А. Н., Лищук А. Н., Шкловский Б. Л., Корниенко А. Н. и др. Массивная двухсторонняя тромбоз легочной артерии: клиническое наблюдение и обзор литературы // Воен.-мед. журн. 2014. № 12 (335). С. 22–28.
8. Остапенко Е. Н., Новикова Н. П. Тромбоз легочной артерии: современные подходы к диагностике и лечению // Экстренная медицина. 2013. № 1 (5). С. 84–110.
9. Прохорович Е. А., Грицанчук А. М. Тромбоз легочной артерии. Современные тенденции // Врач скорой помощи. 2014. № 2. С. 4–13.
10. Разин В. А., Сапожников А. Н., Мазурова О. В., Гимаев Р. Х. Тромбоз легочной артерии: особенности диагностики и лечения в условиях отделения острого коронарного синдрома // Ульяновский мед.-биол. журн. 2012. № 1. С. 13–16.
11. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2011. 800 с.
12. Руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко. Киев: Морион, 2008. С. 850–892.
13. Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов // Рац. фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9 (4). С. 433–438.
14. Becattini C., Cohen A. T., Agnelli G., Howard L. et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis // Chest. 2015. URL: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=2411217&resultClick=1> (дата обращения — 15.06.2015).

15. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. Identifier NCT02104947, Reversal of dabigatran anticoagulant effect with idarucizumab; 2015 Jan. URL: [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (дата обращения — 03.02.2015).
16. Bitterman H. Диагностика венозной тромбоземболии: что нового? // Внутренняя медицина. 2009. № 17–18 (5–6). С. 48–50.
17. Eliquis apixaban tablets, 2.5 mg and 5 mg anticoagulant [product monograph]. Montreal: Bristol-Myers Squibb Canada; 2015 Feb. 20. Submission Control No. 178226. URL: <http://www.pfizer.ca/sites/> (дата обращения — 15.08.2015).
18. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman D. D. et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. N 2. Suppl. P. S7–47.
19. Konstantinides S. V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. N 43. P. 3033–3069.
20. Nainggolan L. World Needs to ENDORSE Better VTE Prevention. Medscape medical news. 2008. URL: <http://www.medscape.com> (дата обращения — 15.06.2015).
21. Portola Pharmaceuticals, Inc. announces phase 3 ANNEXA-R study of andexanet alfa and factor Xa inhibitor Xarelto (rivaroxaban) met primary endpoint with high statistical significance // BioSpace: news. Centennial (CO): BioSpace; 2015 Jan. 9. URL: <http://www.biospace.com/> (дата обращения — 15.08.2015).
22. Pradaxa dabigatran etexilate capsules, 75 mg, 110 mg and 150 mg dabigatran etexilate (as dabigatran etexilate mesilate) anticoagulant [product monograph]. Burlington (ON): Boehringer Ingelheim Canada Ltd; 2015 Jan. 7. BICL CCDS # 0266-13.
23. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? // Vascul. Pharmacol. 2013. Vol. 59. N 3–4. P. 53–62.
24. Samama M. M., Kleber F. X. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients // Thromb. J. 2006. Vol. 4. URL: <http://www.thrombosisjournal.com/content/pdf/1477-9560-4-8.pdf> (дата обращения — 15.06.2015).
25. Stein P. D., Kayali F., Beemath A., Skaf E. et al. Mortality from acute pulmonary embolism according to season // Chest. 2005. Vol. 128. N 5. P. 3156–3158.
26. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. N 18. P. 2276–2315.
27. Xarelto rivaroxaban tablet, 10 mg, 15 mg and 20 mg anticoagulant [product monograph]. Toronto: Bayer Inc.; 2015 Feb. 20. Submission Control No. 172618. ■

Библиографическая ссылка:

Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А., Талызин П. А. и др. Тромбоз легочной артерии: женщины в зоне риска // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 14–21.

# Перспективы метаболической терапии критических состояний

И. Н. Пасечник, Е. И. Скобелев

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

**Цель обзора:** обсуждение возможностей метаболической терапии у больных в критических состояниях.

**Основные положения.** В статье подчеркивается, что патогенез полиорганной недостаточности у пациентов при жизнеугрожающей патологии связан с гипоксическими изменениями в тканях. Излагаются теоретические и экспериментальные предпосылки применения L-карнитина у больных в критических состояниях. Подробно описываются клинические эффекты L-карнитина при целом ряде критических состояний, в том числе при септическом шоке, остром инфаркте миокарда, цереброваскулярной патологии, почечной недостаточности.

**Заключение.** Карнитин играет важную роль в энергетическом обеспечении клеток организма человека в нормальных условиях и при заболеваниях. При целом ряде жизнеугрожающих состояний отмечен дефицит L-карнитина вследствие его повышенного потребления и теперь, что обосновывает целесообразность применения препаратов L-карнитина при критических состояниях.

**Ключевые слова:** критические состояния, полиорганная недостаточность, L-карнитин.

## Future of Metabolic Treatment in Critical-Care Medicine

I. N. Pasechnik, E. I. Skobelev

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

**Objective of the Review:** To discuss the possibilities of metabolic treatment to help critically ill patients.

**Key Points:** In patients with life-threatening conditions, the pathogenesis of multi-organ failure is related to hypoxia-induced tissue changes, the authors show. They provide theoretical and experimental data that support the use of L-carnitine to treat critically ill patients. The paper includes a detailed description of L-carnitine's clinical effects when it is used in a number of critical conditions, such as septic shock, acute myocardial infarction, cerebrovascular disorders, and renal failure.

**Conclusion:** Both in normal and abnormal conditions, carnitine plays an important role in providing cells with energy. Many life-threatening conditions are associated with L-carnitine deficiency, which is resulted from its enhanced intake and increased loss. This supports the use of L-carnitine in critical conditions.

**Keywords:** critical conditions, multi-organ failure, L-carnitine.

Под термином «критическое состояние» (КС) понимают состояние пациента, при котором необходима коррекция жизненно важных функций организма человека или замена их в общей системе интенсивного лечения [8]. Проявления КС, как правило, неспецифичны, т. е. сходные и однотипные нарушения функций отдельных органов или деятельности целых систем организма возникают и развиваются под воздействием различных этиологических факторов. Отмечено, что при септическом шоке, у больных с острым коронарным синдромом, инсультом, массивной кровопотерей, разлитым гнойным перитонитом или деструктивным панкреатитом, ожогами, отравлениями и другой патологией возникают схожие синдромы. Это может быть острая недостаточность кровообращения, острый респираторный дистресс-синдром, коматозное состояние, различные варианты печеночной и почечной недостаточности и т. д. Возникновение синдромов, как правило, не связано с характером заболевания, от вида патологии скорее зависят сроки и частота их возникновения. Поэтому в основу рассмотрения КС в современной медицине положен синдромный подход.

Кроме того, при КС, как правило, не наблюдается возникновение одного изолированного синдрома, состояние «критического» больного характеризуется комплексом патологических синдромов. Обычно выявляются признаки несостоятельности не одного, а нескольких органов или поражение различных звеньев физиологических систем. Например, система транспорта кислорода может нарушаться не только в результате повреждения легких, но и вследствие недоста-

точности кровообращения либо патологических изменений метаболизма. При острой печеночной недостаточности в результате поражения печени возникает не только глубокое расстройство метаболических функций, но и нарушение нервной деятельности. Для описания состояния поражения органов и систем при КС в литературе появился термин «полиорганная недостаточность» (ПОН). Важно подчеркнуть, что большинство пациентов в КС умирает не от острых катастроф, а от проявления недостаточности многих органов.

На начальных этапах развития КС поражения органов и систем носят функциональный характер и, как правило, бывают обратимыми при проведении патогенетически обоснованной терапии. Далее вследствие прогрессирования основного заболевания или неадекватной терапии поражение органов и систем принимает деструктивный характер, и прогноз основного заболевания становится сомнительным. Профилактические мероприятия при КС бывают гораздо эффективнее, чем лечебные.

Патогенез возникновения и течения ПОН крайне сложен и до конца не ясен. Важнейшим этиологическим фактором полиорганной дисфункции является гипоксия, развивающаяся вследствие нарушений микроциркуляции, интоксикационных расстройств и иммунного конфликта. В условиях гипоксии происходит переключение с аэробного на анаэробный путь синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) — основного источника энергии в организме человека. Анаэробный путь менее эффективен с точки зрения получения энергетических субстратов и приводит к накоплению большого количества

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

Скобелев Евгений Иванович — к. м. н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: scobelev@hotmail.com

молочной кислоты и развитию внутриклеточного ацидоза. Восстановление перфузии и доставки кислорода к ранее ишемизированным тканям сопряжено с феноменом реперфузионных повреждений, который связан с генерацией активированных форм кислорода (АФК). АФК способны повреждать как внутриклеточные структуры (митохондрии, ДНК и т. д.), так и мембраны клетки. Стоит заметить, что в условиях гипоксии происходит активация множества систем (кининовой, комплемента, коагуляции), а также периферических клеток крови — нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов. При этом наблюдается выброс большого количества крайне агрессивных медиаторов, что образно рассматривается как «метаболическая анархия». Вот почему вопросам метаболической терапии при КС в последнее время уделяется пристальное внимание. Отдельной темой обсуждения коррекции нарушений обмена веществ при ПОН является использование L-карнитина ввиду его многокомпонентного влияния на метаболические процессы.

Карнитин — природное вещество, близкое к витаминам группы В (витамин В<sub>7</sub>), — впервые было выделено из мышечной ткани в 1905 г. отечественными учеными В. С. Гулевичем и Р. П. Кримбергем. В 1927 г. посредством лабораторного синтеза была установлена его химическая структура. Биологической активностью обладает L-изомер карнитина, или L-карнитин (левокарнитин), который частично образуется в организме, а частично поступает с пищей. В 1958 г. L-карнитин был синтезирован в лабораторных условиях, и это послужило мощным стимулом для изучения его эффектов. В 1980-е годы L-карнитин стал коммерчески доступным, с тех пор отмечается рост числа публикаций о его влиянии на метаболизм при различных заболеваниях [1, 3].

Востребованность L-карнитина связана с его участием в энергетических процессах, протекающих в митохондриях. Основная метаболическая функция L-карнитина — транспорт длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану. В митохондриях они подвергаются β-окислению и дальнейшему метаболизму с образованием АТФ. Причем интенсивность синтеза АТФ зависит от скорости поступления жирных кислот внутрь митохондрий. Ключевым участником этого процесса является L-карнитин, который выступает в роли челнока, перенося длинноцепочечные жирные кислоты через мембрану. Таким образом, от содержания L-карнитина в клетках зависит эффективность энергетического обмена с участием жиров [21]. Кроме того, L-карнитин включен в модуляцию внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикацию избытка уксусной и ряда других органических кислот, а также принимает участие в гликолизе, обмене кетоновых тел и холина [27]. Важно заметить, что D-форма карнитина, а также смесь D- и L-изомеров токсичны, поэтому в клинике можно использовать только L-карнитин [10].

В нормальных условиях L-карнитин содержится во всех органах, в особенно больших количествах — в тканях, требующих высокого энергетического обеспечения: в мышцах, миокарде, мозге, печени и почках. Потребность в L-карнитине у взрослых людей при обычных обстоятельствах варьирует от 200 до 500 мг/сут, а в условиях стресса и патологических состояний может увеличиваться в несколько раз. За счет эндогенного синтеза обеспечивается около 10% потребности в L-карнитине [10]. В России L-карнитин представлен в виде лекарственного средства Элькар (компания ПИК-ФАРМА), которое выпускается как для приема *per os*, так и для парентерального введения, что особенно важно для больных в КС.

Недостаточность L-карнитина может иметь различные причины. Врожденный дефицит связан с генетически детерминированным аутосомно-рецессивным дефектом L-карнитина, что проявляется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек. Вторичный дефицит встречается гораздо чаще и обусловливается как недостаточным поступлением с пищей, так и повышенным потреблением при заболеваниях [1, 12, 20].

Участие L-карнитина в процессах энергообмена клетки, а также подтвержденное экспериментальными данными снижение его уровня при целом ряде синдромов и заболеваний (ИБС, шок, почечная/печеночная недостаточность и т. д.) послужили основаниями для широкого использования L-карнитина в клинической практике [23–25].

### ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Наиболее известной работой, продемонстрировавшей эффективность L-карнитина при остром инфаркте миокарда (ОИМ), является рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CEDIM-2, выполненное в Италии [26]. Изначально для достижения целей исследования планировалось набрать 4000 больных ОИМ, однако из-за недостаточной скорости набора пациентов число участников было снижено до 2300 человек. Все больные получали лечение ОИМ в соответствии со стандартами. Тромболизис был проведен в 78% случаев в контрольной группе (с применением плацебо) и в 76,9% случаев — в основной (с использованием L-карнитина), внутрикоронарное вмешательство выполнялось соответственно в 10,9% и 11,9% случаев. Плацебо или L-карнитин назначали внутривенно по 9 г/сут в течение 5 дней, далее *per os* по 4 г/сут. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота развития сердечной недостаточности или летального исхода, дополнительной точкой — смертность в течение 5 дней. За 6 месяцев в контрольной и основной группах умерли соответственно 75 и 67 больных. Разница в показателе летальности за этот период составила 12% и не имела статистической значимости ( $p = 0,26$ ). Однако летальность в первые 5 дней была значимо ниже в группе L-карнитина в сравнении с плацебо (2,3% и 3,8% соответственно,  $p = 0,041$ ). Таким образом, авторы получили данные о снижении ранней смертности у пациентов с ОИМ. Следует отметить, что по предварительным расчетам, выполненным до начала исследования, для получения статистически значимых различий в достижении первичной конечной точки (снижение летальности на 20% в течение 6 месяцев) требовалось набрать не менее 4000 больных. В целом исследование дало положительный результат — снижение ранней летальности от ОИМ при добавлении L-карнитина к стандартной терапии.

Отечественные ученые исследовали эффективность L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) у пациентов с ОИМ передней локализации (критерий включения — снижение фракции выброса (ФВ) менее 40%) [9]. Контрольную группу составили 24 пациента со стандартным лечением, основную — 35 пациентов, которым помимо этого ежедневно в течение 5 дней проводили внутривенные инъекции L-карнитина по 500–1000 мг в 100 мл физиологического раствора. В результате исследования было установлено, что у больных, получающих L-карнитин, средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеет тенденцию к снижению по сравнению с контролем, а ФВ ЛЖ к 5–7-м суткам от начала введе-

ния препарата ускоренно нарастает относительно таковой у пациентов контрольной группы: рост с  $35,5 \pm 0,9\%$  до  $45,4 \pm 1,2\%$  против роста с  $35,8 \pm 0,7\%$  до  $40,1 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ). Выявлен дозозависимый эффект L-карнитина — статистически значимая положительная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с ФВ ЛЖ, повторно определенной на 5–7-е сутки заболевания ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ). Механизм действия L-карнитина авторы объясняют наличием у него кардиопротективных мембраностабилизирующих свойств, что подтверждается ускоренным снижением средней активности кардиоспецифических ферментов крови — МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) на 3–5-е сутки заболевания ( $p < 0,05$ ), а также общей КФК ( $p < 0,05$ ) и тропонина Т ( $p < 0,01$ ).

Положительное влияние L-карнитина на течение ОКС продемонстрировано М. Г. Глезер и соавт. [4–6]. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 58 больных с ОКС [6]. Пациентам первой группы в течение 3 суток внутривенно назначали L-карнитин (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) по 2 г 2 раза в сутки, далее в течение 11 дней — по 2 г/сут; больным второй группы — плацебо. У всех больных на 1–3-и сутки и на 12–15-е сутки от момента поступления в стационар оценивали структурные и функциональные показатели сердца при проведении ЭхоКГ. Введение L-карнитина на протяжении 12–15 дней приводило к статистически значимому уменьшению конечно-систолического и конечно-диастолического объемов сердца (КСО и КДО:  $p = 0,04$  и  $p < 0,001$  соответственно), в то время как при введении плацебо значимо увеличился КДО ( $p = 0,0004$ ), а изменение КСО не имело статистической значимости. Наряду с этим у больных со сниженной ФВ ЛЖ при назначении L-карнитина регистрировали ее возрастание. При выполнении тканевой доплерографии обнаружили, что L-карнитин, в отличие от плацебо, улучшает скорость движения отдельных сегментов ЛЖ, это свидетельствовало о более раннем восстановлении его сократительной функции. На основании полученных данных авторами сделан вывод, что применение L-карнитина уменьшает выраженность постинфарктного ремоделирования сердца [6].

Кроме того, у этих же пациентов изучили влияние L-карнитина на скорректированный интервал QT ( $QT_c$ ) и дисперсию  $QT_c$ . Известно, что увеличение  $QT_c$  рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза, а рост дисперсии  $QT_c$  отражает электрическую нестабильность миокарда, которая может явиться субстратом для возникновения угрожающих жизни аритмий при ОКС. Добавление L-карнитина к стандартной терапии ОКС уже на 2-й день статистически значимо уменьшило выраженность дисперсии  $QT_c$ , и к 12–14-м суткам снижение дисперсии  $QT_c$  составило  $-46,9 \pm 12,4\%$ , тогда как в группе больных, получавших только стандартную терапию, снижение было значимо меньше:  $-19,3 \pm 28,3\%$  ( $p < 0,000$ ), — т. е. внутривенное введение L-карнитина в ранние сроки ОКС ускорило процессы восстановления региональной однородности реполяризации желудочков [4]. В целом в группе L-карнитина наблюдали снижение  $QT_c$  к 12–14-му дню терапии с  $457,5 \pm 39,5$  мс до  $413,2 \pm 30,5$  мс ( $p < 0,0001$ ), при назначении плацебо динамика не достигала статистической значимости. У пациентов с исходным  $QT_c$  более 400 мс снижение интервала было значимым в обеих группах, но в группе L-карнитина оно регистрировалось с первых суток, а в группе плацебо — с седьмых. При исходном  $QT_c$  менее 400 мс значимое снижение  $QT_c$  отмечалось лишь в группе

L-карнитина, где оно начиналось с 7-х суток. Таким образом, по данным исследования, внутривенное назначение больным с ОКС L-карнитина приводит к уменьшению интервала  $QT_c$ , который рассматривается как маркер неблагоприятного исхода заболевания [5].

Обобщая результаты публикаций, посвященных применению L-карнитина у пациентов с ОКС, необходимо отметить его положительный эффект в ранние сроки терапии и хорошую переносимость.

### МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ

Наличие у L-карнитина антиоксидантных свойств и способности предотвращать апоптоз оказалось полезным для больных с мозговым инсультом. В открытом параллельном проспективном сравнительном контролируемом рандомизированном исследовании изучали эффективность различных схем назначения L-карнитина в сравнении с плацебо [2]. Больным первой группы L-карнитин (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) в течение 10 дней вводили внутривенно в дозе 1000 мг/сут за два приема, далее переходили на пероральное применение, во второй группе применяли L-карнитин в дозе 3000 мг/сут (по 1500 мг 2 раза в день) внутривенно 10 дней с последующим переходом на прием *per os*, в контрольной группе L-карнитин не назначали. Тяжесть и течение инсульта оценивали на основании клинических признаков, баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — шкала инсульта Национального института здоровья США), индекса Бартелла, данных МРТ. Все пациенты получали максимально унифицированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта (European Stroke Network).

В результате исследования удалось установить, что применение L-карнитина в качестве нейропротектора начиная с первых суток заболевания позволяет уменьшить сроки восстановления пациентов, а следовательно, способствует более быстрой их активизации и уменьшению количества осложнений, связанных с длительной вынужденной иммобилизацией [2]. Наиболее выраженный регресс неврологической симптоматики и наиболее полное функциональное восстановление отмечались у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. По мнению авторов, это связано с выраженным кардиопротективным действием L-карнитина. Улучшая метаболизм миокарда, он способствует поддержанию адекватной системной гемодинамики у пациентов с кардиальной патологией. Выбранный способ его введения (внутривенно в течение первых 10 суток с последующим переходом на внутривенный прием) показал достаточную эффективность. При этом существенного различия между дозами 1 и 3 г/сут выявлено не было. Вероятно, это связано с избыточностью дозы 3 г/сут, можно предположить, что доза L-карнитина 1 г/сут является необходимой и достаточной для пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

### ОСТРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Интересными представляются данные о применении L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) на догоспитальном этапе у больных с острой формой патологии ЦНС [7]. В исследование включили пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и другими острыми

ми цереброваскулярными поражениями (ОЦВП), если они сопровождались какой-либо формой угнетения сознания или астеновегетативными расстройствами на фоне соматической патологии. В группе L-карнитина ОНМК диагностировали у 67 больных, ТИА — у 12, другую ОЦВП — у 16 человек. В контрольной группе соотношение нозологий по числу больных составляло 48 : 9 : 19. L-карнитин на догоспитальном этапе назначали в дозе 1000 мг внутривенно на физиологическом растворе, в дальнейшем рекомендовали принимать внутрь. Эффективность терапии L-карнитином оценивали на основании объективных (гемодинамика, неврологическая симптоматика) и субъективных данных (жалобы, изменение поведенческих реакций и эмоциональные проявления).

В результате исследования у 52,6% больных группы L-карнитина наблюдали очевидный положительный эффект, у 17,9% — умеренно положительный, у 29,5% изменений в состоянии не было [7]. В контрольной группе динамики в неврологической симптоматике и психоземotionalном статусе не зафиксировали. При детальном анализе наилучший эффект от L-карнитина выявили у пациентов с угнетением сознания в виде оглушения или сомнолентии; у больных в коматозном состоянии статистически значимых улучшений в состоянии пациентов не обнаружили. В заключение авторы делают вывод о целесообразности использования L-карнитина у больных с ОЦВП на догоспитальном этапе с последующим продолжением его приема.

### СЕПСИС

Имеется опыт успешного применения L-карнитина при сепсисе с обнадеживающими результатами исследований. Еще в 1991 г. была опубликована работа, свидетельствующая о положительном влиянии этого лекарственного средства на показатели гемодинамики и оксигенацию при ПОН [15].

В исследовании, представленном в 2014 г., приводятся данные о результатах изучения эффективности L-карнитина в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных септическим шоком [22]. У всех пациентов выраженность ПОН, оцененная по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment Score — шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом), превышала 5 баллов. Пациентам первой группы при поступлении в ОРИТ внутривенно болюсно вводили 4 г L-карнитина в течение 2–3 минут, далее 8 г в 1000 мл физиологического раствора в течение 12 часов; больным второй группы — плацебо. Первичной целью исследования считали снижение выраженности ПОН по шкале SOFA на 2 балла через 24 часа от начала терапии, вторичной целью — выживаемость пациентов.

Через 24 часа тяжесть состояния снизилась на 2 балла у 7 из 16 пациентов в группе L-карнитина и у 8 из 15 больных в группе плацебо ( $p = 0,59$ ), через 48 часов эти показатели составили соответственно 10/16 и 7/15 и тоже не имели статистически значимых различий ( $p = 0,37$ ) [22]. Однако показатели 28-дневной летальности были значимо ниже в группе L-карнитина: 4/16 против 9/15 ( $p = 0,048$ ). Летальность в течение года по группам не различалась ( $p = 0,06$ ). Серьезных побочных эффектов при назначении L-карнитина в исследовании не выявлено. Авторы считают обнадеживающим снижение 28-дневной летальности у больных септическим шоком и предлагают провести исследования эффективности L-карнитина с включением большего числа пациентов.

### ПОЧЕЧНАЯ И ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

У больных с печеночной недостаточностью, развившейся на фоне цирроза печени, был выявлен дефицит L-карнитина. Одновременно у всех пациентов регистрировали признаки печеночной энцефалопатии различной выраженности. В клинических исследованиях установлено, что назначение L-карнитина сопровождается снижением степени печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени [13, 18]. Эффективность L-карнитина была изучена также в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 24 пациентов с печеночной комой [19]. Больным первой группы ( $n = 13$ ) назначали L-карнитин внутривенно, а больным второй группы ( $n = 11$ ) — плацебо. В группе L-карнитина у 10 больных наблюдали положительную динамику по уровню сознания и у 8 пациентов отметили позитивные сдвиги на электроэнцефалограмме. В группе сравнения стандартная терапия сопровождалась снижением признаков энцефалопатии лишь у 2 пациентов. Авторы связывают положительные эффекты L-карнитина с его способностью улучшать энергетический баланс клеток.

Значимые изменения уровня L-карнитина выявлены у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), что обусловлено как снижением синтеза L-карнитина, так и элиминацией во время процедуры гемодиализа (ГД). Установлено, что потери L-карнитина за одну процедуру ГД могут составлять 190–2100 ммоль [11]. Частыми осложнениями у больных ХПН, находящихся на ГД, являются гипотензия и мышечные судороги. Имеются работы, подтверждающие позитивное влияние L-карнитина на частоту возникновения и выраженность этих осложнений. Так, в слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ХПН, находящихся на ГД, было изучено влияние L-карнитина на показатели гемодинамики [16]. Установлено, что под влиянием терапии L-карнитином концентрация этого вещества в плазме статистически значимо возрастает: по данным исследования, она увеличилась с  $22,3 \pm 7,1$  до  $140,3 \pm 57,5$  ммоль/л, а у пациентов, получавших плацебо, — с  $15,8 \pm 2,8$  до  $94,8 \pm 50,4$  мкмоль/л. Одновременно в группе L-карнитина регистрировали увеличение фракции выброса с  $61,8 \pm 16,0\%$  до  $64,4 \pm 13,8\%$  ( $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными), а также значимое снижение частоты эпизодов гипотонии [16]. В другом плацебо-контролируемом исследовании у больных с терминальной стадией почечной недостаточности была показана способность L-карнитина снижать частоту мышечных судорог [17].

В 2003 г. были опубликованы результаты конференции Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation), посвященные консенсусу по L-карнитину, которые позволили сделать следующие выводы: 1) несмотря на ограниченное количество исследований по применению L-карнитина у больных ХПН, находящихся на ГД, специалисты склоняются к целесообразности назначения его пациентам в связи со множеством положительных эффектов в отношении возникающих при ГД осложнений; 2) многие исследования демонстрируют снижение эпизодов гипотензии во время ГД [14].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент не вызывает сомнения важная роль L-карнитина в энергетическом обеспечении клеток организма человека в нормальных условиях и при заболеваниях. При целом ряде жизнеугрожающих состояний отмечен дефицит L-карнитина вследствие его повышенного потребления



и потерь. Имеются убедительные данные о пользе назначения препаратов L-карнитина, прежде всего парентерально, при критических состояниях. Безусловно, дальнейшие

исследования позволят выработать оптимальные схемы терапии с включением L-карнитина для широкого спектра нозологий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии // *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 5. С. 73–80.
2. Бодыхов М. К., Стаховская Л. В., Салимов К. А., Сун Чер И. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе // *Рус. мед. журн. Неврология. Психиатрия.* 2011. № 9. С. 588–591.
3. Вёрткин А. Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // *Consilium Medicum. Прил. «Неврология и ревматология».* 2012. № 1. С. 82–86.
4. Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом // *Кардиология.* 2015. № 3. С. 4–9.
5. Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом // *Сердце: журн. для практикующих врачей.* 2015. № 2. С. 78–84.
6. Глезер М. Г., Киселева А. Е., Прокофьева Е. Б., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом // *Сердечная недостаточность.* 2015. № 4. С. 234–240.
7. Жуков В. А., Ельчинская Л. Э., Леонтьева А. В., Алфимова А. В. и др. Элькар (левокарнитин): возможности срочной энергетической коррекции нарушений метаболизма в головном мозге при острой цереброваскулярной патологии // *Врач скорой помощи.* 2011. № 2. С. 41–46.
8. Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина, 1994. 368 с.
9. Семиголовский Н. Ю., Верцинский Е. К., Азанов Б. А., Иванова Е. В. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда // *Ишемическая болезнь сердца.* 2013. № 3. С. 43–46.
10. Спасов А. А., Иежица И. Н. Стереофармакологические особенности карнитина // *Рус. физиол. журн.* 2005. № 12. С. 42–47.
11. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients // *Semin. Dial.* 2001. Vol. 14. N 3. P. 209–217.
12. Angelini C., Trevisan C., Isaya G., Pegolo G. et al. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency // *Clin. Biochem.* 1987. Vol. 20. N 1. P. 1–7.
13. DaVanzo W. J., Ullian M. E. L-carnitine administration reverses acute mental status changes in a chronic hemodialysis patient with hepatitis C infection // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 57. N 5. P. 402–405.
14. Eknoyan G., Latos D. L., Lindberg J. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. N 4. P. 868–876.
15. Gasparetto A., Corbucci G. G., de Blasi R. A., Blasi R. A. et al. Influence of acetyl-L-carnitine infusion on haemodynamic parameters and survival of circulatory-shock patients // *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 1991. Vol. 11. N 2. P. 83–92.
16. Kudoh Y., Aoyama S., Torii T., Chen Q. et al. Hemodynamic stabilizing effects of L-carnitine in chronic hemodialysis patients // *Cardiorenal. Med.* 2013. Vol. 3. N 3. P. 200–207.
17. Lynch K. E., Feldman H. I., Berlin J. A., Flory J. et al. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. N 5. P. 962–971.
18. Malaguarnera M., Pistone G., Astuto M., Dell'Arte S. et al. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy // *Dig. Dis.* 2003. Vol. 21. N 3. P. 271–275.
19. Malaguarnera M., Pistone G., Astuto M., Vecchio I. et al. Effects of L-acetylcarnitine on cirrhotic patients with hepatic coma: randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51. N 12. P. 2242–2247.
20. Nanni G., Pittiruti M., Giovannini I., Boldrini G. et al. Plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion during sepsis // *JPEN.* 1985. Vol. 9. N 4. P. 483–490.
21. Opie L. H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium // *Am. Heart J.* 1979. Vol. 97. N 3. P. 375–388.
22. Puskarich M. A., Kline J. A., Krabill V., Claremont H. et al. Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: a randomized control trial // *JPEN.* 2014. Vol. 38. N 6. P. 736–743.
23. Rebouche C. J., Engel A. G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes // *Mayo Clin. Proc.* 1983. Vol. 58. N 8. P. 533–540.
24. Rizzon P., Biasco G., Di Biase M., Boscia F. et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects // *Eur. Hear J.* 1989. Vol. 10. N 6. P. 502–508.
25. Shag A. L., Thomsen J. H., Folts J. D., Bittar N. et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during ischaemia and anoxia // *Arch. Biochem. Biophys.* 1978. Vol. 187. N 1. P. 25–33.
26. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzic P., Boni L. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction // *Cardiology.* 2006. Vol. 106. N 4. P. 215–223.
27. Xi L., Brown K., Woodworth J., Shim K. et al. Maternal dietary L-carnitine supplementation influences fetal carnitine status and stimulates carnitine palmitoyltransferase and pyruvate dehydrogenase complex activities in swine // *J. Nutr.* 2008. Vol. 138. N 12. P. 2356–2362. ■

Библиографическая ссылка:

Пасечник И. Н., Скобелев Е. И. Перспективы метаболической терапии критических состояний // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология.* 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 22–27.

# Сравнительное исследование концентрации цистатина С крови пациентов с острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения и терминальной почечной недостаточностью

Н. Ч. Кириллова

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

**Цель исследования:** сравнить концентрации цистатина С в крови у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, острым коронарным синдромом (ОКС) и хронической почечной недостаточностью (ХПН).

**Дизайн:** сравнительное когортное исследование.

**Материалы и методы.** Были сформированы три группы пациентов: с ОКС (n = 27), с острым нарушением мозгового кровообращения (n = 11) и терминальной почечной недостаточностью (n = 46). Определение уровня цистатина С производили двумя методами — иммуноферментным и турбидиметрическим.

**Результаты.** Зависимость между результатами исследования турбидиметрическим и иммуноферментным методами практически линейна. Выявлены статистически значимые различия между концентрациями цистатина С у пациентов с ХПН и ишемией сердца или мозга. Уровни цистатина С у пациентов с ОКС и острым нарушением мозгового кровообращения практически не различались и превышали норму приблизительно в 1,5 раза. Содержание цистатина С у пациентов с ХПН, впервые поступивших на программный гемодиализ, в среднем превышало норму в 2–2,5 раза.

**Заключение.** Цистатин С является надежным маркером запущенных стадий ХПН. Турбидиметрический и иммуноферментный методы определения его уровня имеют высокую корреляцию результатов.

**Ключевые слова:** цистатин С, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, турбидиметрический метод, иммуноферментный анализ.

## Comparative Study of Blood Cystatin C Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome, Cerebrovascular Accidents and Terminal Renal Failure

N. Ch. Kirillova

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

**Study Objective:** To compare blood cystatin C levels in patients with cerebrovascular accident, acute coronary syndrome (ACS) and chronic renal failure (CRF).

**Study Design:** This was a comparative, cohort study.

**Materials and Methods:** The patients were divided into three groups: those with ACS (n = 27), cerebrovascular accident (n = 11) and terminal renal failure (n = 46). Cystatin C levels were measured using two assays: immunosorbent and turbidimetric.

**Study Results:** Immunosorbent and turbidimetric assays gave almost the same results. The study showed statistically significant differences in the cystatin C levels among patients with CRF and cardiac or cerebral ischemia. In patients with ACS and cerebrovascular accident, cystatin C levels were almost identical and approximately 1.5 times higher than the upper limit of normal. In patients with CRF who were admitted for their first long-term hemodialysis session, cystatin C levels were on average 2–2.5 times higher than the upper limit of normal.

**Conclusion:** Cystatin C is a reliable marker of advanced CRF. When used to measure cystatin C levels, immunosorbent and turbidimetric assays provide highly correlated results.

**Keywords:** cystatin C, ischemic heart disease, cerebrovascular accident, chronic renal failure, turbidimetric assay, immunosorbent assay.

Цистатин С представляет собой негликозилированный белок с молекулярной массой 13 кДа, который состоит из 122 аминокислот и является членом семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ. Цистатин С — продукт гена «домашнего хозяйства» *CST3*, экспрессирующегося во всех ядерных клетках с постоянной скоростью. Цистатин С обладает основными свойствами (изоэлектрическая точка pI = 9,0) [28]. Благодаря малому размеру и основным свойствам он свободно фильтруется в почечных клубочках. Цистатин С не секретируется, но реабсорбируется эпителием проксимальных почечных канальцев и впоследствии катаболизируется, так что не возвращается обратно в кровоток [28].

Ингибируя активность протеиназ, цистатин С замедляет деградацию внеклеточного матрикса и участвует в патогенезе

атеросклероза, ремоделировании миокарда, инвазии злокачественных опухолей. Нарушение баланса между активностью протеиназ и их ингибитора — цистатина С — ведет к атерогенезу [22, 24]. Показано, что чем выше концентрация цистатина С в сыворотке крови, тем ниже она в артериях и тем чаще наблюдаются неблагоприятные кардиоваскулярные исходы. Выявлено также, что плазменные уровни катепсина S и цистатина С у пациентов со стенокардией выше, чем в контрольной группе здоровых пациентов с нормальным уровнем цистатина С. Содержание цистатина С положительно коррелирует с размером, количеством и распространенностью нестабильных атеросклеротических бляшек [12, 21].

Найдена линейная связь между увеличением концентрации цистатина С и тяжестью ишемии миокарда: повышенные

Кириллова Наталья Чеславовна — заведующая центральным приемным отделением ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15. E-mail: small-fry@mail.ru

его уровни независимо от других факторов связаны с тяжестью индуцируемой ишемии [7, 9, 25]. Повышенное содержание цистатина С — независимый предиктор кардиальных событий у больных с ОКС без подъема ST-сегмента [39].

У пациентов с атеросклерозом сосудов мозга риск инсульта коррелирует с концентрацией цистатина С [41]. При этом снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — это сильный и независимый предиктор неблагоприятного исхода инсульта [15, 40, 43].

В некоторых исследованиях показано, что цистатин С не является причиной повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний, а увеличение его концентрации у пациентов с ИБС сопряжено с сопутствующим ухудшением функции почек [27, 38].

Уровень цистатина С в крови почти не зависит от возраста человека и практически постоянен с 1 года до 50 лет жизни. Его концентрация не зависит и от пола [2, 10, 11]. У детей расчет СКФ по цистатину С более точен, чем по креатинину, не связан с полом и наличием дистрофии [10, 11].

Основное преимущество цистатина С перед креатинином для определения СКФ — независимость от телосложения пациента (от веса и мышечной массы) [2, 4, 29, 35]. Благодаря отсутствию связи между концентрацией цистатина С и тощей (безжировой) массой пациента этот показатель оказался более надежным, чем креатинин, маркером СКФ у пациентов с нервной анорексией [2, 10, 11]. Показано, что он превосходит креатинин крови при определении малых нарушений почечной функции у лиц пожилого возраста [30].

Во многих исследованиях сравнивали диагностическую ценность цистатина С и других маркеров. В большинстве работ выявлено, что цистатин С и уравнения на его основе превосходят методы определения СКФ по креатинину крови [10, 11, 13, 29, 32, 34, 36, 37, 42]. Кроме того, что цистатин С позволяет более точно измерять СКФ, чем креатинин, он оказался более чувствительным к малым изменениям СКФ [2, 14, 32, 34, 36]. Концентрацию в крови цистатина С считают лучшим индикатором СКФ, чем концентрацию креатинина, у пациентов со спинальной травмой и циррозом печени [14]. У больных сахарным диабетом 1 и 2 типов цистатин С не только является более надежным, чем креатинин, маркером СКФ, но и лучше коррелирует с изменениями СКФ (происходящими со временем) по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) [31, 33].

У реципиентов почки, несмотря на то что СКФ, рассчитанная по цистатину С, занижается на 14%, цистатин С более чувствителен к нарушению функции почек, чем креатинин крови и клиренс креатинина, и не дает ложноотрицательных результатов [20].

Однако на концентрацию цистатина С (как и на концентрацию креатинина крови) независимо от почечной функции влияет функция щитовидной железы. В противоположность содержанию креатинина уровень цистатина С ниже при гипотиреозе и выше при гипертиреозидных состояниях по сравнению с нормой. В целом содержание цистатина С может изменяться на 30% при явных заболеваниях щитовидной железы и на 15% — при субклинических состояниях. В связи с данной проблемой для определения СКФ у пациентов с нарушением функции щитовидной железы рекомендуют использовать концентрацию креатинина и формулу Cockcroft — Gault [6]. Нежелательно применять концентрацию цистатина С для определения СКФ, не имея данных о функции щитовидной железы [6].

Известно, что использование глюкокортикоидов дозозависимо повышает уровень цистатина С в крови в результате усиления его синтеза, приводя к занижению рассчитанной СКФ [2, 4].

Влияние на концентрацию цистатина С в крови злокачественных опухолей однозначно не определено. С одной стороны, продемонстрировано повышение его содержания при некоторых злокачественных опухолях [16] и при лейкомиях [5]. С другой — показано, что уровень цистатина С не связан с наличием или отсутствием опухолей [26].

Концентрация цистатина С сильно коррелирует с воспалительными маркерами, фибриногеном, альбумином, D-димером, антитромбином III [18, 27].

Ввиду полного катаболизма невозможен расчет клиренса цистатина С по концентрации в моче. Для оценки СКФ используют его содержание в крови по тому же принципу, что и концентрации мочевины или креатинина в крови [19].

Первый метод определения уровня цистатина С был предложен в 1979 г., его чувствительность составляла 30 мкг/л, чего более чем достаточно для здоровых лиц [23]. Сейчас разработаны методы его определения на основе радиоактивного, флуоресцентного и ферментного анализов, которые дают чувствительность от 0,13 до 1,9 мкг/л [19].

Индивидуальная изменчивость концентрации цистатина С меньше или такая же, как у креатинина [1].

Лишь отдельные исследования показали очень малые половые различия для цистатина С, поэтому референсные значения не зависят от пола [19].

Содержание цистатина С выше в первый год жизни, после чего оно снижается. Поэтому у детей старше года используются референсные значения для взрослых [28]. В целом они действуют для лиц от 1 года до 50 лет. У пожилых людей концентрация цистатина С растет в связи с ухудшением почечной функции [8].

Референсные значения цистатина С зависят от метода его определения и могут различаться на 20–30% [19]. В большинстве исследований обнаружено, что референтный интервал концентраций цистатина С в сыворотке крови (5-й и 99-й процентиля) составляет 0,52–0,90 мг/л со средним значением 0,71 мг/л для женщин и 0,56–0,98 мг/л для мужчин, общее среднее значение для мужчин и женщин — 0,77 мг/л. В недавнем широкомасштабном исследовании, включавшем 7596 человек из общей популяции, референтный интервал цистатина С (1-й и 99-й процентиля) составлял 0,57–1,12 мг/л для женщин и 0,60–1,11 мг/л для мужчин [3, 17].

**Целью данной работы** стало сравнение концентраций цистатина С у пациентов с почечной недостаточностью, ОКС и острым нарушением мозгового кровообращения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2010 и 2013 гг. на базе Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ. Для выявления различий между концентрациями цистатина С у пациентов с почечной, кардиальной и нейропатологией были отобраны 84 человека: с ХПН (получавшие программный гемодиализ), ОКС, ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками мозга. Участники исследования были разделены на три группы: 1-ю составили больные ХПН на программном гемодиализе, 2-ю — пациенты с заболеваниями сердца и 3-ю — пациенты с заболеваниями мозга (табл. 1).

У всех участников определяли концентрации цистатина С в крови одновременно двумя методами: турбидиметрическим и иммуноферментным. У пациентов 1-й группы

Таблица 1

Клиническая характеристика  
обследованных больных

Группы	Возраст, лет	Распределение по полу, муж./жен.
1-я (ХПН, n = 46)	70,04 ± 14,65	32/14
2-я (ОКС, n = 27)	70,76 ± 15,59	15/12
3-я (ОНМК, n = 11)	82,61 ± 11,94	5/6
Все больные (n = 84)	72,52 ± 14,45	52/32

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОКС — острый коронарный синдром; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

уровень цистатина С измеряли перед проведением сеанса гемодиализа.

В первой части работы дополнительно делали анализ соответствия значений цистатина С, определенных двумя лабораторными методами, рассчитывали степень корреляции и формулу, связывавшую полученные значения. Данный анализ позволил оценить, насколько сильно методика определения уровня цистатина С в крови может влиять на полученные показатели. В литературе уже было отмечено, что для каждого метода используются различные референсные значения.

При измерении концентрации цистатина С в крови методом ИФА использовался набор RD191009100 Human Cystatin С ELISA (BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Чехия). Он основан на «сэндвич»-методе и предназначен для количественного определения цистатина С в биологических жидкостях человека: в сыворотке и плазме крови, в моче, спинномозговой жидкости и культуральной среде.

Измерение концентрации цистатина С в крови проводили согласно протоколу, предложенному производителем набора. Разведенные образцы, контроли и стандарты вносили в лунки микропланшета, покрытые поликлональными специфическими антителами к цистатину С человека. Цистатин С в нашей пробе связывался с иммобилизованными антителами. Не связавшиеся белки удалялись при тщательной промывке. Затем в лунки с иммобилизованным комплексом «антитело — цистатин С» добавляли антитела к цистатину С человека, меченные ферментом пероксидазой хрена. После второй инкубации и процедуры промывки в лунки добавляли раствор субстрата (перекись водорода и тетраметилбензидин), с которым связавшиеся, конъюгированные с пероксидазой хрена антитела вступали в реакцию, давая голубое окрашивание. Реакцию останавливали, добавляя раствор кислоты, абсорбцию получившегося желтого раствора определяли спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Параметры поглощения полученного раствора были прямо пропорциональны концентрации цистатина С, связавшегося с антителами на первом этапе инкубирования образцов. Калибровочная кривая строилась по значениям оптической плотности, полученным для стандартов цистатина С, поставляемых с набором, с использованием четырехпараметрической регрессии.

Турбидиметрический метод основан на связывании специально подготовленных иммуночастиц, содержащих антитела к цистатину С.

Исследования концентрации цистатина С проводились согласно протоколу, поставляемому производителем набора для исследования BÜHLMANN (Швейцария). Образцы сыворотки или плазмы крови смешивали с иммуночастицами,

антитела которых связывались с цистатином С, содержащимся в образцах. Образовавшиеся комплексы частиц поглощали свет, и абсорбция раствора была пропорциональна концентрации цистатина С, которую вычисляли по калибровочной кривой, построенной с помощью стандартов. Значения стандартов специфичны для каждого лота, и при использовании нового лота стандартов строилась новая калибровочная кривая. При использовании набора BCYS-CASET (BÜHLMANN, Швейцария) калибровочная кривая строилась по шести точкам согласно инструкции к анализатору.

Турбидиметрический метод позволяет измерять уровень цистатина С в диапазоне приблизительно 0,4–8,0 мкг/л. Точные значения зависят от значений стандартов, которые специфичны для каждого лота. Предел определения (фактическая чувствительность) турбидиметрического метода набором Cystatin С Immunoassay (BÜHLMANN, Швейцария) составляет 0,031 мкг/л, минимальная определяемая концентрация — 0,33 мкг/л. По инструкции производителя, результаты тестирования, проведенного с использованием данного набора на анализаторе Architect ci8200 (Abbott Diagnostics, США), линейны в диапазоне 0,3–8,8 мкг/л. Референсные значения цистатина С крови для взрослых, согласно руководству BioVendor Laboratory Medicine, Inc. (Чехия), находятся в диапазоне 0,7–1,5 мкг/л.

Поскольку референсные значения цистатина С крови хорошо охарактеризованы и внесены в рекомендации производителей наборов для определения его концентрации, выбор групп пациентов с кардиальной и нейропатологией был произведен для дифференциального контроля, так как учеными описаны изменения уровня цистатина С при этих заболеваниях [38, 40, 41, 43], которые часто с разной степенью выраженности присутствуют у одних и тех же пациентов. Данный анализ позволил нам качественно охарактеризовать диагностическую значимость цистатина С при терминальной почечной недостаточности и интерферирующую роль сосудистой патологии сердца и мозга, широко распространенной среди пожилых больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрации цистатина С, определенные турбидиметрическим методом и посредством ИФА, графически отображены на рисунке 1. Как видно из графика, существует взаимосвязь этих значений. При статистическом анализе получена высокая корреляция ( $r = 0,984$ ,  $p < 0,0001$ ).

Для выявления зависимости между уровнями цистатина С, измеренными разными методами, был построен график зависимости определенных значений (рис. 2). В результате аппроксимации значений на графике получена зависимость:

$$y = 0,7792x + 0,5785,$$

где:

y — концентрация цистатина С, выявленная методом ИФА;

x — концентрация цистатина С, определенная турбидиметрическим методом.

Обнаруженная зависимость практически линейна, однако с увеличением значений на графике отмечается увеличение разброса. Для объективизации отклонений в зависимости показателей цистатина С, определенных методом ИФА, от показателей, определенных турбидиметрическим методом, был произведен расчет ожидаемых значений ИФА по приведенной выше формуле, полученной в результате аппроксимации зависимости значений. Затем было рассчитано

Рис. 1. Результаты определения уровня цистатина С иммуноферментным и турбидиметрическим методами в одних и тех же образцах крови, нг/мл

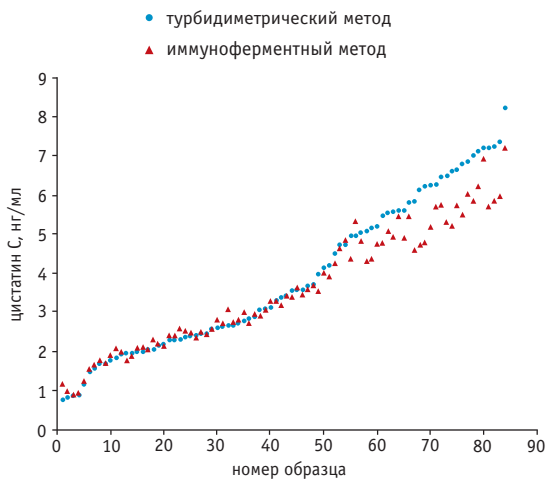
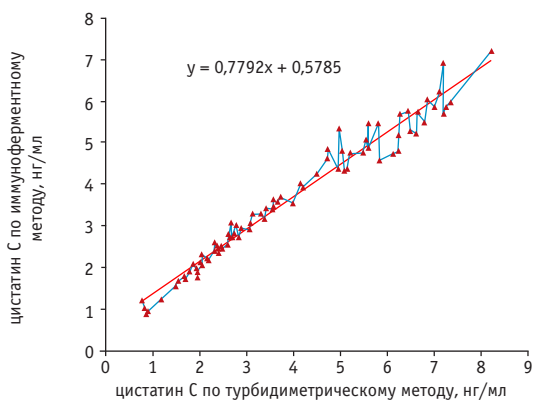


Рис. 2. Зависимость значений цистатина С, определенных иммуноферментным методом, от значений, полученных турбидиметрическим методом



процентное отклонение реальных значений цистатина С, определенных посредством ИФА, от его ожидаемых значений (рис. 3).

При визуализации реальных и ожидаемых значений цистатина С, полученных методом ИФА и путем расчета по формуле, отмечается большой их разброс при минимальных уровнях цистатина С (около 1 нг/мл), что соответствует верхней границе нормы. Такие показатели практически не встречаются у пациентов с нарушенной функцией почек, и, следовательно, этот разброс не имеет значения в данной группе больных. В целом наблюдается высокая корреляция значений, определенных двумя методами.

На втором этапе исследования мы провели сравнительный анализ концентраций цистатина С, полученных турбидиметрическим методом, у 14 больных, впервые поступивших на программный гемодиализ, и у пациентов 2-й и 3-й групп. Определение уровней цистатина С у пациентов до начала программного гемодиализа представляет большой интерес, чем после проведения сеанса, поскольку процедура гемодиализа сама по себе изменяет концентрацию цистатина С.

Средние значения и стандартные отклонения для каждой из групп отображены на рисунке 4. При анализе полученных данных были выявлены статистически значимые различия между содержанием цистатина С у пациентов с ХПН и у боль-

Рис. 3. Отклонение значений цистатина С, определенных иммуноферментным методом, от ожидаемых, которые были рассчитаны по формуле зависимости от показателей, полученных турбидиметрическим методом, %

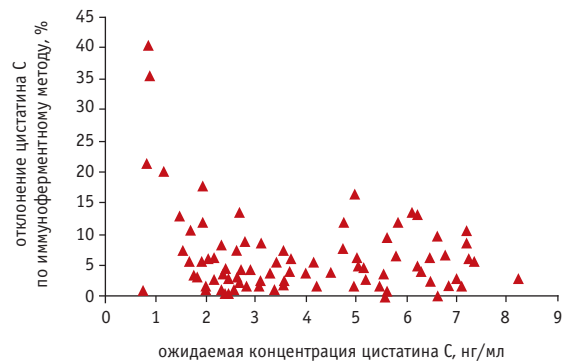
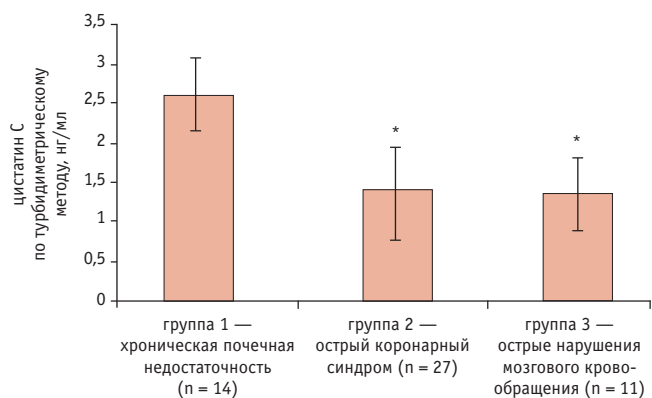


Рис. 4. Средние значения концентрации цистатина С, определенные турбидиметрическим методом, у обследованных пациентов, нг/мл.

\* Отличие от группы 1 статистически значимо ( $p < 0,01$ )



ных с ишемией сердца и мозга. Уровни цистатина С у пациентов с ишемией миокарда и ишемией мозга практически не различались и превышали норму приблизительно в 1,5 раза. У пациентов с ХПН, впервые поступивших на программный гемодиализ, уровень цистатина С в среднем превышал норму в 2–2,5 раза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе показана высокая корреляция между двумя распространенными методами определения концентрации цистатина С.

На больших сериях также проанализированы уровни цистатина С в разных группах пациентов, в которых их измерение теоретически оправданно для диагностики и стратификации тяжести почечной, кардиальной и нейропатологии. Выявлено, что лишь при почечной недостаточности концентрация цистатина С изменяется значительно и достаточно пропорционально степени нарушения функции почек (скорости клубочковой фильтрации), чтобы служить надежным диагностическим инструментом. В случае ишемических заболеваний сердца и мозга interfering фактором является частое наличие сниженной функции почек; изменения содержания цистатина С при этом неоднозначны и невелики, что соответствует данным литературы.

ЛИТЕРАТУРА

- Bandaranayake N., Ankras-Tetteh T., Wijeratne S., Swaminathan R. Intra-individual variation in creatinine and cystatin C // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. Vol. 45. N 9. P. 1237–1239.
- Chew J. S. C., Saleem M., Florkowski C. M., George P. M. Cystatin C—A Paradigm of Evidence Based Laboratory Medicine // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. Vol. 29. N 2. P. 47–62.
- Croda-Todd M. T., Soto-Montano X. J., Hernández-Cancino P. A., Juárez-Aguilar E. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay // *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40. N 13–14. P. 1084–1087.
- Delanaye P., Cavalier E., Radermecker R. P., Paquot N. et al. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa // *Nephron. Clin. Pract.* 2008. Vol. 110. N 3. P. 158–163.
- Demirtaş S., Akan O., Can M., Elmali E. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia // *Clin. Biochem.* 2006. Vol. 39. N 2. P. 115–118.
- Den Hollander J. G., Wulkan R. W., Mantel M. J., Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? // *Clin. Chem.* 2003. Vol. 49. N 9. P. 1558–1559.
- Deo R., Shlipak M. G., Ix J. H., Ali S. et al. Association of Cystatin C with Ischemia in Patients with Coronary Heart Disease // *Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 32. N 11. P. E18–22.
- Fliser D., Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. N 1. P. 79–83.
- García Acuña J. M., González-Babarro E., Grigorian Shamagian L., Peña-Gil C. et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome // *Rev. Esp. Cardiol.* 2009. Vol. 62. N 5. P. 510–519.
- Grubb A., Björk J., Lindström V., Sterner G. et al. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft — Gault formula // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005. Vol. 65. N 2. P. 153–162.
- Grubb A., Nyman U., Björk J., Lindström V. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. N 8. P. 1420–1431.
- Gu F. F., Lü S. Z., Chen Y. D., Zhou Y. J. et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009. Vol. 122. N 23. P. 2820–2826.
- Herget-Rosenthal S., Bökenkamp A., Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? // *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40. N 3–4. P. 153–161.
- Hojs R., Benc S., Ekart R., Gorenjak M. et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. N 7. P. 1855–1862.
- Hoke M., Amighi J., Mlekusch W., Schlager O. et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis // *Stroke*. 2010. Vol. 41. N 4. P. 674–679.
- Kos J., Štabuc B., Cimerman N., Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression // *Clin. Chem.* 1998. Vol. 44. N 12. P. 2556–2557.
- Köttgen A., Selvin E., Stevens L. A., Levey A. S. et al. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. N 3. P. 385–394.
- Lassus J. P., Harjola V. P., Peuhkurinen K., Sund R. et al. Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: insights into the cardiorenal syndrome // *Biomarkers*. 2011. Vol. 16. N 4. P. 302–310.
- Laterza O. F., Price C. P., Scott M. G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? // *Clin. Chem.* 2002. Vol. 48. N 5. P. 699–707.
- Le Bricon T., Thervet E., Froissart M., Benlakehal M. et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation // *Clin. Chem.* 2000. Vol. 46. N 8. Pt. 1. P. 1206–1207.
- Li H., Zhi Y., Lu Y., Geng S. et al. Correlation between cystatin C and properties and features of coronary plaque // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 95. N 1. P. 48–51.
- Liu J., Sukhova G. K., Sun J. S., Xu W. H. et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. N 8. P. 1359–1366.
- Löfberg H., Grubb A. O. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1979. Vol. 39. N 7. P. 619–626.
- Lutgens S. P., Cleutjens K. B., Daemen M. J., Heeneman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease // *FASEB J.* 2007. Vol. 21. N 12. P. 3029–3041.
- McManus D., Shlipak M., Ix J. H., Ali S. et al. Association of cystatin C with poor exercise capacity and heart rate recovery: data from the heart and soul study // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. N 3. P. 365–372.
- Mojiminiyi O. A., Marouf R., Abdella N., Kortom M. et al. Serum concentration of cystatin C is not affected by cellular proliferation in patients with proliferative haematological disorders // *Ann. Clin. Biochem.* 2002. Vol. 39. Pt. 3. P. 308–310.
- Muslimovic A., Tulumovic D., Hasanspahic S., Hamzic-Mehmedbasic A. et al. Serum cystatin C — marker of inflammation and cardiovascular morbidity in Chronic Kidney Disease Stages 1–4 // *Mater Sociomed.* 2015. Vol. 27. N 2. P. 75–78.
- Newman D. J. Cystatin C // *Ann. Clin. Biochem.* 2002. Vol. 39. Pt. 2. P. 89–104.
- Onopiuk A., Tokarzewicz A., Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker // *Adv. Clin. Chem.* 2015. Vol. 68. P. 57–69.
- O’Riordan S. E., Webb M. C., Stowe H. J., Simpson D. E. et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients // *Ann. Clin. Biochem.* 2003. Vol. 40. Pt. 6. P. 648–655.
- Perkins B. A., Nelson R. G., Ostrander B. E., Blouch K. L. et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. N 5. P. 1404–1412.
- Pöge U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B., Palmedo H. et al. Beta-trace protein-based equations for calculation of GFR in renal transplant recipients // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. N 3. P. 608–615.
- Pucci L., Tricornia S., Lucchesi D., Fotino C. et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients // *Clin. Chem.* 2007. Vol. 53. N 3. P. 480–488.
- Roos J. F., Doust J., Tett S. E., Kirkpatrick C. M. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children — a meta-analysis // *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40. N 5–6. P. 383–391.
- Séronie-Vivien S., Delanaye P., Piéroni L., Mariat C. et al. Cystatin C: current position and future prospects // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008. Vol. 46. N 12. P. 1664–1686.
- Shlipak M. G., Mattes M. D., Peralta C. A. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice // *Am. J. Kidney Dis.* 2013. Vol. 62. N 3. P. 595–603.
- Sterner G., Björk J., Carlsson J., Grubb A. et al. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 43. N 3. P. 242–249.
- Svensson-Färbom P., Almgren P., Hedblad B., Engström G. et al. Cystatin C Is Not Causally Related to Coronary Artery Disease // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. N 6. P. e0129269.
- Taglieri N., Fernandez-Berges D. J., Koenig W., Consuegra-Sanchez L. et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 209. N 1. P. 300–305.
- Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., Merzeliak O. et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke // *Stroke*. 2009. Vol. 40. N 4. P. 1296–1303.
- Yang B., Zhu J., Miao Z., Zhou B. et al. Cystatin C is an independent risk factor and therapeutic target for acute ischemic stroke // *Neurotox. Res.* 2015. Vol. 28. N 1. P. 1–7.
- Zappitelli M., Parvex P., Joseph L., Paradis G. et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48. N 2. P. 221–230.
- Zeng Q., Lin K., Yao M., Wei L. Significant correlation between cystatin C, cerebral infarction, and potential biomarker for increased risk of stroke // *Curr. Neurovasc. Res.* 2015. Vol. 12. N 1. P. 40–46. **D**

Библиографическая ссылка:

Кириллова Н. Ч. Сравнительное исследование концентрации цистатина С крови пациентов с острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения и терминальной почечной недостаточностью // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология*. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 28–32.

# Периоперационные кардиальные осложнения при внесердечных операциях

А. Н. Сумин

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

**Цель обзора:** рассмотрение актуальных вопросов диагностики и профилактики периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных операциях.

**Основные положения.** Применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий, с одной стороны, позволяет улучшить прогнозирование риска кардиальных осложнений внесердечных операций, но с другой — приводит к возрастанию числа больных с переоценкой их риска. Бессимптомное повышение уровня тропонина при внесердечных операциях связано с неблагоприятным прогнозом. Необходимость скрининга тропонина в периоперационном периоде и назначения лечения при выявлении его бессимптомного повышения остается дискуссионной.

**Заключение.** Использование МСКТ коронарных артерий для улучшения прогноза кардиальных осложнений при некардиальных операциях пока не может однозначно рекомендоваться. Вопрос о необходимости скрининга тропонина при внесердечных операциях может проясниться после завершения проводимых многоцентровых исследований.

**Ключевые слова:** некардиальные операции, кардиальные осложнения, мультиспиральная компьютерная томография, тропонин.

## Perioperative Cardiac Complications in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery

A. N. Sumin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

**Objective of the Review:** To discuss current issues related to the diagnosis and prevention of perioperative cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery.

**Key Points:** On the one hand, multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the coronary arteries helps better predict the risk for cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. On the other hand, this procedure has led to an increase in the number of patients whose risk has been overestimated. In patients undergoing non-cardiac surgery, an asymptomatic increase in troponin levels is associated with a poor prognosis. The need for troponin screening in the perioperative period and for treatment in cases of its asymptomatic elevation is still controversial.

**Conclusion:** MSCT of the coronary arteries in order to improve the prognosis in case of cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery cannot be definitely recommended. The need for troponin screening in patients undergoing non-cardiac surgery can only be clarified after ongoing multi-center studies have been completed.

**Keywords:** non-cardiac surgery, cardiac complications, multi-slice spiral computed tomography, troponin.

Ежегодно более 200 млн пациентов переносят некардиальные операции, и данное число постоянно возрастает. Известно, что у больных старше 45 лет увеличение уровня тропонина после операции, связанное с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, отмечается примерно в 11% случаев [19]. Около 5 млн оперированных по всему миру достигают такие периоперационные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ) и кардиоваскулярная смерть [19]. Поэтому одной из насущных задач являются предупреждение данных осложнений, диагностика и лечение ИМ, однако в этой области особенно много нерешенных вопросов, что зафиксировано в последних европейских рекомендациях [34] и комментариях к ним [3, 6].

Во-первых, вследствие существенного снижения числа периоперационных кардиоваскулярных событий в каждой отдельной клинике трудно выработать критерии оценки и коррекции их развития [23, 25]. Во-вторых, при значительном повышении чувствительности методов выявления сердечно-сосудистой патологии их возможности в отношении оценки риска послеоперационных осложнений не изменились [11]. В-третьих, проведение рандомизированных клинических исследований по данной проблематике затруднено из-за того, что решение по тактике ведения таких больных зачастую принимает мультидисциплинарный консилиум, это крайне затрудняет рандомизацию и может вести к систематическим ошибкам. В силу указанных причин приходится полагаться

на мнение экспертов, но одни и те же наборы фактов разные группы экспертов могут трактовать по-разному, что показывает, например, сравнение рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology/American Heart Association — ACC/AHA) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), выпущенных в 2014 г. [7, 26, 34].

**Цель настоящего обзора:** рассмотрение актуальных вопросов диагностики и профилактики периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных операциях. При этом мы постарались осветить как известные факты, так и возникшие по поводу них дискуссии.

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Способность идентифицировать больных с повышенным риском периоперационных ишемических событий может повлиять на этапность хирургического лечения, выбор типа операции или отказ от нее в пользу консервативного лечения. Наоборот, у больных низкого риска хирургическое вмешательство может выполняться безопасно без промедления [34]. Однако эксперты признают, что возможности оценки риска кардиальных осложнений при внесердечной операции у конкретного пациента остаются ограниченными [20]. В международных рекомендациях дооперационная оценка риска начинается с клинических шкал [26, 34], но эти шкалы

Сумин Алексей Николаевич — д. м. н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ». 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: an\_sumin@mail.ru

недооценивают риск больших периоперационных осложнений, особенно у пациентов с ограниченной мобильностью до операции [14] и при сосудистых вмешательствах [27].

Появляется все больше данных о том, что неинвазивные нагрузочные тесты недостаточно информативны для выявления больных с риском периоперационных осложнений [4, 11]. Так, их позитивная прогностическая ценность в обнаружении риска кардиоваскулярных осложнений остается менее 20% [30]. Кроме того, периоперационные ИМ могут развиваться и при необструктивных поражениях коронарных артерий из-за разрыва, трещины или кровоизлияния в бляшку вследствие воспалительных или протромботических реакций на оперативное вмешательство [24].

Такие поражения лучше выявляются при визуализации морфологического состояния коронарных артерий, чем при использовании тестов на развитие ишемии миокарда. Если рутинное проведение инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) может быть целесообразным перед хирургическим вмешательством у больных со стенозами в некоронарных артериальных бассейнах [1, 8, 33, 44] ввиду высокой вероятности наличия у таких пациентов коронарного атеросклероза [2, 28], то в других случаях предпочтительна менее инвазивная стратегия с исследованием коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [5].

У больных со стабильной стенокардией выраженность поражения коронарных артерий по данным МСКТ-ангиографии являлась предиктором больших сердечно-сосудистых событий [15]. При оценке способности показателей МСКТ коронарных артерий (кальциевого индекса и распространенности поражения) предвещать кардиальные осложнения при операциях промежуточного риска показано, что пересмотренный индекс сердечного риска (Revised Cardiac Risk Index — RCRI) обладает умеренной предсказательной точностью (AUC = 0,652), но она существенно возрастает при высоком кальциевом индексе (AUC = 0,731) или многососудистом поражении коронарных артерий (AUC = 0,719). Использование обоих показателей МСКТ еще более повышает точность предсказания кардиальных осложнений (AUC = 0,77) [9]. Но отмечены некоторые ограничения данного исследования (ретроспективный характер, малая выборка пациентов, небольшое число кардиальных осложнений, отсутствие их целенаправленного скрининга), которые могут повлиять на достоверность результатов [40].

В связи с этим интерес вызывает исследование Coronary CTA VISION, в котором участвовали 12 центров [47]. Всего изучены 955 больных, которым проводили МСКТ-ангиографию коронарных артерий перед некардиальной операцией.

Среди операций преобладали ортопедические (56%) и сосудистые (30%), реже выполнялись полостные (7,5%) и другие вмешательства (6,5%). Существенной особенностью исследования было то, что данные о степени поражения коронарных артерий были неизвестны исследователям до 30-го дня после операции, а для верификации кардиальных осложнений оценка уровня тропонина проводилась ежедневно в течение первых трех суток после хирургического вмешательства [47].

Данные МСКТ-ангиографии коронарных артерий представляли дополнительную прогностическую информацию по сравнению со значением RCRI. ОР составил 1,51 (95%-й ДИ: 0,45–5,10) для необструктивных поражений коронарных артерий, 2,05 (95%-й ДИ: 0,62–6,74) для обструктивных и 3,76 (95%-й ДИ: 1,12–12,62) для выраженных поражений. Среди больных с периоперационным ИМ (n = 71) выраженное обструктивное поражение коронарных артерий по

данным МСКТ до операции выявлено в 22 (31%) случаях, обструктивное поражение — в 29 (40,8%), необструктивное — в 17 (24%), нормальные коронарные артерии отмечались в 3 (4,2%) случаях [47].

Использование в модели результатов МСКТ-ангиографии коронарных артерий позволило реклассифицировать в группу высокого риска дополнительно 17 больных из тех 77, у которых были кардиоваскулярные осложнения операции — ИМ или летальный исход (p < 0,001 по сравнению с исходной моделью). В то же время по результатам данного исследования 98 из 923 пациентов без кардиальных периоперационных событий были ошибочно отнесены к группе высокого риска кардиальных осложнений (p < 0,001 по сравнению с исходной моделью) [47].

Таким образом, данные о высоком дополнительном прогностическом значении результатов МСКТ-ангиографии коронарных артерий при некардиальных операциях подтвердились лишь частично, точность предсказания в исследовании Coronary CTA VISION оказалась заметно ниже, чем в работе J. H. Ahn и соавт. [9]. Кроме того, переоценка риска осложнений перед операцией у пациентов может иметь такие негативные последствия, как отказ от необходимого вмешательства из-за его якобы высокого риска, проведение дополнительных диагностических обследований (КАГ) и задержка некардиальной операции, избыточное использование ограниченных ресурсов для послеоперационного мониторинга.

## ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ ТРОПОНИНА

Разочарование в возможностях предоперационной оценки риска при неинвазивных исследованиях, сомнения в эффективности превентивной реваскуляризации миокарда и дооперационной медикаментозной терапии заставили переключить внимание на выявление и лечение уже состоявшихся кардиоваскулярных осложнений. Если при некардиальных операциях частота неблагоприятных кардиальных событий (ИМ, летальный исход) составляет примерно 2–3% [41], то повышение уровня тропонина при отсутствии критериев ИМ [48] отмечают у 5–25% больных (в зависимости от контингента обследованных) [13, 19, 21, 22, 43, 50]. Поскольку такое повреждение является бессимптомным, до недавнего времени оно не распознавалось, а в случае выявления повышенных уровней биомаркеров при отсутствии диагностических критериев ИМ [48] на него не обращали внимания. Однако в последнее время в целом ряде исследований показано, что повреждение миокарда связано с ухудшением прогноза после некардиальной операции [13, 19, 22, 29, 42, 50].

В исследовании Perioperative Ischaemic Evaluation (POISE) у больных с изолированным повышением содержания кардиальных биомаркеров был выше 30-дневный риск коронарной реваскуляризации и нефатальной остановки сердца [22]. В исследовании Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) рост уровня тропонина был самым мощным предиктором смерти в течение 30 дней после некардиальной операции, а его более высокие максимальные концентрации ассоциировались с бóльшим риском смерти и более короткой медианой времени до смерти [19].

Метаанализ 14 исследований показал, что повышение содержания тропонина после некардиальной операции является независимым предиктором смерти в течение года (ОР = 6,7; 95%-й ДИ: 4,1–10,9) и в последующем (ОР = 1,8; 95%-й ДИ: 1,4–2,3) [42]. В ретроспективном анализе с включением 51 701 пациента оценка максимального уровня тропонина



после операции повышала способность предсказывать риск смерти. Как и в исследовании VISION, смертность возрастала при увеличении концентрации тропонина [10].

К данным фактам выработаны два разных подхода. При одном из них исследователи предложили для бессимптомного повышения уровня тропонина термин «повреждение миокарда после некардиальной хирургии» (myocardial injury after noncardiac surgery), который шире понятия ИМ и используется для характеристики состояния с изолированным ростом уровней биомаркеров вследствие ишемии миокарда (т. е. при отсутствии другой очевидной причины, например ТЭЛА или миокардита) [13]. Такое повышение необходимо активно выявлять и лечить.

При втором подходе ставится под сомнение необходимость скрининга тропонина в отсутствие симптомов [11, 16].

Существует два направления исследований при первом подходе:

- 1) обнаружение больных, которым показан скрининг тропонина после некардиальных операций;
- 2) разработка тактики лечения при изолированном повышении уровня тропонина.

Рутинный скрининг тропонина предлагается проводить у всех пациентов высокого риска и при операциях промежуточного и высокого риска [32], поскольку увеличение его концентрации у больных низкого риска связано с другими причинами, помимо ишемии миокарда [16]. Уточненные современные представления о риске кардиальных осложнений при оперативных вмешательствах приведены в последних версиях международных рекомендаций [26, 34], а для оценки риска операции, связанного с особенностями пациента, предлагается использовать клинические оценочные шкалы. Среди них наиболее распространена шкала RCRI (или индекс Lee), существуют и более современные шкалы (калькулятор хирургического риска The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) [12], NSQIP MICA [31], реконструированный RCRI [17]). Однако все эти шкалы еще недостаточно апробированы в практике. Есть также мнение, что скрининг тропонина следует проводить не только после сосудистых операций, но и при других хирургических вмешательствах высокого риска (полостных, нейрохирургических, экстренных), а также у лиц старше 65 лет и у больных с установленным атеросклеротическим поражением (или даже при наличии его факторов риска) [46].

Результатов рандомизированных исследований по лечению больных с изолированным повышением уровня тропонина при некардиальных операциях в настоящее время нет, есть только несколько работ с ретроспективным анализом данных в подгруппах. Так, в исследовании POISE использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) было связано со снижением на 46% 30-дневной смертности у больных с периперационным ИМ, а статины уменьшали ее на 76% [22]. Терапия статинами в группе из 337 больных, подвергнутых сосудистым операциям промежуточного и высокого риска, ассоциировалась со снижением годичной смертности (OR = 0,63; 95%-й ДИ: 0,40–0,98) [29].

В недавно опубликованном обзоре авторами предложен алгоритм лечения таких пациентов, основанный на медикаментозной терапии с добавлением АСК и статинов [32]. Виртуальный фармакоэкономический анализ рутинного определения содержания тропонина у всех больных старше 45 лет после некардиальных операций показал, что при назначении АСК и статинов с ожидаемым снижением частоты

кардиоваскулярных событий на 25% общие расходы уменьшаются примерно на 30% [49].

Кроме того, в настоящее время проходят два рандомизированных клинических исследования, которые помогут определить оптимальную тактику лечения таких больных [32]. В исследовании Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery Trial пациенты с повреждением миокарда после некардиального хирургического вмешательства получают либо дабигатрана этексилат и омепразол, либо плацебо. Определяются эффективность этих препаратов в предотвращении больших сердечно-сосудистых событий и безопасность антикоагулянтной терапии. В исследовании Study of Ticagrelor Versus Aspirin Treatment in Patients With Myocardial Injury Post Major Non-Cardiac Surgery оцениваются эффективность и безопасность лечения тикагрелором по сравнению с АСК в схожей популяции больных. В него будет включено около 1000 пациентов с послеоперационным повышением уровня тропонина более чем в 2 раза.

Предлагается также провести международную конференцию по выработке консенсуса по трем вопросам [10]: каковы критерии послеоперационного ИМ? кому проводить послеоперационный скрининг тропонина? какова должна быть тактика лечения больных с изолированным повышением содержания тропонина?

Пока же отношение экспертов к скринингу тропонина достаточно осторожное. Современные рекомендации АСС/АНА предлагают измерять его концентрацию после некардиальной операции при наличии симптомов и признаков ишемии миокарда (класс IA) [26]. Если же признаков ишемии нет, то у больных с высоким риском осложнений скрининг имеет класс рекомендаций IIB, уровень B, несмотря на известный неблагоприятный прогноз у больных с увеличенным содержанием тропонина. Это объясняется отсутствием валидизированной стратегии лечения для улучшения прогноза при повышенном уровне тропонина у пациентов после некардиальной операции [26]. В то же время не рекомендуется рутинное исследование биомаркеров для стратификации риска и профилактики кардиальных осложнений (IIIC) [26].

Как мы видим, в группах экспертов преобладают сторонники второго подхода к проблеме периперационного роста содержания тропонина. Каковы их аргументы?

Прежде всего, подчеркивается неспецифичность повышения уровня тропонина в условиях некардиальных операций, ассоциация высокого уровня тропонина с общей смертностью была более выраженной, чем с ИМ [50], а в исследовании VISION произошло больше невазкулярных смертей, чем сосудистых [19]. Повышение концентрации тропонина имеет прогностическое значение при ряде болезней сердца, не связанных с поражением коронарных артерий (миокардитах, застойной сердечной недостаточности, ушибе сердца), при ТЭЛА и обострении ХОБЛ (за счет перегрузки правых отделов сердца) [11]. Кроме того, рост уровня тропонина может отражать тяжесть заболевания, не связанного с сердцем, например сепсиса или субарахноидального кровоизлияния [11].

При использовании высокочувствительной оценки содержания тропонина его повышение наблюдалось у 25% в когорте исследования Dallas Heart Study [18]. При уровне тропонина более 0,0014 нг/мл отмечено почти пятикратное повышение риска смерти от всех причин при наблюдении в течение 6,4 года, несмотря на учет других сопутствующих факторов. При этом увеличение концентрации тропонина с одинаковой степенью достоверности предсказывало риск смерти как от общих, так и от кардиоваскулярных причин [18].

Соответственно, повышенный уровень тропонина позволяет идентифицировать больных с повышенным риском любого неблагоприятного исхода, а не обязательно кардиоспецифического. Есть мнение, что рутинный скрининг тропонина может принести скорее вред, чем пользу из-за отсутствия эффективной стратегии лечения, а также из-за возможной опасности стандартной терапии ИМ и исключения внимания с истинной причины неблагоприятного события, т. е. невазкулярных состояний, на ИМ [11].

Поскольку повышение уровня тропонина при отсутствии симптомов ишемии не предсказывает специфический тип смерти, больных необходимо лечить индивидуально. Периоперационная ишемия и воспаление способны вызвать повреждение других органов, и летальный исход скорее может быть результатом мультиорганный, чем миокардиального повреждения. Лечение, назначаемое в таких случаях (антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия), способно привести к повышенной кровоточивости или к необязательным кардиальным катетеризациям, и терапия β-блокаторами в периоперационный период также может быть опасна. Поэтому рутинное назначение в подобных случаях кардиальных препаратов до сих пор не практикуется [16].

Существует еще один взгляд на проблему [37], высказанный в комментарии к статье Р. G. Noordzij и соавт. [45]. В статье показано, что послеоперационное повышение уровня высокочувствительного тропонина T является сильным предиктором некардиальных осложнений в течение 30 дней, длительной госпитализации и госпитальной смерти у больных при больших абдоминальных операциях [45]. Авторы комментария отмечают кажущийся парадокс: почему очень чувствительный и специфичный тест по диагностике повреждения миокарда и ИМ предсказывает скорее некардиальные, чем кардиальные осложнения? [37] Дополнительный анализ как собственных данных, так и недавно опубликованных работ [10, 13, 39, 45, 50] позволил авторам заключить, что незначительное повышение содержания тропонина после операции связано с некардиальными осложнениями, в то время как более выраженный его рост лучше коррелирует с кардиальными симптомами и осложнениями, хотя любое увеличение концентрации тропонина ассоциировано с возрастанием смертности [37].

Это можно объяснить тем, что повреждение миокарда иногда возникает после продолжительного дисбаланса

между доставкой и потреблением кислорода в ответ на операционный стресс, особенно у больных с ограниченным коронарным или миокардиальным резервом [35]. Так, недавно было показано, что диастолическая дисфункция часто выявляется и ассоциирована с повышением уровня тропонина и летальными исходами у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком [36, 38]. Некардиальные осложнения увеличивают нагрузку на сердце пациента, и неудивительно, что смертность повышена у больных с предшествующими заболеваниями сердца, которые часто сопровождаются ростом концентрации тропонина. Напротив, первичное кардиальное повреждение может вести к развитию сердечной недостаточности и ухудшению состояния других важных органов, таких как почки, что приводит к смерти от несердечных причин. Соответственно, важной задачей становится разработка способов определения специфики обеих ситуаций для создания стратегии лечения с учетом как кардиальных, так и некардиальных патологий [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надежды, возлагавшиеся на мультиспиральную компьютерную ангиографию коронарных артерий в плане улучшения прогноза кардиальных осложнений при некардиальных операциях, оправдались не полностью. С одной стороны, улучшение прогноза оказалось не столь значимым, как в предыдущих исследованиях, с другой — у заметного числа больных риск осложнений был переоценен.

Изолированное повышение уровня тропонина после некардиальных операций встречается достаточно часто и связано с ухудшением прогноза. Одни эксперты ввели термин «повреждение миокарда после некардиальных операций», предлагают проводить скрининг уровня тропонина у больных высокого риска и при его повышении назначать кардиальную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту, статины). Другая точка зрения состоит в том, что рост уровня тропонина после некардиальных хирургических вмешательств свидетельствует о повышении общего риска неблагоприятного исхода, а не риска, специфически связанного с кардиальными патологиями. Поэтому лечение должно быть направлено на индивидуальные проблемы пациента, а не на повреждение миокарда, а скрининг тропонина может даже принести больше вреда, чем пользы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш Л. С., Сумин А. Н., Евдокимов Д. О., Безденежных А. В. и др. Роль клинической оценки и коронароангиографии в снижении числа кардиальных осложнений при сосудистых операциях промежуточного и высокого риска // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т. 18. № 4. С. 33–41.
2. Вачёв А. Н., Шукин Ю. В., Суркова Е. А., Дмитриев О. В. Медикаментозное ведение пациентов с ИБС перед выполнением операции каротидной эндартерэктомии // *Комплекс. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013. № 4. С. 83–87.
3. Дупляков Д. В. Новые Европейские рекомендации по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств — новые старые песни о главном? // *Рос. кардиол. журн*. 2015. № 8. С. 4–5.
4. Сумин А. Н., Барбараш О. Л. Противоречия в тактике оценки и снижения риска кардиологических осложнений при некардиальных операциях: неинвазивные стресс-тесты // *Сердце*. 2011. № 4. С. 199–206.
5. Сумин А. Н., Корок Е. В., Коков А. Н., Жучкова Е. А. и др. Роль мультиспиральной компьютерной томографии и стресс-эхокардиографии в оценке риска развития кардиологических осложнений при некардиальных операциях // *Кардиология*. 2014. № 5. С. 39–47.
6. Сумин А. Н., Сумин Д. А. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях (по материалам Европейского

конгресса кардиологов — 2014, Барселона) // *Комплекс. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014. № 4. С. 53–61.

7. Сумин А. Н., Сумин Д. А. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли различия между европейскими и американскими рекомендациями 2014 года? // *Креативная кардиология*. 2015. № 1. С. 5–18.
8. Чернявский А. М., Карпенко А. А., Чернявский М. А., Дюсюнов А. А. и др. Кардиальные осложнения и их профилактика в хирургии аневризм брюшной аорты // *Комплекс. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013. № 4. С. 88–93.
9. Ahn J. H., Park J. R., Min J. H., Sohn J. T. et al. Risk stratification using computed tomography coronary angiography in patients undergoing intermediate-risk noncardiac surgery // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Vol. 61. N 6. P. 661–668.
10. Beattie W. S., Karkouti K., Tait G., Steel A. et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients // *Can. J. Anaesth*. 2012. Vol. 59. N 11. P. 1013–1022.
11. Beckman J. A. Postoperative troponin screening: a cardiac Cassandra? // *Circulation*. 2013. Vol. 127. N 23. P. 2253–2256.
12. Bilimoria K. Y., Liu Y., Paruch J. L., Zhou L. et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons // *J. Am. Coll. Surg*. 2013. Vol. 217. N 5. P. 833–842.e1–3.

13. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M. T., Villar J. C. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes // *Anesthesiology*. 2014. Vol. 120. N 3. P. 564–578.
14. Chan A., Livingstone D., Tu J. The Goldman and Detsky cardiac-risk indices: do they work in patients undergoing hip-fracture surgery? // *Ann. R. Coll. Physicians Surg. Can.* 1999. Vol. 32. N 6. P. 337–341.
15. Chow B. J., Small G., Yam Y., Chen L. et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2011. Vol. 4. N 5. P. 463–472.
16. Cohn S. Postoperative troponin surveillance: a diagnostic dilemma // *CCJM*. 2015. Vol. 82. N 9. P. 603–605.
17. Davis C., Tait G., Carroll J., Wijeyesundera D. N. et al. The Revised Cardiac Risk Index in the new millennium: a single-centre prospective cohort re-evaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients // *Can. J. Anaesth.* 2013. Vol. 60. N 9. P. 855–863.
18. de Lemos J. A., Drazner M. H., Omland T., Ayers C. R. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // *JAMA*. 2010. Vol. 304. N 22. P. 2503–2512.
19. Devereaux P. J., Chan M. T., Alonso-Coello P., Walsh M. et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery // *JAMA*. 2012. Vol. 307. N 21. P. 2295–2304.
20. Devereaux P. J., Chan M. T., Eikelboom J. Major vascular complications inpatients undergoing non-cardiac surgery: the magnitude of the problem, risk prediction, surveillance, and prevention // *Evidence based cardiology / S. Yusuf, J. Cairns, A. J. Camm, E. L. Fallen et al. (eds.). 3<sup>rd</sup> ed. London: BMJ Books, 2009. P. 47–62.*
21. Devereaux P. J., Goldman L., Cook D. J., Gilbert K. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk // *CMAJ*. 2005. Vol. 173. N 6. P. 627–634.
22. Devereaux P. J., Xavier D., Pogue J., Guyatt G. et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. N 8. P. 523–528.
23. Devereaux P. J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G. et al. Effects of extended release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. N 9627. P. 1839–1847.
24. Duvall W. L., Sealove B., Pungoti C., Katz D. et al. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 80. N 5. P. 768–776.
25. Finks J. F., Osborne N. H., Birkmeyer J. D. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. N 22. P. 2128–2137.
26. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D., Barnason S. A. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. N 22. P. e77–137.
27. Ford M. K., Beattie W. S., Wijeyesundera D. N. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 152. N 1. P. 26–35.
28. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., Cosentino F. et al. Non-coronary atherosclerosis // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 17. P. 1112–1119.
29. Garcia S., Marston N., Sandoval Y., Pierpont G. et al. Prognostic value of 12-lead electrocardiogram and peak troponin I level after vascular surgery // *J. Vasc. Surg.* 2013. Vol. 57. N 1. P. 166–172.
30. Grayburn P. A., Hillis L. D. Cardiac events in patients undergoing non-cardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138. N 6. P. 506–511.
31. Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A., Kaushik M. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // *Circulation*. 2011. Vol. 124. N 4. P. 381–387.
32. Horr S., Reed G., Menon V. Troponin elevation after noncardiac surgery: Significance and management // *CCJM*. 2015. Vol. 82. N 9. P. 595–602.
33. Illuminati G., Ricco J.-B., Greco C., Mangieri E. et al. Systematic pre-operative coronary angiography and stenting improves post-operative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010. Vol. 39. N 2. P. 139–145.
34. Kristensen S. D., Knuuti J., Saraste A., Anker S. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 35. P. 2383–2431.
35. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003. Vol. 17. N 1. P. 90–100.
36. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. N 7. P. 895–903.
37. Landesberg G., Jaffe A. S. 'Paradox' of troponin elevations after non-cardiac surgery // *Br. J. Anaesth.* 2015. Vol. 114. N 6. P. 863–865.
38. Landesberg G., Jaffe A. S., Gilon D., Levin P. D. et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation // *Crit. Care Med.* 2014. Vol. 42. N 4. P. 790–800.
39. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., Wolf Y. G. et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. N 9. P. 1547–1554.
40. Lange R. A. Pre-operative risk assessment with cardiac computed tomography: all dressed up and nowhere to go // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. N 6. P. 669–671.
41. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M., Thomas E. J. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. 1999. Vol. 100. N 10. P. 1043–1049.
42. Levy M., Heels-Ansdell D., Hiralal R., Bhandari M. et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Anesthesiology*. 2011. Vol. 114. N 4. P. 796–806.
43. McFalls E. O., Ward H. B., Moritz T. E., Apple F. S. et al. Predictors and outcomes of a perioperative myocardial infarction following elective vascular surgery in patients with documented coronary artery disease: results of the CARP trial // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. N 3. P. 394–401.
44. Monaco M., Stassano P., Di Tommaso L., Pepino P. et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study // *JACC*. 2009. Vol. 54. N 11. P. 989–996.
45. Noordzij P. G., van Geffen O., Dijkstra I. M., Boerma D. et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery // *Br. J. Anaesth.* 2015. Vol. 114. N 6. P. 909–918.
46. Rodseth R., Devereaux P. J. Should we measure troponin routinely in patients after vascular surgery? URL: [www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/14/46/shouldwe-measure-troponin-routinely-in-patients-after-vascular-surgery?w\\_nav=LC](http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/14/46/shouldwe-measure-troponin-routinely-in-patients-after-vascular-surgery?w_nav=LC) (дата обращения — 05.08.2015).
47. Sheth T., Chan M., Butler C., Chow B. et al. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study // *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. h1907.
48. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. 2012. Vol. 126. N 16. P. 2020–2035.
49. Torborg A., Ryan L., Kantor G., Biccadd B. M. The pharmacoeconomics of routine postoperative troponin surveillance to prevent and treat myocardial infarction after non-cardiac surgery // *S. Afr. Med. J.* 2014. Vol. 104. N 9. P. 619–623.
50. van Waes J. A., Nathoe H. M., de Graaff J. C., Kemperman H. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality // *Circulation*. 2013. Vol. 127. N 23. P. 2264–2271. **D**

## Библиографическая ссылка:

Сумин А. Н. Периоперационные кардиальные осложнения при внесердечных операциях // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 33–37.

## «Кардиологические больные, у которых имеются и другие заболевания, тоже нуждаются в нашей помощи, поэтому мы назвали наше направление кардиосоматической реабилитацией»

*Аронов Давид Меерович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Руководитель лаборатории кардиологической реабилитации ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, член президиума Национального общества по изучению атеросклероза, член правления и председатель научной секции по кардиореабилитации и вторичной профилактике Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной реабилитации и профилактике, член правления Международной организации «Друзья сердца по всему миру». Автор и соавтор свыше 500 научных статей в ведущих российских и иностранных научных журналах, более десяти монографий, семи руководств для врачей, около 30 методических рекомендаций и пособий, трех патентов на изобретение, двух медицинских технологий, четырех научных фильмов. Под его руководством выполнено 36 кандидатских и восемь докторских диссертаций. Награжден знаком «Отличник здравоохранения» (1973), премией Михаила Ломоносова за выдающийся вклад в развитие науки, образования, культуры и искусства (2004), двумя премиями Российского общества кардиологов.*



— Давид Меерович, с чего начался Ваш путь в медицину, как Вы стали врачом?

— У меня очень интересная история. Я окончил медицинский институт в Ташкенте, учился хорошо, меня распределили во Фрунзенский район Бухарской области, в кишлак. Это километров 20–25 от города, дорог нет. В то время я жил в кишлаке, а по выходным ездил на велосипеде домой в Бухару и возвращался в понедельник. Районная больница, в которую меня направили, обслуживала все пригороды Бухары, в моем распоряжении была машина скорой помощи. Там я проработал два года и получил ценнейший опыт.

В моем ведении находились родильное отделение и стационар на 50 коек. Вначале нас было двое, потом прежний доктор ушел, и я практически полтора года работал один. Практика у меня была как у земских врачей. В районной больнице я научился быть самостоятельным, находить выход из разных ситуаций, искать и анализировать литературу и чувствовал себя, откровенно говоря, совсем неплохо. Не было специалиста, с которым можно было бы посоветоваться, но оставались книги. Населению нравилась моя работа.

Вторым важным этапом стал период, когда мне удалось перебраться в Бухару, в мощную областную больницу. Там я пришелся ко двору, потому что был самостоятельным, опытным и ничего не боялся. Два года проработал терапевтом, специализировался по электрокардиографии и организовал в бухарской больнице электрокардиологическую службу. До меня там вообще не было никакой электрокардиографии. Будучи клиническим ординатором в терапевтическом отделении, давал заключения по кардиографии, обслуживал больницу.

Как-то мне в руки попала толстая, но очень интересная книга — «Труды 14-го Всесоюзного съезда терапевтов». Среди других там был большой доклад Александра Леонидовича Мясникова, заложившего основы кардиологии в нашей стране. В этом потрясающем докладе была представлена теория развития атеросклероза у человека, излагались новейшие методы его диагностики, лечения и, самое главное, классификация стадий развития атеросклероза, которая актуальна по сей день. Тогда я понял, что мне нужно попасть в институт, которым руководил А. Л. Мясников, — в Институт терапии АМН СССР (ныне — НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова). Поэтому

для поступления в аспирантуру я выбрал именно его и отправил свои документы на имя Александра Леонидовича. Ответ содержал просьбу прислать реферат. Я взял «Труды 14-го Всесоюзного съезда терапевтов» и написал реферат на тему «Атипичные формы инфаркта миокарда». В «Трудах...» было много докладов на эту тему. Реферат понравился экзаменаторам.

Для поступающих конкурс был очень велик — более десяти человек на единственное место. Комиссия была внушительная: сам Мясников, его заместитель — член-корреспондент АМН СССР Иван Иванович Сперанский, знаменитые профессора... На экзамене всего два человека получили пятерки: я и девушка-москвичка, тоже по фамилии Аронова. В итоге мы остались вдвоем и претендовали на одно свободное место. Я думал, что предпочтут ее, потому что она из Москвы, но в начале сентября получил сообщение, что меня приняли в аспирантуру.

Первым моим руководителем стала профессор Нина Александровна Ратнер. Она была известным нефрологом, работала чрезвычайно интересно. Получая новые знания по нефрологии, я делился ими в письмах врачам и руководителю

терапевтического отделения, в котором работал прежде в бухарской больнице.

Одним словом, я имел практическую подготовку, желание работать, совершенствоваться в медицине, мог делать какие-то самостоятельные шаги, углубленно изучал литературу и сам ее анализировал. Все это мне очень помогло, я окончил аспирантуру, и меня оставили работать в моем любимом институте.

— **Ваша диссертация была по нефрологии или по кардиологии?**

— Первая диссертация была посвящена атеросклерозу и кальцинозу артерий. Есть два вида кальциноза. Первый — когда на стенках сосудов откладывается холестерин и образуются атеросклеротические бляшки, происходит закупорка сосудов. Второй вид — это диффузный кальциноз мышечного слоя артерий типа Мёнкеберга. Нужно было выяснить, в чем разница между ними и какова роль кальция в их происхождении.

— **Расскажите, пожалуйста, о том, как Вы начали заниматься направлением кардиореабилитации.**

— После окончания аспирантуры, оставшись в этом же институте, я работал младшим научным сотрудником в инфарктном отделении у профессора Евгения Ивановича Чазова. Именно тогда (в начале 1960-х годов) в мире бурно развивалась кардиология, в том числе кардиологическая реабилитация. Александр Леонидович Мясников был связан со многими выдающимися иностранными учеными-кардиологами. К нам в институт приезжали знаменитые ученые, и он организовывал встречи с ними, конференции. После преждевременной смерти академика А. Л. Мясникова директором института стал его выдающийся ученик Е. И. Чазов.

Как-то Евгений Иванович вызвал меня к себе и предложил заняться новым научным направлением — реабилитацией больных после инфаркта миокарда — во вновь организуемом отделении. Это произошло в 1968 году. С тех пор и по настоящее время я увлеченно занимаюсь этой благодатной темой. За прошедшее время нам удалось создать и внедрить в масштабе страны систему поэтапной реабилитации больных после инфаркта, нестабильной стенокардии, после операций на сердце и сосудах.

Следует сказать, что ранее и у нас, и за рубежом господствовала теория полно-

го обездвиживания больного с инфарктом миокарда: считалось, что во время физического напряжения при остром инфаркте миокарда может произойти смертельный разрыв миокарда, развиться аневризма сердца. Во всем мире больные с инфарктом находились на постельном режиме многие недели, причем на строжайшем (с запретом присаживаться, поворачиваться) — не менее трех-четырёх недель! Это было мучительно не только пациенту, но и нам — врачам и всему медицинскому персоналу. Многие относились к идее ранней активизации, раннего расширения режима крайне неприязненно. Считали, что это чуть ли не вредительство.

Необходимо было в опытным порядке разрабатывать методику быстрой активизации и перевода больного из больницы в санаторий для продолжения реабилитации. В течение восьми лет мы переводили больных с инфарктом миокарда в подмосковный санаторий «Подлипки». Условия там были очень хорошими, врачи — высококвалифицированными. Они понимали, что участвуют в чем-то новом и перспективном, и ревностно относились к своей работе.

Мы сотрудничали весьма эффективно, но все-таки сразу посадить больного в кровати было страшно — я решил сокращать постельный режим постепенно. В результате вместо 24 суток больные оставались на постельном режиме не более недели. Они выполняли лечебную гимнастику, учились ходить, обслуживать себя и уже через месяц переводились в специально организованные отделения санатория «Подлипки».

За шесть-восемь лет мы набрали материал, который послужил основанием для того, чтобы действительно рано и быстро активизировать пациентов, энергично расширять режим, сразу давать больным физические нагрузки (дозированные, конечно). Все это достигалось посредством внедрения методики лечебной физкультуры, а я был тем, кто впервые посадил пациента на велосипед через три-четыре недели после инфаркта и начал проводить пробу с физической нагрузкой. Мне довелось развивать методологию нагрузочных проб в стране и быть первым в этом направлении.

— **Давид Меерович, Вы сказали, что за рубежом тоже существовала тактика длительного обездвиживания пациента с инфарктом. Вы и в мировом масштабе были пионером нового направления?**

— Нет! Внедрению ранней реабилитации дала толчок Всемирная организация здравоохранения.

— **Можно ли утверждать, что мы внедряли новый подход одновременно с западными странами?**

— Мы шли с небольшим отрывом от них. Всемирная организация здравоохранения опубликовала свои рекомендации в 1965-м, а в 1968-м мы начали рано расширять режим в пилотном проекте, и к 1980 году у нас сформировалась государственная система поэтапной реабилитации, которая была внедрена в практику в масштабах СССР. Она дала блестящие результаты и считалась лучшей в мире.

— **Наши врачи ориентируются и на зарубежные данные. Велика ли вероятность точно следовать американским, европейским рекомендациям в наших реалиях?**

— Просто так использовать их подходы невозможно. У нас совершенно другое мышление: мы более осторожны и, я бы сказал, основательны.

— **Давид Меерович, расскажите о Российском обществе кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, которое Вы возглавляете.**

— Я решил организовать это общество, и в 1995 году состоялась его первая конференция. К этому времени мы уже разрабатывали методики реабилитации кардиологических больных, у которых имеются и другие заболевания. Такие пациенты тоже нуждаются в нашей помощи, поэтому мы назвали наше направление кардиосоматической реабилитацией.

Общество, которое мы создали, имеет огромное значение. У нас более 60 региональных отделений со своей структурой, которые самостоятельно проводят работу на локальном уровне, много научных секций. Сейчас мы заканчиваем новые клинические рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике у больных после коронарного шунтирования.

— **Скажите, пожалуйста, несколько слов о Вашей семье.**

— Моя жена — инженер-электронщик. Мы вместе с 1962-го — уже более полувека! У нас двое детей, десять внуков и правнучка.

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

# Информативность различных методов лучевой диагностики при сочетании подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция

С. А. Владимиров, М. С. Елисеев, Л. А. Божьева, А. В. Смирнов, М. В. Северинова, А. В. Волков

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

**Цель исследования:** оценить информативность рентгенографии (Рг), компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) при дифференциальной диагностике подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция (БДПК).

**Материалы и методы.** В одномоментное исследование были включены 73 пациента (54 мужчины и 19 женщин): I группа — больные с сочетанием БДПК и подагры (n = 22), II группа — с наличием в синовиальной жидкости кристаллов пирофосфата кальция (n = 26), III группа — с подагрой (n = 25). Всем пациентам делали Рг, КТ и УЗИ коленных суставов.

**Результаты.** Хондрокальциноз (ХК) у больных с кристаллами пирофосфата кальция выявляли в 54% случаев по данным Рг, в 73% — по компьютерным томограммам и в 100% случаев по данным УЗИ. При подагре Рг показала наличие внутрикостных тофусов у 32%; КТ — внутрикостные тофусы у 92% и мягкотканые тофусы у 80%; УЗИ — наличие двойного контура у 100%, мягкотканые тофусы у 80% и ХК у 12% больных. У пациентов с подагрой и кристаллами пирофосфата кальция в синовиальной жидкости ультразвуковые признаки ХК и двойной контур имелись в 100% случаев, мягкотканые тофусы УЗИ показало в 59%, а КТ — в 50% случаев. По данным Рг ХК был у 72% таких пациентов, по данным КТ — у 86%; внутрикостные тофусы обнаружались при Рг у 27% и при КТ у 72% больных.

**Заключение.** УЗИ продемонстрировало признаки обоих заболеваний — ХК и двойной контур — у всех больных с сочетанием кристаллов моноурата натрия и пирофосфата кальция в синовиальной жидкости. КТ выявляла внутрикостные тофусы в первой и третьей группах почти в 3 раза чаще, чем Рг. Кроме того, возможность КТ обнаруживать мягкотканые тофусы практически идентична таковой у УЗИ.  
**Ключевые слова:** подагра, болезнь депонирования пирофосфата кальция, рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование.

## Usefulness of Different Imaging Techniques in Diagnosing Gout and Concomitant Calcium Pyrophosphate Deposition Disease

S. A. Vladimirov, M. S. Eliseev, L. A. Bozhieva, A. V. Smirnov, M. V. Severinova, A. V. Volkov

V. A. Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow

**Study Objective:** To assess the usefulness of X-ray, computed tomography (CT) and ultrasound (US) in the differential diagnosis of gout and concomitant calcium pyrophosphate deposition disease (CPDD).

**Materials and Methods:** Seventy-three patients (54 males and 19 females) were enrolled into a one-stage study. Group I included patients who had CPDD and gout (n = 22), Group II included patients who had calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid (n = 26) and Group III included patients with gout (n = 25). All patients had X-ray, CT and US of their knee joints.

**Study Results:** In patients who had calcium pyrophosphate crystals, chondrocalcinosis (CC) was detected in 54% by X-ray, in 73% by computed tomography and in 100% by US. In gout patients, X-ray helped detect intraosseous tophi in 32% of cases; CT showed intraosseous tophi and soft-tissue tophi in 92% and 80% of cases, respectively, and US revealed the double-contour sign, soft-tissue tophi and CC in 100%, 80% and 12%, respectively. In gout patients who had calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid, CC and the double-contour sign were detected by US in 100% of cases; soft-tissue tophi were revealed in 59% by US and in 50% by CT. In this patient population, CC was detected in 72% by X-ray and in 86% by CT; and intraosseous tophi were found in 27% by X-ray and in 72% by CT.

**Conclusion:** Ultrasound revealed the signs of both diseases — CC and the double-contour sign — in all patients who had sodium-monourate crystals and calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid. In Groups I and III, CT detected intraosseous tophi three times more often than X-ray. Moreover, in detecting soft-tissue tophi, CT was almost as effective as US.

**Keywords:** gout, calcium pyrophosphate deposition disease, X-ray, computed tomography, ultrasound.

К основным микрокристаллическим артритам относятся подагра и болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК). Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетичес-

скими факторами [1]. БДПК является результатом накопления кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в суставном хряще и возникающего из-за этого воспаления иммунного характера [2]. Осаждение кристаллов МУН и ПФК может способствовать развитию острого и хронического воспаления суставов. О наличии в синовиальной жидкости одновременно кристаллов МУН и ПФК было сообщено несколькими авторами [9, 22, 23].

**Божьева Лилия Альбертовна** — к. м. н., сотрудник рентгенологического отделения ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Владимиров Сергей Александрович** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: ser\_vlad@mail.ru

**Волков Александр Витальевич** — к. м. н., заведующий лабораторией инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Елисеев Максим Сергеевич** — к. м. н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: elicmax@rambler.ru

**Северинова Мария Викторовна** — младший научный сотрудник лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Смирнов Александр Викторович** — д. м. н., профессор, заведующий рентгенологическим отделением ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

«Золотой стандарт» диагностики обоих заболеваний — обнаружение кристаллов в синовиальной жидкости. Тем не менее использование различных методов визуализации имеет большое значение для диагностики и лечения смешанных микрокристаллических артритов. Это особенно важно для диагностики БДПК, которой уделяется мало внимания.

Обычная рентгенография (Рг) благодаря ее низкой стоимости и доступности является основным методом визуализации. Она широко используется для обнаружения специфических признаков обоих заболеваний: кальцификации хряща (хондрокальциноза — ХК) при БДПК или внутрикостных тофусов при подагре. При кристалл-верифицированном диагнозе БДПК рентгенологически ХК выявляется в 29–98% случаев [17–19]. Ранее сообщалось, что Рг показывает наличие ХК только у 50% больных с кристалл-верифицированным диагнозом БДПК [6].

В соответствии с рекомендациями Европейской лиги борьбы с ревматизмом (European League Against Rheumatism) по диагностике подагры, Рг суставов недостаточно, чтобы подтвердить диагноз на ранней стадии, хотя рентгенологические изменения могут существовать на всех стадиях заболевания [26].

Недавно опубликованные данные подтверждают, что КТ суставов является важным методом визуализации при подагре и БДПК. КТ более информативна, чем Рг, в обнаружении ХК коленных суставов у пациентов с БДПК [6]. Показано, что применение КТ, а не МРТ и УЗИ, у больных хронической тофусной подагрой способствует выявлению мягкотканых и внутрикостных тофусов [15]. Кроме того, КТ суставов дает возможность отличить МУН от кальция, содержащего депозиты, благодаря различным значениям их плотности [20].

УЗИ суставов стало широко используемым методом визуализации в течение последних нескольких лет. При подагре УЗИ может показать отложения МУН в мягких тканях (тофусы) и на поверхности хряща — двойной контур [4]. Название «двойной контур» связано со способностью кристаллов МУН депонироваться на поверхности хряща, что при УЗИ выглядит как дополнительная светлая линия, параллельная линии перехода субхондральной кости в хрящ. УЗИ оказалось также чувствительным и специфичным методом для обнаружения ХК у пациентов с БДПК [6, 9, 10]. Тем не менее работ по сравнению информативности различных методов визуализации при смешанных микрокристаллических артритах мало.

**Цель исследования:** оценить информативность Рг, КТ и УЗИ при дифференциальной диагностике подагры и БДПК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование, проведенное в 2014 г. в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В. А. Насоновой, были включены 73 пациента (54 мужчины и 19 женщин), которые поступили с подозрением на микрокристаллический артрит. На основании результатов анализа синовиальной жидкости участников разделили на три группы: 22 человека с кристаллами МУН и ПФК в синовиальной жидкости составили *I группу*; 26 пациентов с кристалл-верифицированным диагнозом БДПК — *II группу*; 25 больных с кристалл-верифицированным диагнозом подагры — *III группу*.

У всех пациентов на момент осмотра был артрит, им произвели диагностическую пункцию с исследованием синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии (микроскоп Olympus CX31-P, Япония). Пациентам делали УЗИ, Рг и КТ коленных суставов. Основные данные больных представлены в *таблице*.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения был возраст старше 18 лет. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, подозрение на септический артрит и другое ревматическое заболевание.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Statistica 8.0, Биостатистика. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ( $M \pm SD$ ), использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью Рг не удалось выявить ХК и мягкотканые тофусы у больных подагрой (*рис.*). ХК при БДПК и при сочетании ее с подагрой статистически значимо чаще выявляли при помощи УЗИ, чем Рг ( $p = 0,0001$  и  $p = 0,008$  соответственно), различий между КТ и Рг, а также между КТ и УЗИ не было. КТ и УЗИ чаще Рг показывали наличие мягкотканых тофусов как у больных подагрой, так и при сочетании ее с БДПК ( $p = 0,0001$  в обоих случаях). Внутрикостные тофусы у пациентов обеих этих групп чаще были видны при КТ, чем при Рг (в *I группе*  $p = 0,0001$ , в *III группе*  $p = 0,0026$ ).

Таблица

Клиническая характеристика больных ( $n = 73$ )

Параметры	I группа (БДПК + подагра, $n = 22$ )	II группа (БДПК, $n = 26$ )	III группа (подагра, $n = 25$ )
Острый/хронический артрит, $n$ (%)	6/16 (27,3/72,7)	8/18 (30,8/69,2)	2/23 (8,0/92,0)**
Пол: м/ж, $n$ (%)	19/3 (86,4/13,6)	15/11 (57,7/42,3)	20/5 (80,0/20,0)
Возраст, лет ( $M \pm SD$ )	59,5 $\pm$ 7,3*	50,7 $\pm$ 9,3	52,4 $\pm$ 12,4
Длительность болезни (от первого эпизода артрита), годы ( $M \pm SD$ )	13,21 $\pm$ 6,79*	5,37 $\pm$ 4,39	10,30 $\pm$ 7,00
Тофусы мягких тканей около коленного сустава, $n$ (%)	9 (40,9)	0	10 (40,0)
Тофусы мягких тканей другой локализации, $n$ (%)	8 (36,4)	0	15 (60,0)
Вовлеченный сустав	16 — коленный, 6 — I плюснефаланговый	коленный	коленный

\* Отличие от II группы статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

\*\* Отличие от I и II групп статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Примечание. БДПК — болезнь депонирования пирофосфата кальция.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Сочетание БДПК и подагры встречается достаточно редко. Существует несколько описывающих его публикаций [5, 8, 12, 24, 25], причина такого сочетания не до конца ясна [16]. Диагноз БДПК в исследованиях [5, 8] ставили на основе наличия ХК по данным Рг пораженных суставов. Возможно, что аномальный хрящ и воспаление, обусловленное кристаллами ПФК, могут способствовать осаждению кристаллов МУН и, наоборот, кристаллы ПФК откладываются в случае воспаления при подагре. Тем не менее и БДПК, и подагра — довольно распространенные заболевания, и неудивительно, что в некоторых случаях они сосуществуют, особенно у пожилых пациентов [26]. Нам не встретилось в литературе сравнение различных методов визуализации у больных со смешанными микрокристаллическими артритами.

Достаточно хорошо известен рентгенологический феномен, типичный для поздней подагры, — симптом «пробойника». Рентгенографически диагностируемые изменения развиваются в 10–40% случаев после повторных атак артрита и являются одним из поздних проявлений болезни [3, 22]. У большинства больных с рецидивирующим артритом и длительностью болезни 3–5 лет не удается идентифицировать какие-либо костные дефекты. Таким образом, рентгенологические изменения нельзя считать ранними для подагры [27].

При разработке классификационных критериев подагры было показано, что субкортикальные кисты без эрозий обнаруживаются у 11,9% больных подагрой и у 1,0–3,4% пациентов с пирофосфатной артропатией, ревматоидным и септическим артритом. Несмотря на низкую чувствительность и специфичность, этот рентгенологический признак был включен в клинико-лабораторный перечень критериев подагры.

W. С. Рех установлено, что типичные, четко дифференцируемые «перфорированные» околосуставные эрозии с нависающими краями определяются рентгенологически не ранее чем через 6–12 лет после первого острого приступа подагры [21]. По нашим данным, внутрикостные тофусы при Рг выявляются у 32% больных подагрой и у 27% пациентов с сочетанием ее с БДПК.

В настоящее время Рг является «золотым стандартом» диагностики ХК в ежедневной практике и в клинических исследованиях. Однако ее чувствительность и специфичность либо не изучены (для коленных суставов), либо низкие. Так, для выявления ХК в лучезапястных суставах Рг обладает низкой чувствительностью (ОШ = 0,29; 95%-й ДИ: 0,05–0,62) и специфичностью (ОШ = 0,20; 95%-й ДИ: –0,15–0,55) [28]. Выявление ХК при Рг может быть затруднено малым размером кристаллов ПФК, недоступной локализацией либо значительной потерей хряща вследствие его разрушения [11]. Было показано, что ХК по данным Рг диагностируется у 50% больных [6], что согласуется с результатами нашего исследования: Рг позволила выявить ХК у 54% пациентов с БДПК и у 72% с сочетанием ее с подагрой.

УЗИ суставов при подагре и БДПК считается перспективным методом, и не исключено, что при создании новых критериев диагностики подагры такой признак, как двойной контур, будет предложен в качестве инструментального критерия.

Другим патологическим признаком, который можно идентифицировать с помощью УЗИ при подагре, является тофус. Выявление тофусных структур способствует проведению ранних терапевтических мероприятий.

По нашим данным, двойной контур был у всех пациентов с подагрой и с сочетанием подагры и БДПК. Мягкотканые тофусы выявлены у 80% больных подагрой и у 59% с сочетанием ее с БДПК.

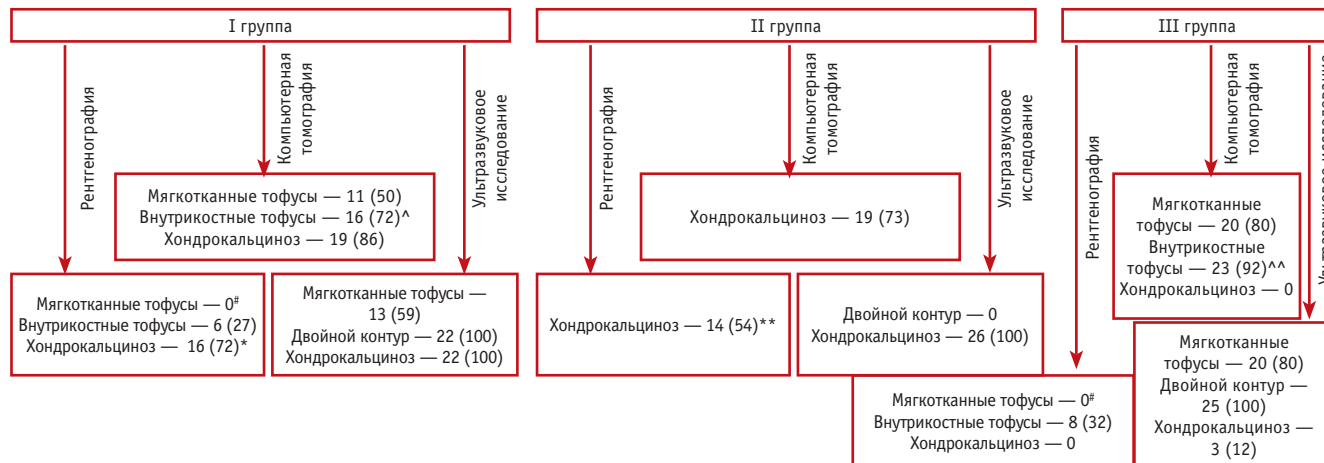
УЗИ показало наличие ХК у всех пациентов с БДПК и с подагрой и БДПК, а также у 12% больных подагрой. Такой результат согласуется с данными G. Filippou и соавт., которые зафиксировали высокую чувствительность (ОР = 0,87; 95%-й ДИ: 0,69–1,04) и специфичность (ОР = 0,96; 95%-й ДИ: 0,90–1,03) УЗИ суставов в диагностике ХК [9].

Необходимо подчеркнуть, что из трех критериев наличия ХК, предложенных B. Frediani, мы учитывали при УЗИ только типичный признак — линейную кальцификацию в толще хряща, аналогичную рентгенологическому признаку [10]. Несколько работ («случай — контроль») доказали значимость УЗИ для выявления ХК в коленных суставах [9,

Рис. Информативность различных методов визуализации, n (%).

Примечание.

1. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия в частоте выявления хондрокальциноза при рентгенографии и УЗИ: (\*) — в I группе (p = 0,008), (\*\*) — во II группе (p = 0,0001).
2. Знаком (#) отмечены статистически значимые различия в частоте выявления мягкотканых тофусов при КТ и УЗИ по сравнению с рентгенографией в I и III группах (p = 0,0001).
3. Знаком (^) отмечены статистически значимые различия в частоте выявления внутрикостных тофусов при КТ и рентгенографии: (^) — в I группе (p = 0,0001), (^) — в III группе (p = 0,0026)





10]. Результаты, полученные в нашей работе, согласуются с данными зарубежных авторов, согласно которым УЗИ суставов дает возможность обнаружить кальцификацию хряща, невидимую при использовании рентгеновских методов.

Основным недостатком при трактовке данных УЗИ является недостаточное количество исследований суставов на сегодняшний день, а также отсутствие динамических наблюдений, которые прояснили бы взаимосвязь результатов УЗИ и Рг. Это помогло бы понять, когда и на какой стадии болезни изменения хряща, обнаруживаемые при УЗИ, становятся видимыми и при Рг.

Другой метод, потенциально значимый для визуализации тофусов, — КТ. Она позволяет выявить тофусы, локализуемые как внутрикостно, так и в области сухожилий и мягких тканей [13, 14, 17]. КТ (в сравнении с УЗИ и МРТ) дает возможность более точно дифференцировать тофусные массы, так как средний показатель по шкале ослабления рентгеновского излучения (шкале Хаунсфилда) для депозитов кристаллов МУН достаточно стабилен и существенно отличается от такового для депозитов основных кристаллов кальция, причем независимо от кальцификации тофуса [15]. Особенно отчетливо видны тофусы на трехмерной КТ. По нашим данным, частота выявления мягкотканых тофусов у больных подагрой составила 80%, при сочетании ее

с БДПК — 50%. Внутрикостные тофусы были у 92% больных подагрой и у 72% с сочетанием подагры и БДПК.

Значимость КТ в диагностике ХК неизвестна. В литературе нам встретилось только одно исследование, где сравнивается информативность КТ и Рг при выявлении ХК [6]. По данным исследования, КТ позволила определить ХК у 71% больных, что согласуется с нашими данными (ХК выявлен у 73% больных БДПК и у 86% с сочетанием подагры и БДПК). Стандартная Рг дает лишь двухмерное изображение сустава, что делает вероятной потерю изображения имеющихся депозитов ПФК в недоступных местах. Преимуществом КТ является трехмерная визуализация сустава, что помогает исключить эту проблему [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что наиболее информативным методом дифференциальной диагностики микрокристаллических артритов, по нашим данным, является ультразвуковое исследование суставов. Компьютерная томография превосходит рентгенографию в выявлении внутрикостных тофусов и эрозий у больных подагрой и хондрокальциноза у пациентов с болезнью депонирования пирофосфата кальция. Но для подтверждения диагностической значимости различных методов необходимы дальнейшие исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В. Г., Мукагова М. В., Северинова М. В., Елисеев М. С. и др. Диагностика подагры // Сиб. мед. журн. 2012. № 5. С. 132–135.
2. Кудяева Ф. М., Владимиров С. А., Елисеев М. С., Волков А. В. и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция // Науч.-практ. ревматология. 2014. № 4. С. 405–409.
3. Якунина И. А., Ильиных Е. В., Удельнова И. А., Барскова В. Г. и др. Частота выявления симптома «пробойника» при рентгенологическом исследовании дистальных отделов стоп больных с подагрой: связь с длительностью болезни и течением артрита // Науч.-практ. ревматология. 2003. № 2. С. 222–231.
4. Backhaus M., Burmester G., Gerber T., Grassi W. et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology // Ann. Rheum. Dis. 2001. Vol. 60. N 7. P. 641–649.
5. Bari C., Lapadula G., Cantatore P. Coexisting psoriatic arthritis, gout and chondrocalcinosis // Scand. J. Rheumatol. 1998. Vol. 27. N 4. P. 306–309.
6. Barskova V. G., Kudaeva F. M., Bozhieva L. A., Smirnov A. V. et al. Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease // Rheumatology Oxford. 2013. Vol. 52. N 6. P. 1090–1094.
7. Brown A., Wakefield R., Schmidt W. Imaging // EULAR Compendium. 2009. P. 651–668.
8. Eliseev M. S., Vladimirov S. A., Nasonov E. L. The frequency of calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. Suppl. 2. P. S781–782.
9. Filippou G., Frediani B., Gallo A., Menza L. et al. A “new” technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. N 8. P. 1126–1128.
10. Frediani B., Filippou G., Falsetti P., Lorenzini S. et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64. N 4. P. 638–640.
11. Genant H. Roentgenographic aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease (pseudogout) // Arthr. Rheum. 1976. Vol. 19. Suppl. 3. P. S307–328.
12. Gerster J. C., Landry M., Dufresne L., Meuwly J. Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. N 1. P. 52–54.
13. Gerster J. C., Landry M., Duvoisin B., Rappoport G. Computed tomography of the knee joint as an indicator of intraarticular tophi in gout // Arthr. Rheum. 1996. Vol. 39. N 8. P. 1406–1409.

14. Gerster J. C., Landry M., Rivier G. Computed tomographic imaging of subcutaneous gouty tophi // Clin. Rheumatol. 1998. Vol. 17. N 1. P. 62–64.
15. Gross B. D., Williams R. B., Di Cosimo C. J., Williams S. V. Gout and pseudogout of the temporomandibular joint // Oral Sur., Oral Med., Oral Pathol. 1987. N 63. P. 551–554.
16. Jones A., Chuck A., Arie E., Green D. et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease // Semin. Arthritis Rheum. 1992. Vol. 22. N 3. P. 188–202.
17. Kim Y. S., Kim H. S. Clinical images: bead-like gouty tophi in the hand and foot // Arthr. Rheum. 2010. Vol. 62. N 12. P. 3624.
18. Lohrenoo W., Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients // J. Med. Assoc. Thai. 1999. Vol. 82. N 6. P. 569–576.
19. Martinez-Sanchis A., Pascual E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninfamed joints of patients with CPPD related arthropathy // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64. N 12. P. 1769–1772.
20. Paparo F., Fabbro E., Ferrero G., Piccasso R. et al. Imaging studies of crystalline arthritides // Reumatismo. 2012. Vol. 63. N 4. P. 263–275.
21. Peh W. Tophaceous gout // Am. J. Orthop. 2001. Vol. 30. N 8. P. 665.
22. Raikin S., Cohn B. T. Intraosseous gouty invasion of the talus // Foot Ankle Int. 1997. Vol. 18. N 7. P. 439–442.
23. Robier C., Neubauer M., Quehenberger F., Rainer F. Coincidence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in the synovial fluid of patients with gout determined by cyto-centrifugation technique // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. N 6. P. 1163–1164.
24. Saliba I., Bouthiller A., Desrochers P., Berthlet F. et al. Tophaceous gout and pseudogout of the middle ear and the infratemporal fossa: case report and review of the literature // J. Otolaryngol. 2003. Vol. 32. N 4. P. 269–272.
25. Stockman A., Darlington L., Scott J. Frequency of chondrocalcinosis of the knees and avascular necrosis of the femoral heads in gout: a controlled study // Ann. Rheum. Dis. 1980. Vol. 39. N 1. P. 7–11.
26. Terkeltaub R. Gout and other crystal arthropathies. Philadelphia: Elsevier, 2012. P. 357.
27. Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. N 10. P. 1301–1311.
28. Zhang W., Neame R., Doherty S., Doherty M. Relative risk of knee chondrocalcinosis in siblings of index cases with pyrophosphate arthropathy // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol. 63. N 8. P. 969–973. **D**

Библиографическая ссылка:

Владимиров С. А., Елисеев М. С., Божьева Л. А., Смирнов А. В. и др. Информативность различных методов лучевой диагностики при сочетании подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 40–43.

# Влияние длительной непрерывной ремиссии на функциональный и рентгенологический исходы раннего ревматоидного артрита

Ю. А. Ермакова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Н. В. Демидова, Е. В. Орлова

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

**Цель исследования:** охарактеризовать течение ревматоидного артрита (РА) на протяжении 5 лет наблюдения, оценить влияние длительной непрерывной ремиссии и низкой активности на его функциональный и рентгенологический исходы.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 204 пациента с ранним РА, которые вошли в программу «Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение» в период с 2003 по 2007 г. Медиана возраста участников — 49 [40; 58] лет. Пациенты получали традиционные базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты. Мониторинг проводился по принципу тщательного контроля.

**Результаты.** Спустя год наблюдения количество пациентов с непрерывной ремиссией (первая группа) составило 29, с чередованием ремиссии и низкой активности РА (вторая группа) — 28, с рецидивирующим течением РА (третья группа) — 121, с постоянной активностью заболевания (четвертая группа) — 26. Спустя 5 лет наблюдения индекс Health Assessment Questionnaire более 0,5 был зарегистрирован у 7%, 23%, 62%, 100% в 1–4-й группах соответственно, а значения модифицированного индекса Шарпа были  $37,93 \pm 18,98$ ,  $35,42 \pm 15,11$ ,  $51,45 \pm 30,06$  и  $69,84 \pm 38,70$  соответственно.

**Заключение.** Пациенты, у которых удалось достичь длительной непрерывной ремиссии и низкой активности заболевания, спустя 5 лет наблюдения имели лучший функциональный и рентгенологический статус. При этом даже временный выход из состояния ремиссии (низкой активности) РА приводил к ухудшению функционального и рентгенологического прогноза в пятилетней перспективе.

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, ремиссия.

## Effects of Long-Term Continuous Remission on Functional and X-Ray Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis

Yu. A. Ermakova, D. E. Karateev, E. L. Luchikhina, N. V. Demidova, E. V. Orlova

V. A. Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow

**Study Objectives:** To describe the course of rheumatoid arthritis (RA) over a 5-year follow-up and to assess the effects of long-term continuous remission and low activity of RA on its functional and X-ray outcomes.

**Materials and Methods:** The study included 204 patients with early RA who had participated in the *Early Arthritis: Diagnosis, Outcomes, Criteria and Active Treatment* program between 2003 and 2007. The median patient age was 49 (range 40–58). Patients received standard background anti-inflammatory drugs and genetically-engineered biological agents. Monitoring was done in the form of careful check-ups.

**Study Results:** After a year of follow-up, 29 patients were in continuous remission (Group I); 28 patients had periods of low disease activity between periods of remission (Group II); 121 patients had recurrent RA (Group III); and 26 patients had stable disease activity (Group IV). After five years of follow-up, the Health Assessment Questionnaire score of > 0.5 was reported in 7%, 23%, 62%, and 100% of patients in Groups 1 to 4, respectively; and the modified Sharp score was  $37.93 \pm 18.98$ ,  $35.42 \pm 15.11$ ,  $51.45 \pm 30.06$ , and  $69.84 \pm 38.70$ , respectively.

**Conclusion:** Patients who had achieved long-term continuous remission and low disease activity had better functional and X-ray outcomes after five years of follow-up. In RA patients, even short non-remission (non-low activity) periods worsened the 5-year functional and X-ray prognosis.

**Keywords:** early rheumatoid arthritis, remission.

Первичная цель лечения ревматоидного артрита (РА) — достижение состояния клинической ремиссии — так звучит одна из основных рекомендаций по лечению пациентов с ранним РА в рамках международной программы Treat to target («Лечение до достижения цели») [25]. Состояние клинической ремиссии определяется как отсутствие признаков значимой воспалительной активности. Использование оценки активности заболевания на фоне выбранной терапии позволяет улучшить его исход [3, 4, 6, 19].

В настоящее время ремиссию считают стойкой, если она длится не менее 6 месяцев [1, 8, 19]. Максимально раннее подавление активности РА с последующим поддержанием состояния ремиссии/низкой активности дает возможность минимизировать риск развития функциональных нарушений и рентгенологической деструкции, поскольку известна взаимосвязь между активностью РА и темпами его прогрессирования [20, 24, 26].

К. Jayakumar и соавт. пришли к выводу, что пациенты, у которых достигнуто состояние непрерывной пролонги-

**Демидова Наталья Викторовна** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний отдела ранних артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Ермакова Юлия Алексеевна** — аспирант ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Каратеев Дмитрий Евгеньевич** — д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий отделом ранних артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Лучихина Елена Львовна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний отдела ранних артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Орлова Евгения Владиславовна** — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: yevorlova@mail.ru

рованной ремиссии (не менее 2 лет), к концу 5-летнего наблюдения имеют незначительную рентгенологическую прогрессию и лучший функциональный исход заболевания. В исследование были включены 704 пациента с ранним РА, получавшие терапию стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Спустя 3 года из 25% больных, достигших ремиссии, 11% поддерживали это состояние непрерывно на протяжении 2 дальнейших лет наблюдения [18].

По данным Н. В. Чичасовой и соавт., в рамках 15-летнего проспективного наблюдения 240 пациентов наибольшая частота ремиссий длительностью не менее 2 лет была достигнута у больных, лечение которых БПВП начали не позднее чем через 6 месяцев после дебюта РА. У них отмечали минимальный рост среднего числа эрозий [9].

Учитывая полиморфизм клинической картины и гетерогенность ответа на терапию, присущие РА, выделение вариантов заболевания в зависимости от характера его течения на протяжении многих лет представляется затруднительным. Однако ряд авторов предприняли попытки структурировать данные многолетних наблюдений по этому вопросу [2, 15, 16, 21].

Так, Е. Гех и соавт. при пятилетнем наблюдении выделили два варианта течения РА: рецидивирующий (сопровождающийся чередованием обострений и ремиссий) и вариант с постоянной активностью [15].

Н. В. Чичасова, в свою очередь, представила следующую классификацию: рецидивирующее течение; течение с постоянной активностью; течение с исходом в стойкую ремиссию [7].

Д. Е. Каратеев по результатам 10-летнего наблюдения больных РА (n = 209) выделил четыре группы пациентов в зависимости от активности болезни и степени рентгенологического прогрессирования [2]: 1-я группа — умеренная активность РА и медленное прогрессирование рентгенологических изменений (16,2%); 2-я группа — изначально высокая активность РА и медленное прогрессирование рентгенологических изменений (27,3%); 3-я группа —

умеренная, но персистирующая активность РА и быстрое прогрессирование рентгенологических изменений (34,0%); 4-я группа — стойко высокая активность РА и быстрое рентгенологическое прогрессирование (22,5%).

Освещение данной темы в рамках современных стратегий ведения и лечения пациентов с ранним РА [12, 17, 23, 25, 27] представляется актуальным и интересным, в особенности учитывая немногочисленность отечественных работ, посвященных многолетнему наблюдению больших групп пациентов, страдающих этим заболеванием.

**Цель исследования:** охарактеризовать течение раннего РА на протяжении 5 лет наблюдения, оценить влияние длительной непрерывной ремиссии и низкой активности на его функциональный и рентгенологический исходы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование, проводившееся в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В. А. Насоновой, включали больных, вошедших в программу «Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение» в период с 2003 по 2007 г. Критериями включения стали: верификация диагноза РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR, 1987), длительность заболевания на момент включения 2 года и менее. Первоначально в исследование вошли 448 больных ранним РА. В процессе наблюдения по различным причинам (отъезд из региона, нерегулярные визиты к врачу-ревматологу, отказ продолжить участие в программе и т. д.) 244 пациента были исключены, и в результате для статистического анализа оказались доступны данные 204 больных, которые наблюдались в течение 5 лет (табл. 1).

В исследуемой группе преобладали позитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду пациенты. У 189 (92,6%) больных определялась II рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу, 141 (69,1%) человек имел умеренные функциональные нарушения, соответствовавшие II ФК. Медиана индекса DAS28

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных больных (n = 204)

Параметры	Значения
Пол, n (%):	
• женщины	176 (86,3)
• мужчины	28 (13,7)
Возраст, лет (Me [25-й; 75-й процентиля])	49 [40; 58]
Длительность заболевания на момент включения в исследование, месяцы (Me [25-й; 75-й процентиля])	5 [3; 10]
Ревматоидный фактор, n (%)	138 (67,6)
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%)	116 (56,9)
Индекс Disease Activity Score 28 (Me [25-й; 75-й процентиля])	5,1 [4,49; 5,85]
Индекс Health Assessment Questionnaire (Me [25-й; 75-й процентиля])	1,125 [0,625; 1,75]
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), n (%)	34 (16,7)
Общий счет эрозий (Me [25-й; 75-й процентиля])	0 [0; 0]
Общий счет сужений (Me [25-й; 75-й процентиля])	14 [7; 24]
Суммарный счет модифицированного индекса Шарпа (Me [25-й; 75-й процентиля])	14 [7; 24]
Первичная схема терапии (синтетические базисные противовоспалительные препараты), %:	
• метотрексат	57,0
• лефлуномид	18,5
• сульфасалазин	21,2
• гидроксихлорохин	3,3

исходно находилась на границе между умеренной и высокой активностью заболевания и была равна 5,1 [4,49; 5,85].

На протяжении 5 лет ежегодно оценивали активность РА (количество болезненных и припухших суставов, общее состояние здоровья по ВАШ, СОЭ, DAS28), функциональный статус (ФК, HAQ), степень рентгенологического прогрессирования (учитывали наличие эрозий, рентгенологическую стадию по Штейнбрюккеру, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии (по критериям ACR) [11].

Назначение противоревматических препаратов и при необходимости их замену осуществляли каждые 3–6 месяцев по принципу тщательного контроля и согласно клиническим рекомендациям, с учетом переносимости и терапевтического ответа [12, 23, 27].

Коррекцию терапии проводили индивидуально на основании решения врачебного консилиума.

Лечение начинали с метотрексата (MT), дозу которого по возможности повышали до 25–30 мг/нед с учетом переносимости. У больных с противопоказаниями к назначению MT первым препаратом был лефлуномид, сульфасалазин (СФ) или гидроксихлорохин. При сохранении высокой активности болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах назначали комбинацию синтетического БПВП (с-БПВП) и генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), обычно ингибитора ФНО- $\alpha$ . В более легких случаях использовали монотерапию другим с-БПВП, либо комбинированную терапию MT и СФ, либо «тройную терапию» (MT + СФ + гидроксихлорохин) с последующим тщательным контролем и возможностью перехода на комбинированную терапию с включением ГИБП.

При недостаточном ответе на первый ингибитор ФНО- $\alpha$ , как правило, больного переводили на ГИБП с иным механизмом действия.

В целом за весь период наблюдения все пациенты получали терапию с-БПВП (см. табл. 1), 24% — ГИБП (11,5% — инфликсимаб, 6,5% — адалимумаб, 5,5% — ритуксимаб, 0,5% — тоцилизумаб), 42% — глюкокортикоиды.

Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistics 17.0. Распределение в отношении индексов HAQ и общего счета эрозий (ОСЭ) модифицированного индекса Шарпа отличалось от нормального. Указывалось значение вероятности (p), оценивался уровень вероятности, статистической значимости, равный 0,05 или 0,01. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По прошествии года нами было отмечено выраженное снижение активности заболевания. Так, исходно медиана

индекса DAS28 была равна 5,1 [4,49; 5,85], спустя год — 3,05 [2,25; 4,43] ( $p < 0,05$ ). Статистически значимо снизился и индекс HAQ: с 1,125 [0,625; 1,75] до 0,5 [0,125; 1,0] соответственно ( $p < 0,05$ ). Дальнейшая динамика этих показателей, а также ОСЭ согласно модифицированному индексу Шарпа представлена на рисунке.

Значения индекса DAS28 через один, два, три и четыре года соответствовали либо состоянию низкой активности, либо ремиссии. Значения индекса HAQ сохранялись на популяционном уровне ( $HAQ \leq 0,5$ ) [5]. Но, несмотря на стабильность течения заболевания, у большинства больных появились костные эрозии. Так, эрозии в суставах к концу наблюдения были у 149 (73%) пациентов. Медиана ОСЭ, равная исходно 0 [0–0], спустя 5 лет составила 6 [0–14] ( $p < 0,05$ ). В динамике суммарного счета (СС) Шарпа главную роль играл общий счет сужения суставных щелей (ОСС). Медианы ОСС и СС Шарпа исходно и через 5 лет были равны: 14 [7; 24] и 35 [25; 48], 14 [7; 24] и 41 [28; 63] соответственно (для обоих показателей  $p < 0,05$ ).

К концу первого года наблюдения состояние ремиссии и низкой активности заболевания регистрировали более чем у половины пациентов — у 114 (55,9%). Умеренная активность наблюдалась у 79 (38,7%), высокая — у 11 (5,4%) больных (табл. 2).

На основании оценки течения болезни мы выделили четыре группы. Первую группу ( $n = 29$ , 14,2%) составили больные, у которых спустя год лечения удалось достичь

Рис. Динамика индексов Disease Activity Score 28, Health Assessment Questionnaire и общего счета эрозий в течение 5 лет наблюдения.

\* Отличие от исходного показателя статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

\*\* Отличие от показателя 4-го года наблюдения статистически значимо ( $p < 0,05$ )

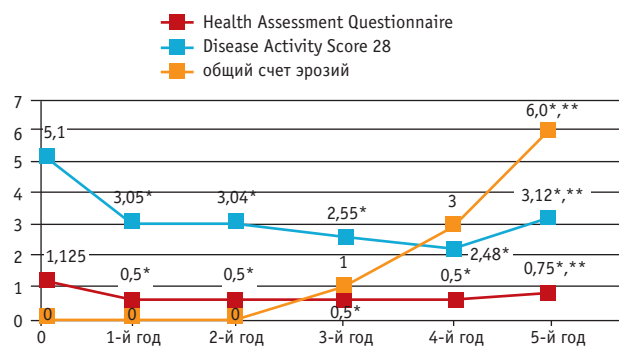


Таблица 2

Динамика активности ревматоидного артрита, n (%)

Период наблюдения	Активность заболевания по Disease Activity Score 28			
	0 (ремиссия)	I (низкая)	II (умеренная)	III (высокая)
Исходно	–	8 (3,9)	129 (63,2)	67 (32,9)
Через год	60 (29,4)	54 (26,5)*	79 (38,7)*	11 (5,4)*
Через 2 года	81 (39,7)*	37 (18,2)*	76 (37,2)*	10 (4,9)*
Через 3 года	102 (50,0)*	38 (18,6)*	54 (26,5)*	10 (4,9)*
Через 4 года	105 (51,5)*	29 (14,2)*	65 (31,8)*	5 (2,45)*
Через 5 лет	77 (37,7)*, **	30 (14,7)*	79 (38,7)*, **	18 (8,9)*, **

\* Отличие от исходного показателя статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

\*\* Отличие от показателя 4-го года наблюдения статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

состояния ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ) и сохранить его непрерывным на протяжении всего срока наблюдения. Во *вторую группу* ( $n = 28, 13,7\%$ ) вошли пациенты, которые спустя год также достигли состояния ремиссии, но в дальнейшем имели эпизоды чередования ремиссии и низкой активности заболевания ( $DAS28 = 2,6-3,2$ ). *Третью группу* ( $n = 121, 59,3\%$ ) составили больные с рецидивирующим течением, у которых периоды ремиссии и низкой активности сменялись обострением, *четвертую* ( $n = 26, 12,8\%$ ) — пациенты с постоянной активностью РА ( $DAS28 \geq 3,2$ ).

Следует отметить, что в группе с рецидивирующим течением были случаи развития длительной непрерывной ремиссии. Так, ремиссия сроком 2 года и более была зафиксирована у 63 (30,8%) пациентов.

После 5 лет наблюдения нами были выявлены статистически значимые различия в функциональном статусе больных и рентгенологическом исходе в зависимости от характера течения РА. Функциональные нарушения, соответствовавшие индексу  $HAQ > 0,5$ , регистрировали в 7% случаев в группе с непрерывным состоянием ремиссии, в 23% — в группе с чередованием эпизодов ремиссии и низкой активности, в 62% — в группе с рецидивирующим течением заболевания, в 100% случаев — в группе с постоянной активностью (табл. 3).

Динамика рентгенологического прогрессирования заболевания представлена в *таблице 4*. Во всех группах постепенно нарастала выраженность структурных изменений. Исходно и через 5 лет СС Шарпа в 1–4-й группах был равен  $16,59 \pm 9,72$  и  $37,93 \pm 18,98$ ,  $12,77 \pm 6,02$  и  $35,42 \pm 15,11$ ,  $18,95 \pm 10,50$  и  $51,45 \pm 30,06$ ,  $18,72 \pm 11,06$  и  $69,84 \pm 38,70$  соответственно ( $p < 0,001$  во всех случаях).

Статистически значимыми отличия от исходного показателя во всех группах стали спустя 2 года наблюдения ( $p < 0,05$ ). В группе с постоянной активностью РА, в отличие от остальных, через 5 лет сформировался существенно худший рентгенологический статус ( $p < 0,001$  при сравнении с остальными группами).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В целом на протяжении всего срока наблюдения у большинства пациентов нам удалось снизить активность РА, уменьшить выраженность функциональных нарушений. Так, медиана индекса  $HAQ$  спустя один, два, три и четыре года лечения соответствовала популяционным значениям ( $\leq 0,5$ ). Однако, несмотря на относительную стабилизацию клинических и функциональных проявлений заболевания, эрозивный процесс продолжал распространяться.

Таблица 3

### Нарушения функционального статуса (индекс Health Assessment Questionnaire $> 0,5$ ) в зависимости от характера течения раннего ревматоидного артрита, %

Период наблюдения	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Исходно	61*	88,5**	80***	96
Через год	4*	31**	47***	81
Через 2 года	7*	34,5**	49***	92
Через 3 года	7*	23**	47***	88,5
Через 4 года	4*	11,5**	47***	100
Через 5 лет	7*	23**	62***	100

Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,01$ ): (\*) — между первой и остальными группами, (\*\*) — между второй и третьей, четвертой группами, (\*\*\*) — между третьей и четвертой группами.

Таблица 4

### Рентгенологическое прогрессирование в зависимости от динамики активности ревматоидного артрита (суммарный счет Шарпа, $M \pm \sigma$ )

Период наблюдения	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Исходно	$16,59 \pm 9,72$	$12,77 \pm 6,02$	$18,95 \pm 10,50$	$18,72 \pm 11,06$
Через год	$19,33 \pm 11,68$	$16,31 \pm 7,88$	$25,10 \pm 17,99$	$24,40 \pm 16,12$
Через 2 года	$23,70 \pm 11,06^{\wedge}$	$20,38 \pm 10,16^{\wedge}$	$31,70 \pm 21,34^{*,***,\wedge}$	$36,16 \pm 22,33^{*,***,\wedge}$
Через 3 года	$28,63 \pm 16,46^{\wedge}$	$25,69 \pm 12,22^{\wedge}$	$38,26 \pm 22,38^{*,***,\wedge}$	$47,84 \pm 30,61^{*,***,\wedge}$
Через 4 года	$32,96 \pm 16,97^{\wedge}$	$30,31 \pm 13,71^{\wedge}$	$44,43 \pm 26,43^{*,***,\wedge}$	$57,70 \pm 39,35^{*,***,\wedge}$
Через 5 лет	$37,93 \pm 18,98^{\wedge}$	$35,42 \pm 15,11^{\wedge}$	$51,45 \pm 30,06^{\#,***,\wedge}$	$69,84 \pm 38,70^{\#,****,\wedge}$

Примечания.

1. Различия между группами статистически значимы: (\*) — между первой и третьей группами спустя 2, 3, 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ), (\*\*) — между первой и четвертой группами спустя 2, 3, 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ), (\*\*\*) — между второй и третьей группами спустя 2, 3 и 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ), (\*\*\*\*) — между второй и четвертой группами спустя 2, 3, 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ); (#) — между первой и третьей группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ), (##) — между первой и четвертой группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ), (###) — между второй и третьей группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ), (####) — между второй и четвертой группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ).

2. ( $\wedge$ ) — отличия от исходного показателя статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Наши данные согласуются с исследованием В. Combe и соавт., которые при пятилетнем наблюдении 191 больного ранним РА отметили улучшение функционального статуса у 90% больных, несмотря на ухудшение рентгенологической картины. К концу исследования 77,6% пациентов имели эрозии в суставах. СС Шарпа исходно и спустя 5 лет был равен  $3,6 \pm 7,7$  и  $17,9 \pm 22,3$  соответственно; средние значения индекса HAQ составили  $1,3 \pm 0,7$  и  $0,6 \pm 0,6$  соответственно ( $p < 0,05$ ) [13].

Полученные нами данные показывают, что у большинства (93%) пациентов с непрерывной ремиссией спустя 5 лет удается сохранить функциональные возможности на популяционном уровне ( $HAQ \leq 0,5$ ). Следует задуматься о причинах, по которым в ряде случаев (7%) в данной группе все же регистрировали функциональные нарушения, соответствовавшие индексу  $HAQ > 0,5$ . Возможно, это связано с формированием в течение 5 лет необратимых изменений в суставах, поскольку рентгенологическое прогрессирование продолжалось, несмотря на стойкую ремиссию; с наличием коморбидной патологии, например остеоартроза; с сохранением остаточных воспалительных явлений в суставах, малозаметных при визуальном осмотре.

Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов с непрерывной ремиссией и чередованием эпизодов ремиссии и низкой активности имело место рентгенологическое прогрессирование заболевания, хотя оно было менее выраженным, чем у больных с рецидивирующим течением РА и с его постоянной активностью (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

D. Aletaha и J. S. Smolen также считают, что эрозивно-деструктивный процесс может протекать, даже если достигнута ремиссия по DAS28. По их наблюдениям, почти у каждого пятого пациента (19,3%), состояние которого соответствовало ремиссии по DAS28 ( $n = 114$ ), сохранялась остаточная припухлость суставов, причем модифицированный индекс Шарпа в среднем возрастал более чем на 0,5 в год. В связи с этим для оценки ремиссии авторы рекомендуют использовать индексы Simplified Disease Activity Index (SDAI) и Clinical Disease Activity Index, которые допускают менее выраженные остаточные воспалительные изменения [10].

H. Radner и соавт. задались вопросом, каков минимальный срок ремиссии для того, чтобы восполнить функциональные потери в максимально возможной степени. Они проанализировали данные крупных исследований (Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset, Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis patients on Concomitant Therapy, DE019,

ERA, Leflunomide, PREMIER, TEMPO;  $n = 4362$ ) с целью оценки функционального статуса пациентов с РА, находящихся в состоянии стойкой клинической ремиссии не менее 6 месяцев ( $n = 605$ ). Эти больные были разделены на две группы: первая —  $DAS28\text{-CRP} \leq 2,6$  (в нашем исследовании применялся  $DAS28\text{-CRP}$ ), средняя длительность ремиссии —  $38,8 \pm 25,1$  недели; вторая —  $SDAI \leq 3,3$ , средняя длительность ремиссии —  $37,2 \pm 23,7$  недели. Исходно значения индекса HAQ в первой и второй группах были равны  $0,25 \pm 0,40$  и  $0,17 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), спустя 5 лет —  $0,16 \pm 0,32$  и  $0,11 \pm 0,27$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Полного восстановления функционального статуса ( $HAQ = 0$ ) удалось достичь в 42,5% случаев в первой и в 50,1% случаев во второй группе. Перспектива достижения нулевых значений индекса HAQ среди тех, кто достиг стойкой ремиссии, в ее период была значительно лучше у пациентов с ранним РА (первая группа — 47,6%, вторая группа — 52,6%) по сравнению с поздним РА (первая группа — 33,3%, вторая группа — 44,1%). Авторы отмечают, что улучшение функциональных возможностей пациентов продолжается при поддержании длительного состояния ремиссии [22].

Наши данные также подтверждают, что при достижении и дальнейшем сохранении ремиссии и низкой активности заболевания функциональный статус пациентов улучшается, у большинства соответствует уровню популяции (93% и 77%, см. табл. 3). У этих больных отмечается и менее выраженное рентгенологическое прогрессирование РА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддержание длительной непрерывной ремиссии и низкой активности заболевания позволяет улучшить функциональный и рентгенологический исход при раннем ревматоидном артрите.

Однако стойкое состояние ремиссии не гарантирует полного отсутствия рентгенологического прогрессирования. Вероятно, это может быть связано с погрешностью при использовании индекса Disease Activity Score 28 для определения ремиссии, уступающего индексам Simplified Disease Activity Index и Clinical Disease Activity Index в отношении влияния субъективного компонента (при оценке больным своего состояния) [10, 14].

На протяжении всего срока наблюдения важно не допускать выхода пациентов из состояния ремиссии/низкой активности, поскольку это негативно сказывается на функциональном статусе и рентгенологической динамике в пятилетней перспективе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев Д. Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические и морфологические аспекты // Науч.-практ. ревматология. 2009. № 5. С. 4–12.
2. Каратеев Д. Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения // Науч.-практ. ревматология. 2004. № 1. С. 8–14.
3. Каратеев Д. Е. Современное ведение больных с ранним ревматоидным артритом // Рус. мед. журн. 2014. Т. 22. № 7. С. 483.
4. Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита // Рус. мед. журн. 2012. Т. 20. № 30. С. 1504–1509.
5. Клинические рекомендации, Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 708 с.
6. Орлова Е. В., Каратеев Д. Е., Булгакова Н. А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target):

русская версия международных рекомендаций для пациентов // Науч.-практ. ревматология. 2013. Т. 51. № 3. С. 246–254.

7. Чичасова Н. В. Лечение различных вариантов течения ревматоидного артрита // Моск. мед. журн. 1997. № 1. С. 21–26.
8. Чичасова Н. В. Предотвращение неблагоприятных исходов ревматоидного артрита: современная терапевтическая тактика // Фарматека. 2012. № 6. С. 49–56.
9. Чичасова Н. В., Каневская М. З., Имамединова Г. Р., Иголкина Е. В и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами // Науч.-практ. ревматология. 2010. № 3. С. 23–30.
10. Aletaha D., Smolen J. S. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease activity score in 28 joints and is driven by residual swollen joints // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. N 12. P. 3702–3711.

11. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1996. Vol. 39. N 5. P. 723–731.
12. Bijlsma J. W., Weinblatt M. E. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control // *Ann. Reum. Dis.* 2007. Vol. 66. N 11. P. 1409–1410.
13. Combe B., Cantagrel A., Goupille P., Bozonnet M. C. et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30. N 11. P. 2344–2349.
14. Felson D. T., Smolen J. S., Wells G. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. N 3. P. 573–586.
15. Fex E., Jonsson K., Johnson U., Eberhardt K. et al. Development of radiographic damage during the first 5–6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort // *Brit. J. Rheumatol.* 1996. Vol. 35. N 11. P. 1106–1115.
16. Graudal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis: association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 2004. N 118. P. 1–38.
17. Grigor C., Carell H., Stirling A., McMahon A. et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364. N 9430. P. 263–269.
18. Jayakumar K., Norton S., Dixey J., James D. et al. Sustained clinical remission in RA: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. N 1. P. 169–175.
19. Knevel R., Schoels M., Huizinga T.W., Aletaha D. et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. N 6. P. 987–994.
20. Nair S., Bijlsma J., Werf J. H. V. D., Veen S. P. et al. Disease activity as an important treatment target for rheumatoid arthritis direct and indirect effects on functional disability over the disease course and the influence of intensity of treatment // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. N 3. P. 107.
21. Pincus T., Callahan L. F. What is the natural history of rheumatoid arthritis? // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1993. Vol. 19. N 1. P. 123–151.
22. Radner H., Alasti .F., Smolen J. S., Aletaha D. Physical function continues to improve in sustained clinical remission of rheumatoid arthritis (RA) // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. N 3. P. 500.
23. Schipper L. G., Vermeer M., Kuper H. H. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. N 6. P. 845–850.
24. Smolen J. S., Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. N 1. P. 204.
25. Smolen J. S., Aletaha D., Bijlsma J. W., Breedveld F. C et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. N 4. P. 631–637.
26. Van den Broek M., Dirven L., de Vries-Bouwstra J. The clinical relevance of rapid radiological progression in the first year of treatment during 8 years of follow-up of early rheumatoid arthritis patients — poster tours // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. N 3. P. 329.
27. Vermeer M., Kuper H. H., Moens H. J., Drossaers-Bakker K. W. et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Three year results of the DREAM remission induction cohort // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013. Vol. 65. N 8. P. 1219–1226. **D**

## Библиографическая ссылка:

Ермакова Ю. А., Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Демидова Н. В. и др. Влияние длительной непрерывной ремиссии на функциональный и рентгенологический исходы раннего ревматоидного артрита // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология.* 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 44–49.

# Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: системные эффекты

М. А. Карнаушкина<sup>1</sup>, С. В. Федосенко<sup>2</sup>, Д. Л. Виноградов<sup>1</sup>, Т. В. Стрельцова<sup>1</sup>, Л. М. Огородова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Цель работы:** обобщение данных о связи проявлений системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего легочной гипертензии (ЛГ).

**Основные положения.** Существует несколько точек зрения на связь патогенеза ХОБЛ с формированием коморбидных заболеваний. Рассматриваются взаимосвязь тяжести течения ХОБЛ и развития ЛГ, риска возникновения ССЗ, а также роль цитокинового механизма, фактора роста эндотелия и эндотелиина, белков острой фазы воспаления и оксидативного стресса в развитии системного воспаления при ХОБЛ.

**Заключение.** ХОБЛ является многофакторным заболеванием с многочисленными системными проявлениями, прежде всего с формированием сердечно-сосудистой патологии. Механизмом такого течения ХОБЛ может быть как «перетекание» медиаторов воспаления из легких в большой круг кровообращения, так и системное воспаление. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы окончательно прояснить роль этих механизмов в патогенезе ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, системное воспаление, оксидативный стресс.

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Systemic Effects

М. А. Karnaushkina<sup>1</sup>, S. V. Fedosenko<sup>2</sup>, D. L. Vinogradov<sup>1</sup>, T. V. Streltsova<sup>1</sup>, L. M. Ogorodova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

**Objective of the Paper:** To summarize data about the relationship between the manifestations of systemic inflammation associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the development of cardiovascular diseases (CVD), particularly pulmonary hypertension (PH).

**Key Points:** There are several opinions about the association between COPD and the development of comorbid conditions. The authors describe the relationship between the severity of COPD on the one hand and the development of PH and the risk for CVD, on the other. They also take a look at the roles of the cytokine-mediated mechanism, endothelial growth factor, endothelium, acute-phase proteins, and oxidative stress in the occurrence of systemic inflammation in patients with COPD.

**Conclusion:** COPD is a multi-factorial disease associated with numerous systemic manifestations, primarily cardiovascular disorders. Such evolution of COPD can be explained by some underlying pathways: either by release of inflammatory mediators from the lungs into systemic circulation or by systemic inflammation. Further research is required to fully clarify the role of these mechanisms in the pathogenesis of COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, systemic inflammation, oxidative stress.

Существует несколько точек зрения на связь патогенеза ХОБЛ с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета, рака, остеопороза, мышечной дистрофии. Согласно одной из них, табачный дым вносит существенный вклад в возникновение системного воспаления и инициирует развитие таких коморбидных заболеваний. При этом легочные проявления ХОБЛ рассматриваются как один из симптомов «системного полиорганного воспаления» [4, 9, 11].

N. J. Sinden и соавт. считают, что основным механизмом системных проявлений ХОБЛ является механизм «перелива медиаторов воспаления», при котором клетки бронхиального эпителия и легочной паренхимы под воздействием аэропо-

люантов высвобождают воспалительные цитокины, а они, поступая в кровь, способствуют активации других провоспалительных клеток [32].

A. Agusti и соавт. придерживаются мнения, что механизм системного воспаления при ХОБЛ заключается в кооперации клеточных механизмов развития системного воспаления и генетических факторов [6].

Представленные точки зрения не вступают в противоречие между собой, а скорее дополняют друг друга [11].

**Цель работы:** обобщить данные о связи проявлений системного воспаления при ХОБЛ с развитием ССЗ, прежде всего легочной гипертензии (ЛГ).

**Виноградов Дмитрий Леонидович** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: wind007@mail.ru

**Карнаушкина Мария Александровна** — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: kar3745@yandex.ru

**Огородова Людмила Михайловна** — д. м. н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: lt-ogorodova@mail.ru

**Стрельцова Татьяна Всемировна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: svetlana963@list.ru

**Федосенко Сергей Вячеславович** — к. м. н., докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: s-fedosenko@mail.ru



## ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Патофизиологическая связь между дыхательной и сердечно-сосудистой системами такова, что нарушение функции любой из них неизбежно сопровождается функциональными отклонениями в другой. У больных ХОБЛ определяются две группы патогенетических механизмов взаимного влияния патологических изменений в дыхательной и сердечно-сосудистой системах [11, 17].

Во-первых, следствием тяжелого течения ХОБЛ является формирование патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, таких как правожелудочковая недостаточность и вторичная ЛГ. Данные изменения развиваются как осложнения основного заболевания и ухудшают его течение. Во-вторых, воздействие табачного дыма на организм человека приводит к возникновению системного воспаления и оксидативного стресса, что, в свою очередь, ведет к дисфункции эндотелия сосудов и появлению сопутствующих заболеваний. В таком случае ХОБЛ можно рассматривать как одно из проявлений системного воспалительного процесса [20, 30].

ССЗ — это наиболее часто встречающаяся коморбидная патология у больных ХОБЛ. Согласно данным, полученным в рамках мультицентрового клинического исследования, риск развития ССЗ в 2 раза выше у больных тяжелой и крайне тяжелой формой ХОБЛ, чем у курящих людей без признаков ХОБЛ [11]. Исследования Р. J. Barnes, В. R. Celli и S. S. Salvi, Р. J. Barnes выявили, что в сравнении с лицами, не страдающими хронической бронхообструктивной патологией, пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск смерти от инфаркта миокарда, не зависящий от возраста и пола [11, 30].

В ряде других исследований показано, что снижение  $ОФВ_1$  может рассматриваться в качестве предиктора преждевременной смерти от ССЗ [26]. При этом у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести выше риск умереть от инфаркта миокарда, нежели от дыхательной недостаточности [9, 11]. Схожие данные получены группой исследователей во главе с D. J. Hole (2007), которые обнаружили статистически значимую связь между снижением  $ОФВ_1$  и повышенным риском развития ИБС, подтвержденную в исследованиях National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2010) и Lung Health Study (2007–2010) [18].

По данным G. C. Donaldson и соавт. [16], частота обострений у пациентов с ХОБЛ, ассоциированных с назначением системных ГКС, положительно коррелирует с частотой возникновения ССЗ, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [16].

Одним из актуальных маркеров риска развития ССЗ у больных ХОБЛ является уровень ригидности артериальной стенки, который может быть оценен путем измерения скорости пульсовой волны или с помощью тонометрии лучевой артерии [32]. Выявлено статистически значимое увеличение степени ригидности артериальной стенки у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами (курящими и некурящими) [7].

Аналогичные закономерности обнаружили Б. И. Гельцер и соавт. [2], показавшие, что у больных ХОБЛ ригидность центральных артерий выше, чем у здоровых лиц. По мнению авторов, повышение ригидности аорты при ХОБЛ тесно связано с длительностью и тяжестью заболевания, выраженностью системных проявлений и состоянием сократительной способности миокарда ЛЖ. Н. А. Кароли и А. П. Ребров [3] продемонстрировали, что для больных ХОБЛ характерны ста-

тистически значимо более широкий диаметр плечевой артерии и низкий уровень поток-зависимой дилатации сосудов, чем для здоровых некурящих лиц.

Е. А. Р. М. Romte и соавт. также выявили повышенную артериальную ригидность (АР) у пациентов с ХОБЛ. При этом степень АР положительно коррелировала с выраженностью обструкции дыхательных путей, степенью системного воспаления и остеопороза [29]. В исследованиях Р. J. Barnes и В. R. Celli обнаружено значимое повышение уровня АР при ХОБЛ, степень выраженности которой, по мнению авторов, ассоциирована с тяжестью эмфиземы [11]. Исследователи сделали вывод, что в процесс изменения периферического кровообращения у больных ХОБЛ могут быть вовлечены атеросклероз сосудов, гиперреактивность симпатической нервной системы и системное воспаление [5, 11, 17].

В связи с этим интересными представляются данные о взаимосвязи между выраженностью системного воспаления при ХОБЛ и развитием атеросклероза. Так, по сведениям Р. J. Barnes и В. R. Celli, увеличение количества атеросклеротических бляшек положительно коррелирует с повышением числа макрофагов и ИФН- $\gamma$ -секретирующих Th1-лимфоцитов у больных ХОБЛ, что является признаком системного воспаления [11].

Н. А. Кароли и соавт. [3] обнаружили значительно большее число циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами, а Р. J. Barnes и соавт. сообщили о взаимосвязи между  $ОФВ_1$ , степенью тяжести эмфиземы и эндотелиальной дисфункцией у больных ХОБЛ [5, 11, 17].

Таким образом, повышенная АР может предрасполагать к развитию АГ и других ССЗ у пациентов с ХОБЛ, а также отражать выраженность системного воспаления. Важно отметить, что на фоне противовоспалительной терапии у больных ХОБЛ отмечалось уменьшение АР. Это свидетельствует о снижении интенсивности системного воспаления под действием фармакотерапевтических агентов [17]. В то же время именно системное воспаление, являющееся одним из ключевых звеньев в патогенезе ХОБЛ, определяющим основные механизмы поражения других органов и систем, в настоящее время рассматривается как причиннозначимый фактор развития системной эндотелиальной дисфункции и, как следствие, повышения ригидности артериальных стенок [6, 19, 23].

Приведенные выше результаты исследований соответствуют современной парадигме, связывающей возникновение сосудистых проявлений при ХОБЛ с формированием дисфункции эндотелия сосудов под влиянием факторов системного воспаления и оксидативного стресса.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Еще одним проявлением системного поражения сосудов при ХОБЛ является ЛГ. Согласно классификации, принятой на III Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии, ЛГ при ХОБЛ — это «легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией» [20].

Точных данных по распространенности ЛГ у пациентов с ХОБЛ нет, что обусловлено прежде всего отсутствием крупных клинических исследований с участием большого количества пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, различающихся по фенотипам, с оценкой давления в легочных артериях ( $P_{pa}$ ) до и после физической нагрузки. По данным небольших выборок,  $P_{pa} > 20$  мм рт. ст. выявлено у 35% больных тяжелой ХОБЛ. При проведении катетеризации сердца для

оценки распространенности умеренной ЛГ ( $P_{ra} > 25$  мм рт. ст., или  $> 3,33$  кПа) обнаружено повышение  $P_{ra}$  у 50% обследованных пациентов с ХОБЛ [1]. Существует статистически значимая взаимосвязь между  $ОФВ_1$  и повышением  $P_{ra}$  при физической нагрузке. С другой стороны, распространенность тяжелой ЛГ ( $P_{ra} > 35$  мм рт. ст., или  $> 4,65$  кПа) невелика и не связана с показателями  $ОФВ_1$  [17].

ЛГ — один из факторов прогноза течения ХОБЛ. С. J. Galban и соавт. в ходе 7-летнего наблюдения за 50 больными ХОБЛ показали, что легочное сосудистое сопротивление — один из наиболее сильных предикторов выживаемости в данной группе пациентов [19]. Согласно результатам нескольких долгосрочных исследований, в том числе Страсбургской группы, летальность при ХОБЛ тесно связана со степенью ЛГ. Так, при уровне  $P_{ra}$  20–30 мм рт. ст. пятилетняя выживаемость пациентов составляет 70–90%, при значениях  $P_{ra}$  30–50 мм рт. ст. — 30%, а при тяжелой ЛГ ( $P_{ra} > 40$  мм рт. ст.) она стремится к нулю [32].

Следует отметить, что диагноз ЛГ является преимущественно морфологическим. Данные патогистологического исследования стенки легочных сосудов свидетельствуют о связи тяжести течения ХОБЛ с развитием ЛГ. При легкой и среднетяжелой формах ХОБЛ легочные артерии имеют утолщение интимы в связи с гиперплазией клеток гладкой мускулатуры, отложением эластических и коллагеновых волокон. У больных терминальной ХОБЛ и ЛГ наблюдается значительное утолщение интимы в легочных артериях. Начиная с легких степеней ХОБЛ сужается просвет легочных артериол и появляются признаки ЛГ [17].

Основным механизмом развития ЛГ при ХОБЛ является прямой патофизиологический механизм гипоксической вазоконстрикции, что подтверждается наличием статистически значимой связи между гипоксемией и степенью ЛГ. Так, в многоцентровом проспективном исследовании показано, что у всех больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ и выраженной ЛГ имеет место значительное снижение сатурации кислородом крови без явлений гиперкапнии [1].

Существуют и непрямые механизмы развития гипоксической легочной вазоконстрикции, сходные с приводящими к появлению ССЗ при ХОБЛ. К таким механизмам относится возникновение эндотелиальной дисфункции легочных сосудов при воздействии на их стенку факторов системного воспаления и оксидативного стресса. Вклад системного воспаления в развитие ЛГ у больных ХОБЛ до конца не ясен. Так, при обострении ХОБЛ в легочных сосудах наблюдается повышение уровней макрофагов,  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов и нейтрофилов [15]. Однако пока нет четкого понимания, является ли это проявлением системного или местного воспаления [17].

Есть данные, свидетельствующие о том, что дисфункция сосудистого эндотелия — отправная точка развития ЛГ при ХОБЛ. Дисфункция эндотелия может быть связана с его травмой табачным дымом и последующим оксидативным стрессом [24]. В дальнейшем при утяжелении болезни устойчивая гипоксемия и воспаление могут вызывать ремоделирование легочного сосудистого русла, способствуя тем самым прогрессированию ЛГ [11].

### РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО МЕХАНИЗМА В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Уровень ИЛ-6 у больных ХОБЛ повышается (особенно во время обострений), что может быть причиной увеличения содержания в крови белков острой фазы, таких как СРБ [24, 33].

В ряде клинических исследований подтверждается параллельное прогрессирование легочно-сердечных расстройств у больных ХОБЛ, статистически значимо коррелирующее с ростом показателей ИЛ-1, ИЛ-6 и, особенно,  $ФНО-\alpha$  [15, 22, 28]. В исследованиях А. Agusti и соавт., G. G. Brusselle и соавт. показано, что повышение уровня ИЛ-8 и обладающих высокой аффинностью к нему рецепторов CXCR2 статистически значимо связано с частотой и тяжестью обострений ХОБЛ, а также с выраженностью ЛГ [7, 13].

А. Agusti и соавт. обнаружили нарастание концентраций ИЛ-8, ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [6, 7].

Общим для полученных в ходе этих исследований данных является факт более высокого содержания провоспалительных цитокинов в крови у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами. Результат массированного поступления этих цитокинов в общий кровоток — развитие системной эндотелиальной дисфункции [4, 8].

### ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ И ЭНДОТЕЛИНА 1 В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Основная функция фактора роста эндотелия (VEGF) состоит в регулировании роста сосудов легких. Под воздействием VEGF происходит трансформация сосудистой сети легочной ткани вследствие усиления пролиферации фибробластов и стимуляции синтеза коллагена. Известно, что усиление апоптоза клеток эндотелия способствует блокированию VEGF-рецепторов и коррелирует со степенью тяжести эмфиземы [5, 10].

Кроме того, выявлена статистически значимая взаимосвязь уровня эндотелина 1 в крови с интенсивностью неона ангиогенеза в легких и экспрессией VEGF эндотелием новообразованных сосудов [35].

### РОЛЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

СРБ является белком острой фазы, повышение содержания которого в плазме наблюдается у пациентов с ХОБЛ, особенно во время обострений. Значение СРБ в развитии системного воспаления по-прежнему остается спорным. Связь между увеличением уровня СРБ и риском ССЗ, скорее всего, обусловлена наличием таких негативных факторов, как курение, повышение веса и малоподвижный образ жизни [30].

Другой белок острой фазы, возможно, играющий роль в системном воспалении, — фибриноген. Плазменные концентрации фибриногена увеличиваются у больных ХОБЛ с частыми обострениями [21, 25]. Кроме того, обнаружено, что повышение уровня фибриногена ассоциировано с низкими значениями  $ОФВ_1$  и высоким риском госпитализации у пациентов с ХОБЛ [31, 36].

Сывороточный амилоид SA-A, также относящийся к белкам острой фазы, высвобождается путем циркуляции провоспалительных цитокинов из печени и очага воспаления. SA-A является частью врожденного антибактериального иммунитета, его уровень повышается во время обострений ХОБЛ, а концентрация коррелирует с их тяжестью [23, 27].

У пациентов с ХОБЛ отмечается увеличение в крови содержания белка SP-D — поверхностно-активного вещества, которое секретируется пневмоцитами II типа и играет важную роль во врожденной защите от микроорганизмов [14, 23, 35].

Таким образом, несмотря на то что значение отдельных факторов, участвующих в механизме системного воспаления при ХОБЛ, остается не до конца изученным, данный патофизиологический механизм является одним из ведущих в развитии и прогрессировании ХОБЛ, задействованным также в формировании ЛГ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

### ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ


Во многих исследованиях, посвященных изучению механизмов воспаления, продемонстрировано существенное значение оксида азота (NO) в развитии воспаления при ХОБЛ [4]. В норме он играет важную роль в поддержании базального тонуса легочных сосудов. Р. А. Kirkham и Р. J. Barnes, С. Brindicci и соавт. показали, что вдыхание табачного дыма, как активное, так и пассивное, сопровождается нарушением эндотелий-NO-зависимой вазодилатации [12, 34]. Избыточное образование NO под действием NO-синтазы обнаруживается в клетке после ее стимуляции бактериальными токсинами, провоспалительными цитокинами. Такая стимуляция приводит

к высвобождению значительного количества NO, повреждающего клетки. При этом экспрессия NO-синтазы в артериальной эндотелии выше у курильщиков, чем некурящих. У курящих людей, страдающих ХОБЛ, выявлены и другие маркеры оксидативного стресса. Наблюдается значительное увеличение содержания продуктов ПОЛ у курящих добровольцев и пациентов с ХОБЛ. При этом их концентрация сильнее всего увеличивается в период обострения ХОБЛ [25].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является многофакторным заболеванием с многочисленными системными проявлениями, прежде всего развитием сердечно-сосудистой патологии. Механизмом такого течения ХОБЛ может быть как «перетекание» медиаторов воспаления из легких в большой круг кровообращения, так и системное воспаление. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы окончательно выяснить значение этих механизмов в патогенезе ХОБЛ. Важно изучить полиморфизмы генов, которые приводят к развитию системной воспалительной реакции при ХОБЛ, проявлениями чего могут стать сердечно-сосудистые заболевания, в частности легочная гипертензия.

### ЛИТЕРАТУРА<sup>1</sup>

1. Авдеев С. Н. Вторичная легочная гипертензия // Кардиология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Ю. Н. Беленковой, З. Г. Огановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 761–766.
2. Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Невзорова В. А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2008. № 1. С. 46–50.
3. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием и в отсутствие ишемической болезни сердца // Кардиология. 2013. № 7. С. 56–61
4. Соодаева С. К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2011. № 4. С. 5–10
5. Adcock I. M., Caramori G., Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights // Respiration. 2011. Vol. 81. N 4. P. 265–284.
6. Agusti A., Edwards L. D., Rennard S. I., MacNee W. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype // PLoS One. 2012. Vol. 7. N 5: e37483.
7. Agusti A., Noguera A., Sauleda J., Sala E. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. N 2. P. 347–360
8. Amsellem V., Gary-Bobo G., Marcos E., Maitre B. et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 184. N 12. P. 1358–1366.
9. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs // PLoS Med. 2010. Vol. 7. N 3: e1000220.
10. Barnes P. J. The cytokine network in COPD // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2009. Vol. 41. N 6. P. 631–638.
11. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33. N 5. P. 1165–1185.
12. Brindicci C., Kharitonov S. A., Ito M., Elliott M. W. et al. Nitric oxide synthase isoenzyme expression and activity in peripheral lungs of COPD patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 181. N 1. P. 21–30.
13. Brusselle G. G., Joos G. F., Bracke K. R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. 2011. Vol. 378. N 9795. P. 1015–1026.
14. Cosio M. G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. N 23. P. 2445–2454.
15. Doe C., Bafadhel M., Siddiqui S., Desai D. et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD // Chest. 2010. Vol. 138. N 5. P. 1140–1147.
16. 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.
17. Donnelly L. E., Barnes P. J. Defective phagocytosis in airways disease // Chest. 2012. Vol. 141. N 4. P. 1055–1062.
18. Ford E. S., Wheaton A. G., Mannino D. M., Presley-Cantrell L. et al. Elevated cardiovascular risk among adults with obstructive and restrictive airway functioning in the United States: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey from 2007–2010 // Respir. Res. 2012. Vol. 13. URL: <http://www.respiratory-research.com/content/13/1/115> (дата обращения — 15.08.2015).
19. Galbán C. J., Han M. K., Boes J. L., Chughtai K. A. et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression // Nat. Med. 2012. Vol. 18. N 11. P. 1711–1715.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. URL: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf) (дата обращения — 15.08.2015).
21. Gordon S., Plüddemann A. Tissue macrophage heterogeneity: issues and prospects // Semin. Immunopathol. 2013. Vol. 35. N 5. P. 533–540.
22. Hodge G., Mukaro V., Reynolds P. N., Hodge S. Role of increased CD8/CD28(null) T cells and alternative co-stimulatory molecules in chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Exp. Immunol. 2011. Vol. 166. N 1. P. 94–102.
23. Karayama M., Inui N., Suda T., Nakamura Y. et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with COPD // Chest. 2010. Vol. 138. N 6. P. 1303–1308. 

<sup>1</sup> С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Библиографическая ссылка:

Карнаушкина М. А., Федосенко С. В., Виноградов Д. Л., Стрельцова Т. В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: системные эффекты // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 50–53.

# Современные возможности подготовки к эндоскопическому исследованию кишечника

П. Л. Щербаков<sup>1</sup>, Г. Ю. Кнорринг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

**Цель обзора:** рассмотрение основных методик подготовки пациента к эндоскопическому исследованию кишечника.

**Основные положения.** Эндоскопическое исследование кишечника в настоящее время относится к рутинным способам оценки состояния слизистой оболочки толстой кишки, и согласно международным и российским рекомендациям по профилактике колоректального рака его необходимо проводить всем лицам после 50 лет, а при наличии факторов риска — после 45 лет. Важнейшим фактором результативности обследования при проведении колоноскопии является качество подготовки кишечника. В обзоре рассматриваются наиболее распространенные в клинической практике средства подготовки кишечника к исследованию, в качестве продукта выбора анализируется раствор фосфата натрия. Приведены основные характеристики продукта, результаты клинических исследований, проанализированы причины неадекватной подготовки, даны рекомендации по применению.

**Заключение.** Применение фосфата натрия является эффективным способом подготовки кишечника к эндоскопическому исследованию, обеспечивающим хорошую визуализацию слизистой оболочки и обладающим малым количеством побочных эффектов. Отмечается, что при его использовании приверженность пациентов выше, чем при других схемах, поскольку оно не требует приема большого объема жидкости.

**Ключевые слова:** эндоскопическое исследование, колоноскопия, подготовка кишечника, визуализация, фосфат натрия.

## Up-To-Date Opportunities to Prepare Patients for Large-Bowel Endoscopy

P. L. Shcherbakov<sup>1</sup>, G. Yu. Knorring<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

<sup>2</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Objective of the Review:** To describe key methods for bowel preparation before large-bowel endoscopy.

**Key Points:** Bowel endoscopy is currently considered a routine examination to assess the mucous membrane of the large bowel. According to international and Russian guidelines on the prevention of colorectal cancer, it should be done in all individuals older than 50 and in those older than 45 if they have risk factors. The quality of bowel preparation is essential to ensure a successful procedure. This review focuses on a number of substances that are most commonly used in clinical practice to prepare the bowel for this examination. The authors analyze sodium phosphate solution, which is considered the best product to prepare the bowel for endoscopy. The authors describe its main characteristics, provide results of clinical studies, analyze the causes of ineffective bowel preparation and recommend on how to use this product.

**Conclusion:** Sodium phosphate helps effectively prepare the bowel for this endoscopic investigation. It ensures good visualization of the mucous membrane and has few side effects. This product does not require intake of large amounts of fluid, and thus is associated with better adherence than other preparations.

**Keywords:** endoscopic investigation, colonoscopy, bowel preparation, visualization, sodium phosphate.

Эндоскопическое исследование кишечника относится к визуальным способам оценки состояния толстой кишки. Согласно международным и российским рекомендациям по диагностике и профилактике колоректального рака, оно должно проводиться всем лицам после 50 лет, а при наличии факторов риска — после 45 лет (WGO Practice Guidelines, 2008). К факторам риска относятся воспалительные заболевания кишечника, полипы, опухоли кишечника у родственников. Своевременная диагностика и верификация патологического процесса при проведении колоноскопии во многом зависят от качества подготовки толстой кишки [7, 40].

Нередко причиной слабой визуализации слизистой оболочки при проведении эндоскопического исследования является плохая подготовка кишечника. Недочеты подготовки и, как следствие, недостаточное качество обследования могут приводить к серьезным диагностическим промахам. Это определяет необходимость максимально тщательной подготовки кишечника для обеспечения лучшей визуализации [1, 11].

Возможности эндоскопического исследования можно использовать только при наличии чистой слизистой оболочки кишки, освобожденной от различных органических наложений и пенистого содержимого [9]. Особенно важна

адекватная очистка при исследовании правых отделов ободочной кишки, где проводить диагностику ранних форм плоских, зубчатых новообразований и других изменений стенки кишки технически сложнее [22, 26, 35]. Кроме того, недостаточная очистка кишечника зачастую приводит к вынужденному прерыванию уже начатой колоноскопии, а это обуславливает дополнительные затраты на повторную подготовку пациента и на само проведение эндоскопического исследования [16, 21, 38].

Так, по данным П. А. Никифорова и соавт., у 28 из 377 пациентов через год после выполнения колоноскопии был выявлен рак II или III стадии, а у 34 — рак I стадии, что косвенно свидетельствовало о пропуске этой патологии при первичном осмотре из-за неадекватной подготовки [1]. Практически такие же результаты приводят В. Lebowhl и соавт. на основании анализа работы эндоскопического отделения большой многофункциональной клиники, где из 12 787 колоноскопий подготовка кишечника была недостаточной в 24% случаев [28]. Обращает на себя внимание тот факт, что только у 17% пациентов с первичной неадекватной подготовкой кишки была проведена повторная эндоскопия в следующие 3 года. Из 198 аденом, выявленных в ходе этого

**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. Десятская, д. 20/1. E-mail: knorring@mail.ru

**Щербаков Петр Леонидович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ «МКНПЦ ДЗМ». 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: pol\_ochka@rambler.ru

исследования, 42% были обнаружены только при повторной колоноскопии.

**Цель нашего обзора:** рассмотрение основных методик подготовки пациента к эндоскопическому исследованию кишечника.

В настоящее время у взрослых пациентов основным остается лаважный способ, который сводится к механическому вымыванию содержимого кишечника посредством применения большого количества жидкости. При этом в состав смесей вводятся различные компоненты, компенсирующие или предотвращающие возможные водно-электролитные нарушения, связанные с процедурой. Идеальная схема очищения (лаважа) кишечника подразумевает отсутствие остаточных каловых масс при сохранении минимального количества жидкости, относительно быстрое опорожнение кишечника [19, 39]. Подготовка к колоноскопическому исследованию должна быть легко выполнима, хорошо переноситься пациентами, не вызывать никаких значимых сдвигов водно-электролитного баланса у лиц с риском их развития, особенно у пожилых людей, составляющих большинство обследуемых, а также у детей [33, 34, 38].

Наиболее частые схемы подготовки кишечника включают в себя использование препаратов, содержащих растворы солей магния (цитрата или сульфата), маннитола, полиэтиленгликоля (ПЭГ, или макрогол) и фосфата натрия [11, 12, 30]. ПЭГ с молекулярной массой 4000 и 3350 Да представляет собой неперевариваемый, неабсорбируемый, осмотически сбалансированный лаважный раствор [30, 40]. К сожалению, большой объем жидкости (обычно 4 л), который необходимо принять, и солоноватый или приторный привкус могут влиять на приверженность пациентов назначенной схеме и препятствовать адекватной подготовке кишечника [27]. Применение средств, содержащих ПЭГ, также иногда сопровождается нежелательными побочными явлениями — тошнотой и некротимой рвотой [14].

К вышеназванным растворам могут добавляться различные вещества, например бисакодил и экстракт сенны (усиливают перистальтику толстой кишки), симетикон (уменьшает газообразование в кишечнике), метоклопрамид (ускоряет опорожнение желудка и прохождение раствора по кишечнику) [30, 41].

Препараты, содержащие одноосновный и двухосновный фосфат натрия, являются гиперосмолярными растворами и направляют воду по осмотическому градиенту из плазмы в просвет кишечника, тем самым стимулируя эвакуацию содержимого [8, 31, 40]. Раствор фосфата натрия — в настоящее время одно из наиболее часто назначаемых средств для очищения кишечника с целью подготовки к колоноскопии и хирургическим вмешательствам на толстой и прямой кишке [9, 24, 42].

Исследование с участием 400 членов Канадской гастроэнтерологической ассоциации продемонстрировало, что раствор фосфата натрия у амбулаторных пациентов, подвергавшихся колоноскопии, назначался чаще, чем ПЭГ (46% против 35%,  $p < 0,015$ ). У больных, находящихся в стационаре, препараты применялись практически с одинаковой частотой (44% и 43%) [9]. Опрос 1295 членов Американского общества колопроктологов показал, что 46% респондентов перед вмешательством на толстой кишке отдают предпочтение раствору фосфата натрия, 32% — ПЭГ, 15% избирательно чередуют эти методы [42].

По данным ряда исследований, приверженность к препарату Флит Фосфо-сода (раствору фосфата натрия) выше, чем к ПЭГ [25, 31, 42]. Количество завершённых процедур

при применении Флит Фосфо-соды составляет 96%, в то время как ПЭГ — только 90%.

По данным 18 рандомизированных клинических исследований (2792 наблюдения), количество пациентов с отличной и хорошей подготовкой к исследованию при использовании фосфата натрия — 82%, ПЭГ — 77% [24]. Более поздний метаобзор, охвативший свыше 10 000 больных (71 рандомизированное исследование), также продемонстрировал преимущества фосфата натрия над макроголом: частота подготовки хорошего и отличного качества — 76,3% против 71,5%; количество завершённых процедур благодаря удобству для пациентов — 97,3% против 89,5% [25].

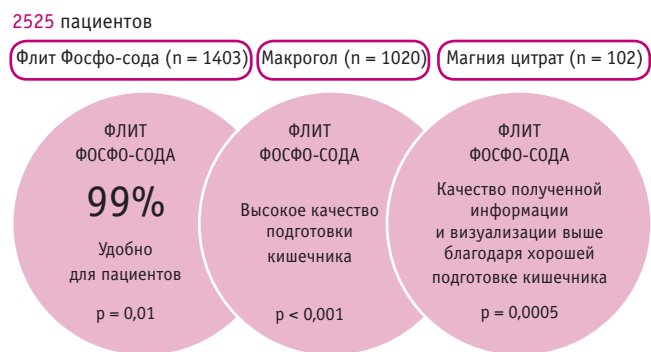
В ходе Национального исследования ACRIN 6664 проведено сравнение трех способов подготовки кишечника к операции [20]. В исследование было включено 2525 больных с подозрением на наличие полипов. Целью исследования являлось сопоставление эффективности применения трех различных способов подготовки кишечника к обследованию с точки зрения приверженности пациентов, наличия/отсутствия остаточного содержимого кишечника, качества визуализации и самого факта обнаружения полипов. Флит Фосфо-сода, согласно предпочтениям врачей, был применен у 1403 пациентов, макрогол — у 1020, магния цитрат — у 102. Все три схемы были дополнены применением препаратов сенны.

В группе Флит Фосфо-соды отмечены самая высокая приверженность пациентов и лучшая визуализация слизистой (рис. 1). При использовании фосфата натрия количество остаточной жидкости было минимальным, в группе макрогола — чуть бóльшим, в группе магния цитрата — значительно бóльшим по сравнению с макроголом и Флит Фосфо-содой. Чувствительность и частота обнаружения полипов у всех трех методов существенно не различались [20].

Показанием к применению раствора фосфата натрия (Флит Фосфо-соды) является подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки и к оперативному вмешательству на ней. Работы зарубежных исследователей свидетельствуют об эффективности и безопасности его использования у детей с 1,5-летнего возраста [4, 12, 13, 18, 34, 38]. В России препарат разрешен к применению начиная с 15 лет.

Начало и длительность действия раствора фосфата натрия обычно позволяют большинству больных спокойно добраться до места проведения процедуры и избежать проблем с нежелательной активностью кишечника [29]. Среднее время до возникновения кишечной активности составляет 1,7 часа (от 0,5 до 13 часов) после приема первой дозы и приблизительно 0,7 часа (0,25–4 часа) после второй дозы.

Рис. 1. Сравнение трех способов подготовки кишечника к операции [20]



Средняя продолжительность действия препарата — 4,6 часа (от 1 до 14 часов) после приема первой дозы и 2,9 часа (0,5–6,5 часа) после второй. Согласно данным В. D. Nelson и соавт., после приема второй дозы активность кишечника прекращалась, в последующие 4 часа ослабляющее действие наступало у 142 (83%) обследованных из 171, в последующие 5 часов — у 148 (86,5%) [30].

Схема назначения раствора фосфата натрия, когда первая доза препарата принимается накануне вечером перед процедурой, а вторая — утром перед колоноскопией (с интервалом 10–12 часов), в целом оказалась более эффективной в отношении качества подготовки кишечника, чем режимы на основе ПЭГ (80–90% против 33–73%,  $p < 0,05$ ) [8, 10, 17]. Напротив, прием обеих доз раствора фосфата натрия по 45 мл за день перед колоноскопией приводил к результатам, сравнимым с использованием ПЭГ (63–91% против 54–92% пациентов с хорошим и отличным качеством подготовки кишечника) [5].

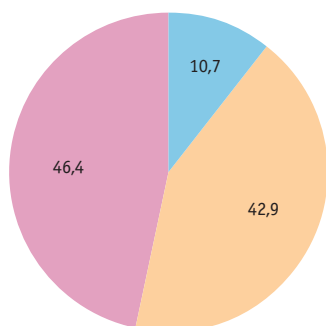
Опыт российских исследователей охватывает применение Флит Фосфо-сода как у подростков ( $15,0 \pm 1,05$  года), так и у взрослых [2, 3]. С. И. Эрдес и соавт. (2010) отмечают не только хорошую переносимость препарата, что обеспечивает четкое выполнение назначений врача и завершенность процедуры подготовки, но и отличное качество визуализации [3].

У 89,3% обследованных была получена адекватная визуализация слизистой оболочки кишки (рис. 2). При этом у 12 (42,9%) пациентов отмечена отличная подготовка к исследованию — кишка была абсолютно чистой, у 13 (46,4%) имелось незначительное количество фекального остатка в прямой кишке и лишь у 3 (10,7%) была констатирована неудовлетворительная подготовка к исследованию: отдельные фрагменты каловых масс находились в нескольких отделах кишечника. Общая переносимость препарата расценена как хорошая у 13 (46,4%), как удовлетворительная у 15 (53,6%) обследованных, 8 (28,6%) подростков жаловались на головокружение, по 9 (32,1%) — на головную боль и слабость. Побочные явления (однократная рвота и метеоризм, болевой синдром, тошнота, рвота, вздутие живота) носили быстропроходящий характер и не коррелировали с какими-либо клинически значимыми симптомами, что соответствует сведениям других авторов [12, 18, 23].

Данные С. И. Эрдес и соавт. по качеству подготовки к исследованию с применением раствора фосфата натрия согласуются с результатами двух крупных исследований — J. Allaire и соавт. ( $n = 627$ ) и J. M. Pou Fernandez и соавт. ( $n = 638$ ) [6, 31]. Авторами была подтверждена эффектив-

Рис. 2. Экспертная оценка качества визуализации слизистой оболочки кишечника [3], %

- отличная — «чистая кишка»
- хорошая — незначительное количество фекального остатка в прямой кишке
- неудовлетворительная — фекальный остаток в нескольких отделах кишечника



ность раствора фосфата натрия, причем у 71–88% обследованных получены отличные и хорошие оценки очищения кишечника, в то время как при приеме раствора ПЭГ — только у 63–76%.

По данным большинства авторов, побочные эффекты раствора фосфата натрия у детей практически те же, что у взрослых, причем чаще отмечаются тошнота (31–32%) и рвота (24–37%) [12, 13, 18, 31].

В педиатрической практике эффективность очищения кишечника с помощью фосфата натрия также определялась в сравнительных исследованиях. По сообщениям М. M. da Silva и соавт., эффективность подготовки кишечника у детей была сравнимой или превосходила таковую при использовании ПЭГ [12]. R. Shaoul и соавт., наблюдая 98 детей в возрасте от 2,5 года до 12 лет, отметили, что 95% из группы, где для очистки кишечника использовали бисакодил в сочетании с клизмой раствора фосфата натрия, имели отличную и хорошую подготовку кишечника к колоноскопии против 88% в группе, где применяли раствор ПЭГ. Приверженность подготовке в группе фосфата натрия составила 100%, в группе ПЭГ — 88% [34].

К. Abubakar и соавт. в открытом проспективном исследовании оценивали эффективность перорального употребления бисакодила в сочетании с раствором фосфата натрия в виде клизмы как способа подготовки к колоноскопии у 30 детей (возраст — от 1,5 года до 15 лет). В зависимости от качества подготовки кишечника пациентов разделяли на три степени: I — эндоскописты не сталкивались с фекальным остатком в кишечнике; II — в кишечнике присутствовало небольшое количество фекального остатка; III — фекалии препятствовали визуализации слизистой оболочки кишки. Подготовка кишечника к операции предложенным способом оказалась превосходной (I степень) у 86,6% и хорошей (II степень) у 13,3% детей. Ситуаций, при которых визуализация была невозможна, не отмечено. У всех пациентов получена адекватная визуализация слизистой оболочки кишки [4].

В собственное исследование, проводившееся на базе Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы, были включены 180 больных, из них 60 для подготовки к исследованию использовали Флит Фосфо-соду, 60 — ПЭГ (Фортранс), 60 — кишечный лаваж (клизмы + магнезия) [2]. Режим подготовки к исследованию соответствовал рекомендациям производителей каждого из использовавшихся средств.

По данным обследования, статистически значимых различий в визуализации слизистой оболочки при использовании фосфата натрия (Флит Фосфо-сода) и ПЭГ (Фортранса) выявлено не было. При подготовке кишечника методом кишечного лаважа (клизмы + магнезия) в правых отделах ободочной кишки определялось жидкое или кашицеобразное содержимое.

Единичные побочные проявления: тошнота, рвота, слабость, жажда, раздражительность — наблюдались при любом методе подготовки и значительно не влияли на качество жизни. Однако, по мнению больных, качество жизни (вкус, легкость приема, количество дефекаций, качество ночного сна) при подготовке к исследованию было статистически значимо лучше при использовании Флит Фосфо-сода (55%), чем Фортранса (30%) и кишечного лаважа (30%) ( $p < 0,05$ ).

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечено повышение АД при подготовке ПЭГ и кишечным лаважем у 83% больных. Электролитные нарушения на фоне всех трех режи-

мов подготовки были незначительными. При использовании Флит Фосфо-сода у 14 больных на поверхности слизистой оболочки прямой кишки при проведении последующей колоноскопии определялись афты размером до 0,3 см.

Таким образом, наиболее эффективными средствами для подготовки больных к колоноскопии являются Флит Фосфо-сода и Фортранс, наиболее комфортно применение Флит Фосфо-сода, однако в связи с возможным появлением афт прямой кишки этот препарат нужно с осторожностью назначать пациентам с болезнью Крона.

Так как лекарственные формы фосфата натрия обладают свойством усиливать перемещение воды из внутрисосудистого пространства, они потенциально могут вызывать гиповолемию. В одном из исследований преходящие явления гиповолемии, сопровождавшиеся изменениями САД, отмечались у 16–25% пациентов [23]. Однако эти эффекты были кратковременными и не сопровождались какими-либо клинически значимыми симптомами. М. Р. Соштоу и А. Ваху наблюдали развитие электролитных нарушений (гиперфосфатемии, гипернатриемии, гипокальциемии) при использовании клизмы с раствором фосфата натрия у 1,5-летнего ребенка с болезнью Гиршпрунга [36].

### СООБЩЕНИЯ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Управление США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration — FDA) в 2014 г. распространило предупреждение о том, что прием более чем одной дозы безрецептурных препаратов натрия фосфата, предназначенных для лечения запора, за 24 часа иногда может вызывать серьезное повреждение почек и сердца, а в некоторых случаях даже приводить к смертельному исходу [15]. Согласно полученным FDA сообщениям, в большинстве случаев серьезные последствия имели место после однократного приема натрия фосфата в дозе, значительно превышавшей рекомендуемую, либо в случаях приема более чем одной дозы за сутки (например, из-за неудовлетворительного, по мнению пациента, эффекта препарата).

Более детальный анализ случаев серьезных побочных реакций позволил выявить, что в основном речь шла либо о лицах пожилого возраста, либо о детях младше 5 лет. Примерно у двух третей взрослых и почти у половины детей с развитием нежелательных явлений имело место по крайней мере одно из следующего: исходное обезвоживание, заболевание почек или острый колит, задержка опорожнения кишечника. Пациенты также отмечали сопутствующий прием препаратов, оказывающих влияние на функцию почек, включая диуретики, ингибиторы АТФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и НПВП.

Таким образом, у подавляющего большинства пациентов имела место недооценка тяжести сопутствующей патологии и/или последствий приема лекарственных средств либо превышались рекомендованные дозировки. В некоторых случаях нарушались и показания к применению Флит Фосфо-сода — препарат применялся в качестве средства от запоров. Все

это еще раз подчеркивает необходимость строгого соблюдения инструкции по применению препарата, учета возможных противопоказаний, осторожного применения у лиц старшей возрастной категории. При выполнении этих мер препарат Флит Фосфо-сода безопасен и обеспечивает достижение поставленных целей — комфортное для пациента очищение толстого кишечника, возможность проведения колоноскопии с минимальным процентом ее прерывания, отличную визуализацию в ходе процедуры.

Вопрос комфортности применения выходит на первый план, так как больной является активным участником процесса, к тому же зачастую подготовка проводится на дому, без контроля медицинских работников. Перед исследованием пациент должен получить исчерпывающие рекомендации по режиму питания перед процедурой и после нее и по тактике применения очищающих кишечника средств [32, 37]. Даже если используется самое эффективное из существующих средств очистки кишечника, невыполнение правил его применения сводит на нет все усилия и результат очистки кишки может быть неудовлетворительным. Каждое средство должно соответствовать определенным требованиям со стороны как врачей-исследователей, так и пациентов, его употребляющих.

Для эндоскопистов важно, чтобы препарат для очистки кишечника обеспечивал чистоту слизистой оболочки без остатка плотного или жидкого содержимого в просвете кишки, хорошо переносился и не требовал дополнительного мониторинга состояния здоровья обследуемого. Идеальный препарат для пациента должен обладать приятными органолептическими свойствами с отсутствием каких-либо нежелательных лекарственных реакций (боли, тошноты, рвоты). При этом, очевидно, предпочтение будет отдаваться средствам, требующим меньшего количества жидкости для приема, с минимальными пищевыми ограничениями и в меньшей степени изменяющим обычный ритм и качество жизни. Флит Фосфо-сода смело можно отнести к препаратам, удовлетворяющим потребности и врачей, и пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раствор фосфата натрия (Флит Фосфо-сода) является доказанно эффективным препаратом для подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям, так как обеспечивает хорошую подготовку кишечника и отличную визуализацию слизистой оболочки и удобен для применения. Использование раствора фосфата натрия предпочтительно по сравнению с другими схемами подготовки к исследованию, поскольку не требует приема большого объема жидкости и является более комфортным для пациентов.

Однако следует помнить, что его необходимо с осторожностью применять у лиц, страдающих болезнью Крона, или при подозрении на нее, так как изменения слизистой оболочки, возникающие при использовании раствора фосфата натрия, могут быть сходными с таковыми при болезни Крона и затруднять верификацию патологии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Никифоров П. А., Голубева С. В., Базарова М. А., Гранков С. С. Использование препарата Фортранс в подготовке к колонофиброскопии и эндоскопической полипэктомии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 5. С. 1–4.
2. Щербakov П. Л., Ершкова А. Б., Рогозина В. А., Кириллов О. В. и др. Сравнительное исследование эффективности подготовки больных к проведению колоноскопии с помощью фосфата натрия (Флит Фосфо-сода), полиэтиленгликоля (Фортранс)

и кишечным лаважем (клизмы + магнезия) // Мат-лы IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». СПб., 2013. URL: <http://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/60-2013/endoskopiya-v-diagnostike-i-lechenii-zabolevanij-tolstoj-i-tonkoj-kishki/552-sravnitelnoe-issledovanie-effektivnosti-podgotovki-bolnykh-k-provedeniyu-kolonoskopii-s-pomoshchyu-fosfata-natriya-flit-fosfosoda-polietilenglikolya-fortrans-i-kishechnym-lavazhem-klizmy-magneziya.html> (дата обращения — 15.10.2015).

3. Эрдес С. И., Леоневская Н. М., Лохматов М. М., Ратникова М. А. и др. Современные возможности подготовки кишечника к эндоскопическому исследованию в педиатрической практике // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 4. С. 36–43.
4. Abubakar K., Goggin N., Gormally S., Durmin M. et al. Preparing the bowel for colonoscopy // Arch. Dis. Child. 1995. Vol. 73. N 5. P. 459–461.
5. Affridi S. A., Barthel J. S., King P. D., Pineda J. J. et al. Prospective, randomized trial comparing a new sodium phosphate/bisacodyl regimen with conventional Peg-ES lavage for outpatient colonoscopy preparation // Gastrointest. Endosc. 1995. Vol. 41. N 5. P. 485–489.
6. Allaire J., Tompson W. O., Cash B. D., Galt D. J. A quality improvement project comparing two regimens of medications for colonoscopy preparation // Gastroenterol. Nurs. 2004. Vol. 27. N 1. P. 3–8.
7. Brenner H., Chang-Claude J., Seiler C. M., Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study // Gut. 2012. Vol. 61. N 11. P. 1576–1582.
8. Canard J. M., Gorge D., Napoleon B. Fleet Phospho-Soda: for greater acceptability of the colonic preparation before colonoscopy. Randomized comparative single blind study versus polyethylene glycol [in French] // Acta Endosc. 2001. Vol. 31. N 5. P. 703–708.
9. Chan A., Depew W., Vanner S. Use of oral sodium phosphate colonic lavage solution by Canadian colonoscopists: pitfalls and complications // Can. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 11. N 4. P. 334–338.
10. Cohen S. M., Wexner S. D., Binderow S. R., Nogueras J. J. et al. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing pre-colonoscopy bowel cleansing methods // Dis. Colon. Rectum. 1994. Vol. 37. N 7. P. 689–696.
11. Connor A., Tolan D., Hughes S., Carr N. et al. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel cleansing agents // Gut. 2012. Vol. 61. N 11. P. 1525–1532.
12. Da Silva M. M., Briars G. T., Patric M. K., Cleghorn G. J. et al. Colonoscopy preparation in children: safety, efficacy and tolerance of high-versus low-volume cleansing methods // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997. Vol. 24. N 1. P. 33–37.
13. Dahshan A., Lin C. H., Peters J., Thomas R. et al. A randomized, prospective study to evaluate the efficacy and acceptance of three bowel preparations for colonoscopy in children // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. N 12. P. 3497–3501.
14. Emmanouilidis N., Jäger M. D., Winkler M., Klempnauer J. Voerhaave syndrome as a complication of colonoscopy preparation: a case report // J. Med. Case Rep. 2011. Vol. 5. URL: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/5/1/544> (дата обращения — 15.10.2015).
15. FDA warns of possible harm from exceeding recommended dose of over-the-counter sodium phosphate products to treat constipation. 2014, Aug. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm381084.pdf> (дата обращения — 20.08.2015).
16. Froehlich F., Wietlisbach V., Gonvers J. J., Burnand B. et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study // Gastrointest. Endosc. 2005. Vol. 61. N 3. P. 378–384.
17. Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy // Dis. Colon Rectum. 1997. Vol. 40. N 1. P. 100–104.
18. Germse D. A., Sacks A., Raines S. Comparison of oral sodium phosphate to polyethylene glycol-based solution for bowel preparation for colonoscopy in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1996. Vol. 23. N 5. P. 586–590.
19. Golub R. W., Kerner B. A., Wise Jr. W. E., Meesig D. M. et al. Colonoscopic bowel preparations: which one? A blinded, prospective, randomized trial // Dis. Colon. Rectum. 1995. Vol. 38. N 6. P. 594–599.
20. Hara A. K., Kuo M. D., Blevins M., Chen M. H. et al. National CT colonography trial (ACRIN 6664): comparison of three full laxative bowel preparations in more than 2500 average risk patients // AJR. 2011. Vol. 196. N 5. P. 1076–1082.
21. Hendry P. O., Jenkins J. T., Diament R. H. The impact of poor bowel preparation on colonoscopy // a prospective single centre study of 10 571 colonoscopies // Colorectal Dis. 2007. Vol. 9. N 8. P. 745–748.
22. Hetzel J. T., Huang C. S., Coukos J. A., Omstead K. et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. N 12. P. 2656–2664.
23. Hookey L. S., Depew W. T., Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 56. N 6. P. 895–902.
24. Juluri R., Eckert G. J., Imperiale T. F. Meta-analysis: randomized controlled trials of 4-L polyethylene glycol and sodium phosphate solution as bowel preparation for colonoscopy // Aliment. Pharmac. Ther. 2010. Vol. 32. N 2. P. 171–181.
25. Juluri R., Eckert G. J., Imperiale T. F. Polyethylene glycol vs. sodium phosphate for bowel preparation: A treatment arm meta-analysis of randomized controlled trials // BMC Gastroenterology. 2011. Vol. 11. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/38> (дата обращения — 20.08.2015).
26. Kahi C. J., Hewett D. G., Norton D. L., Eckert G. J. et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 9. N 1. P. 42–46.
27. Keefe E. B. Colonoscopy preparation: what's best? // Gastrointest. Endosc. 1996. Vol. 43. N 5. P. 524–528.
28. Lebwohl B., Kastrinos F., Glick M., Rosenbaum A. J. et al. The impact of suboptimal preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy // Gastrointest. Endosc. 2011. Vol. 73. N 6. P. 1207–1214.
29. Linden T. B., Wayne J. D. Sodium phosphate preparation for colonoscopy: onset and duration of bowel activity // Gastrointest. Endosc. 1999. Vol. 50. N 6. P. 811–813.
30. Nelson B. D., Barcun A. N., Block K. P., Burdick J. S. et al. Technology status evaluation report. Colonoscopy preparations // Gastrointest. Endosc. 2001. Vol. 54. N 6. P. 829–832.
31. Pou Fernandez J. M., Rogriguez Mufioz S., Sala Felis T. Characterization of the safety, effectiveness and use of oral sodium phosphate [in Spanish] // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2001. Vol. 93. N 4. P. 214–225.
32. Rosenfeld G., Krygier D., Enns R. A., Singham J. et al. The impact of patient education on the quality of inpatient bowel preparation for colonoscopy // Can. J. Gastroenterology. 2010. Vol. 24. N 9. P. 543–546.
33. Seimela L., Pehkonen E., Laasanen T., Ahvenainen J. Bowel preparation for colonoscopy in very old patients: a randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate and polyethylene glycol electrolyte lavage solution // Scand. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 38. N 2. P. 216–220.
34. Shaoul R., Haloon L. An assessment of bisacodyl-based bowel preparation for colonoscopy in children // J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42. N 1. P. 26–28.
35. Singh H., Nugent A., Demers A. A., Kliewer E. V. et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. N 4. P. 1128–1137.
36. Soumoy M. P., Bachy A. Risk of phosphate enemas in the infant // Arch. Pediatr. 1998. Vol. 5. N 11. P. 1221–1223.
37. Spiegel B. M. R., Talley J., Shekelle P., Agarwal N. et al. Development and validation of a novel patient educational booklet to enhance colonoscopy preparation // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. N 5. P. 875–883.
38. Toledo T. K., Di Palma J. A. Review article: colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures // Aliment. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 15. N 5. P. 605–611.
39. Tooson J. D., Gates Jr. L. K. Bowel preparation before colonoscopy. Choosing the best lavage regimen // Postgrad. Med. 1996. Vol. 100. N 2. P. 203–214.
40. Wexner S. D., Beck D. E., Baron T. H., Fanelli R. D. et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) // Gastrointest. Endosc. 2006. Vol. 63. N 7. P. 894–909.
41. Young C. J., Simpson R. R., King D. W., Lubowski D. Z. Oral sodium phosphate solution is a superior colonoscopy preparation to polyethylene glycol with bisacodyl // Dis. Colon. Rectum. 2000. Vol. 43. N 11. P. 1568–1571.
42. Zmora O., Wexner S. D., Hajjar L., Park T. et al. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons // Am. Surg. 2003. Vol. 69. N 2. P. 150–154. ■

Библиографическая ссылка:

Щербаков П. Л., Кнорринг Г. Ю. Современные возможности подготовки к эндоскопическому исследованию кишечника // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 54–58.



# Особенности психопатологических изменений у больных с хронической ртутной интоксикацией

О. И. Шевченко<sup>1</sup>, Е. В. Катаманова<sup>1</sup>, О. Л. Лахман<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, г. Ангарск

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

**Цель исследования:** выявить особенности психопатологических изменений у работников, находившихся в контакте с ртутью, и у больных в раннем и отдаленном периодах хронической ртутной интоксикации (ХРИ).

**Дизайн:** одномоментное поперечное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включили 36 больных в отдаленном периоде ХРИ (I группа), 17 пациентов в раннем периоде заболевания (II группа) и 30 работников, находившихся в контакте с ртутью, без установленного диагноза ХРИ (III группа). Контрольную группу составили 30 мужчин репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имевших в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия.

**Результаты.** Показатели, характеризующие функции памяти и внимания, а также психоэмоциональную сферу, у пациентов I–III групп статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от таковых в контрольной группе. Медианные значения профилей стандартизированного многофакторного метода исследования личности отражали большую выраженность нарушений по шкалам F, 1, 2, 3, 6, 7, 8, 0 у пациентов I–III групп, чем у лиц группы контроля ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о личностной дезинтеграции, формировании психического дефекта астенического и психопатоподобного типа.

**Заключение.** Установлено, что доклиническая стадия ХРИ характеризуется наличием астенического расстройства, начальные формы ХРИ — аффективными нарушениями, умеренно выраженные — невротическими расстройствами, а при более выраженных формах заболевания происходят изменения в психоэмоциональной сфере с патохарактерологическим развитием личности.

**Ключевые слова:** психопатологические расстройства, ртутная интоксикация, токсическая энцефалопатия.

## Specific Features of Psychopathology in Patients with Chronic Mercury Poisoning

O. I. Shevchenko<sup>1</sup>, E. V. Katamanova<sup>1</sup>, O. L. Lakhman<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Eastern Siberian Institute for Medical and Environmental Research, Angarsk

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

**Study Objective:** To identify the specific features of psychopathology in workers who were exposed to mercury in occupational settings, and in patients with chronic mercury poisoning in its early and advanced stages.

**Study Design:** This was a one-stage, cross-sectional study.

**Materials and Methods:** The study included 36 patients who had advanced signs of chronic mercury poisoning (Group I), 17 patients who had signs of early chronic mercury poisoning (Group II), and 30 workers of similar age who had worked for similar periods of time, had been exposed to mercury in occupational settings but were not diagnosed with chronic mercury poisoning (Group III). The control group included 30 healthy men who had not been exposed to neurotoxic substances in occupational settings.

**Study Results:** In Groups I to III, parameters for memory, attention, and mental and emotional health were different from those in the control group, and this difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The median values of the profile parameters analyzed using a multifactorial personality assessment showed that, in Groups I to III, disorders identified by scales F, 1, 2, 3, 6, 7, 8 and 0 were more evident than in the control group ( $p < 0.05$ ). This suggested the presence of personal disintegration and the development of a defect state of asthenic and psychopathic-like type.

**Conclusion:** The study showed that different stages of chronic mercury poisoning have their own particular manifestations: asthenic disorders in its pre-clinical stage; affective disorders in its the early stages; neurotic disorders in the stage of moderate changes; and, in its more advanced stages, changes in the mental and emotional health accompanied by the development of specific abnormal personality traits.

**Keywords:** psychopathological disorders, mercury intoxication, toxic encephalopathy.

На вопросы, касающиеся состояния психического здоровья работников промышленных предприятий, давно пытаются ответить многие ученые — психиатры, профпатологи, социальные гигиенисты [2, 4, 9]. В исследованиях Б. С. Положия и соавт. (2004), В. Я. Семке (2002–2010), А. А. Чуркина и соавт. (2010), А. В. Антухова и соавт. (2010) на крупных промышленных предприятиях установлено, что в клинической структуре нарушений психического здоровья у работников различных областей промышленности преобладают пограничные психические расстройства, составляющие от 80% до 100% выявляемых психических

патологий [1]. Среди профессиональных заболеваний особого внимания заслуживают хронические нейроинтоксикации, вызванные воздействием ртути. Чувствительность клеток организма к токсическому действию ртути различна. Наиболее выраженный эффект наблюдается в клетках ЦНС [17]. Ртуть легко проникает через гематоэнцефалический барьер и непосредственно нарушает мозговой метаболизм [12]. Кумуляция ртути в ткани головного мозга объясняет те нервные поражения при ртутной интоксикации, которые проявляются спустя несколько лет после прекращения экспозиции. Поэтому для ртути как нейротокси-

**Катаманова Елена Владимировна** — д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ФГБНУ ВСИМЭИ. 665827, Иркутская область, г. Ангарск, мкр-н 12А, д. 3. E-mail: krisla08@rambler.ru

**Лахман Олег Леонидович** — д. м. н., профессор, главный врач клиники ФГБНУ ВСИМЭИ; заведующий кафедрой профпатологии и гигиены ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России. 665827, Иркутская область, г. Ангарск, мкр-н 12А, д. 3. E-mail: lakhman\_o\_l@mail.ru

**Шевченко Оксана Ивановна** — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБНУ ВСИМЭИ. 665827, Иркутская область, г. Ангарск, мкр-н 12А, д. 3. E-mail: aniimt\_clinic@mail.ru

ческого яда критерием вредности является ее накопление в ткани головного мозга.

Согласно многолетним наблюдениям Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (ВСИМЭИ), в отдаленном периоде нейротоксикаций ведущее место занимают психопатологические изменения [6, 7]. Формирование органического расстройства личности происходит на фоне высоких уровней депрессии (УД) и астенического состояния. Интенсивность тревожно-депрессивных расстройств отражает динамику интеллектуально-мнестических нарушений, ведущих к психоэмоциональной дезадаптации личности, что является одним из наиболее информативных клинических критериев при развитии выраженных форм хронической ртутной интоксикации (ХРИ) в постконтактном периоде.

Несмотря на значительное число исследований, выполненных с применением современных клинко-диагностических методов, данные, приводимые в литературе, еще не позволяют решить ряд важных клинических вопросов ХРИ: остаются неизученными динамика и закономерности развития психопатологической симптоматики у работников, находящихся в контакте с ртутью, и у больных с нейротоксикациями. Необходимо разработать более эффективные лечебно-оздоровительные мероприятия для сотрудников химических предприятий.

**Целью настоящего исследования** стало выявление особенностей психопатологических изменений у работников, находящихся в контакте с ртутью, и у больных в раннем и отдаленном периодах ХРИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе стационара клиники ФГБНУ ВСИМЭИ в 2012–2014 гг. было проведено обследование лиц, работающих на предприятиях Иркутской области ОАО «Саянскимпласт» и ООО «Усо-льехимпром», в условиях длительного воздействия нейротоксикантов и в отдаленном периоде профессиональных интоксикаций. В исследование включили 30 работников, находящихся в контакте с ртутью, и 53 больных в раннем и отдаленном периодах ХРИ. *Первая группа* — 36 пациентов в отдаленном (постконтактном) периоде ХРИ. Средний возраст участников этой группы составил  $50,8 \pm 6,0$  года, средний стаж работы в цехе по производству каустика методом ртутного электролиза —  $14,7 \pm 1,05$  года. *Вторая группа* — 17 человек с впервые установленным диагнозом профессиональной ХРИ (средний возраст —  $49,6 \pm 6,0$  года; средний стаж работы во вредных условиях —  $15,7 \pm 1,7$  года). В *третью группу* вошли 30 работников, находившихся в контакте с ртутью, без установленного диагноза профессиональной ХРИ (средний возраст —  $46,1 \pm 7,5$  года; средний стаж работы во вредных условиях —  $17,05 \pm 1,1$  года). *Контрольную группу* составили 30 здоровых мужчин сопоставимого возраста ( $47,2 \pm 4,7$  года) и общего трудового стажа ( $14,2 \pm 1,2$  года), не имевших в профессиональной деятельности контакта с вредными веществами.

Был использован клинко-психопатологический метод обследования, включавший клинко-диагностическое интервьюирование пациентов, изучение медицинской документации и результатов клинического наблюдения в условиях стационара. Психиатрический осмотр осуществлялся только с добровольного согласия пациентов, в соответствии с существующими стандартами, с учетом индивидуальных особенностей каждого больного. Оценивали все сферы психической деятельности. Диагнозы устанавливали в соответствии с критериями, отраженными в 5-й главе МКБ-10 [8].

Неврологический осмотр пациентов проводился по стандартной схеме, он включал исследование пораженных черепно-мозговых нервов, двигательной, чувствительной, рефлекторной, мозжечковой сфер, координации, выявление менингеальных симптомов, определение корковых функций [15]. Расстройства личностно-психопатологического круга изучали с применением стандартизованных и проективных методов психодиагностики. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) была использована для скрининга и оценки тяжести деменции, батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery) — для скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур. С помощью последней методики определяли нарушения мышления, анализа, обобщения, выбора, а также оценивали беглость речи, праксис, реакцию внимания [16].

Для выявления особенностей оптико-пространственно-гнозиса проводили тест «Рисование часов». Состояние ассоциативного мышления, способность к анализу и синтезу оценивали методом «Исключение слов». Для изучения внимания делали корректурную пробу «Кольца Ландольта».

УД определяли по шкале, основанной на опроснике В. Зунга, адаптированной Т. Н. Балашовой; уровни личностной и реактивной тревожности (ЛТ и РТ) — по методике Спилберга — Ханина; скрининг невротической и психопатической симптоматики производили согласно методике «Уровень невротизации и психопатизации» [11, 14].

Для оценки характерологических особенностей личности (акцентуации) и выявления психопатологических изменений использовали стандартизированный многофакторный метод исследования личности (СМИЛ), адаптированный Л. Н. Собчик (1990).

С целью выявления особенностей когнитивных нарушений (КН) проведено нейропсихологическое исследование с применением модифицированной нейропсихологической диагностической системы А. Р. Лурии. Оценивали состояние интеллекта, памяти, праксиса, гнозиса и речи [13]. Формализованная оценка выраженности нарушений психологических показателей по каждой методике осуществлялась по 4-балльной шкале: 0 — норма, 1 — легкие, 2 — умеренно выраженные, 3 — значительно выраженные нарушения [3]. При оценке ХРИ руководствовались общепринятыми критериями [5].

Математико-статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.0. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы: корреляцию по Спирмену, тесты Краскела — Уоллиса, Уилкоксона, Манна — Уитни с использованием поправки Бонферрони. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Для разработки дифференциально-диагностических критериев применяли дискриминантный анализ [10]. Информативность анализировавшихся показателей оценивалась шаговыми процедурами, минимальным значением F включения была выбрана величина 3,5; критерием классификации служила мера  $D^2$  Махаланобиса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Работа не ущемляет права и не подвергает опасности обследованных в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе структуры клинических проявлений у обследованных пациентов с ХРИ определено, что в I группу входили больные со II стадией (88,2 ± 7,8% случаев) и III стадией заболевания (6,5 ± 2,5% случаев). При этом диагноз токсической энцефалопатии (ТЭ) был установлен в 100% случаев. Встречаемость органического расстройства личности составила 74,2 ± 8,6%, КН — 100%. Астеническое (эмоционально-лабильное) расстройство было выявлено у 25,8 ± 5,1%, расстройство вегетативной нервной системы — у 61,3 ± 7,8%, дрожательный гиперкинез — у 22,5 ± 4,8%, полиневропатия конечностей — у 6,5 ± 2,5%, вестибуло-кординаторные нарушения — у 35,5 ± 5,9%, эпилептиформный синдром — у 16,1 ± 4,0% пациентов.

Во II группе ХРИ I стадии имела место в 47,1 ± 6,9%, II стадии — в 53,3 ± 7,3% случаев. ТЭ была зарегистрирована у 58,8 ± 7,7% больных, органическое астеническое (эмоционально-лабильное) расстройство — в 58,8 ± 7,7%, органическое расстройство личности — в 41,2 ± 6,4%, КН — в 88,2 ± 9,4% случаев. Синдром вегетативной дистонии встречался у 58,8 ± 7,7%, гиперкинетический синдром — у 58,8 ± 7,7%, полиневропатия конечностей — у 11,8 ± 3,4%, вестибуло-кординаторные нарушения — у 11,8 ± 3,4% пациентов.

Клиническая картина патологии нервной системы у лиц III группы в основном была представлена астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством (80,0 ± 8,9% случаев). В 56,7 ± 7,5% случаев данная патология сочеталась с синдромом вегетативной дистонии. У 23,3 ± 4,8% больных были диагностированы легкие КН. У пациентов данной группы диагноз ТЭ не выставлялся. Гиперкинетический синдром наблюдался у 6,7 ± 2,6% больных.

В группе с впервые установленным диагнозом ХРИ у лиц с I стадией заболевания (47,1 ± 6,9%) основными клиническими проявлениями были эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Органическое поражение головного мозга подтверждалось данными ЭЭГ, где наблюдались преобладание медленных волн, признаки дисфункции срединных структур.

ХРИ II стадии характеризовалась наличием начальной или умеренно выраженной ТЭ. Начальные проявления ТЭ, встречавшиеся только во II группе (11,8 ± 7,3% случаев), представляли собой легко выраженные КН с полиморфной симптоматикой невротического круга (обсессивно-фобическими, тревожно-ипохондрическими симптомами с повышенной эмоциональной гиперестезией, аффектами субдепрессивного типа — гипотимией, дистимией, дисфорией). Обсессивный синдром (состояние навязчивости) включает симптоматику, при которой на первый план выступают навязчивые мысли, страхи (фобии), ритуалы, влечения, двигательные акты помимо воли больного. Ипохондрический синдром заключается в чрезмерной озабоченности собственным здоровьем и в неверном толковании своего соматического состояния. Неврологически выявлялась рассеянная мелкоочаговая симптоматика:

- дрожательный гиперкинез — асимметричный мелко-размашистый тремор конечностей (постурально-кинестический), нередко сопровождавшийся нерезко выраженным интенционным компонентом;
- явления вегетативной дистонии с преобладанием симпатикотонической направленности.

Умеренно выраженная ТЭ сопровождалась органическим расстройством личности, мозжечковой атаксией, дрожательным гиперкинетическим и эпилептиформным синдромами (в виде приступов амбулаторного автоматизма и/или псевдоабсансов). Формировались, как правило, умеренно выраженные КН. Органический психический синдром (органическое расстройство личности) — это сложный симптомокомплекс неврологических и психических нарушений, определяемый необратимым дефектом психических функций. Основным проявлением психоорганического синдрома при ХРИ являлись выраженные нарушения в психоэмоциональной сфере по астеническому, тревожно-мнительному и сенситивному типам с преобладанием аффектов тревожно-депрессивного, эксплозивного характера или в виде вегетативной дисфункции с проявлениями гипоталамической недостаточности. Гиперкинетический синдром был представлен генерализованным асимметричным дрожательным гиперкинезом с умеренным интенционным компонентом.

При III стадии заболевания у лиц I группы чаще всего имели место неврологические и психопатологические нарушения. При выраженной ТЭ с преобладанием неврологических нарушений выявлялись мозжечковая атаксия, сильный дрожательный асимметричный гиперкинез (статодинамический, интенционный), дизартрия, пирамидная двухсторонняя недостаточность. При выраженной ТЭ с преобладанием психических расстройств наблюдалось органическое расстройство личности со значительными КН и патохарактерологическими нарушениями, прогрессирующей деменцией со значительным снижением эмоционального резонанса, аффективной тупостью. Для выраженной ХРИ характерно развитие астенической и эксплозивной форм психоорганического синдрома.

В редких случаях III стадия интоксикации сопровождается затяжным психотическим состоянием с шизофреноподобной симптоматикой, галлюцинаторно-параноидным и судорожным синдромами.

Для объективизации диагностики психопатологических расстройств проводилось психологическое тестирование пациентов всех групп. При оценке состояния когнитивной сферы среднегрупповые показатели, характеризующие функции памяти и внимания, у пациентов I–III групп статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от таковых в контрольной группе, причем отклонения от нормы были наиболее значительными у больных в отдаленном периоде ХРИ (I группа) (табл. 1).

В целом в I и II группах уровни памяти и внимания расценены как умеренно измененные, в III группе — как легко измененные, в контрольной группе они соответствовали норме.

Показатели психоэмоциональной сферы пациентов I–III групп также статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от таковых в контрольной группе, причем отклонения от нормативных уровней были наиболее выражены при профессиональных интоксикациях (в I и II группах). Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание показателей УД, астенического состояния и ЛТ у лиц I и II групп над таковыми у пациентов III группы согласуется с полученными ранее данными О. Л. Лахман и соавт. (2010, 2013) и подтверждает дезорганизацию когнитивной и эмоционально-личностной сфер в отдаленном периоде ХРИ.

Медианные значения профилей СМЛЛ отражали бóльшую выраженность нарушений по шкалам F, 1, 2, 3, 6, 7, 8, 0 (достоверности/эмоциональной напряженности, невротического сверхконтроля/ипохондричности, депрессии/пессимизма, эмоциональной лабильности/истерии, ригидности/па-

раной, тревожности/психастении, индивидуалистичности/ аутизма/шизофрении, интраверсии/экстраверсии соответственно) у пациентов I–III групп, чем у лиц группы контроля ( $p < 0,05$  во всех случаях) (рис.), что свидетельствует о личностной дезинтеграции, формировании психического дефекта астенического и психопатоподобного типа.

С помощью корреляционного анализа показана связь между эмоциональной и когнитивной составляющими функций высшей нервной деятельности при воздействии ртути. Так, при длительном контакте с ртутью у пациентов III группы произошло нарастание астенизации при росте УД, ЛТ и РТ, психопатизации ( $r_s = 0,8; 0,7; 0,59$  и  $0,65$  соответственно). У пациентов II группы выявлена общая связь между эмоциональной и когнитивной составляющими: нарастание УД вызывает снижение кратковременной памяти ( $r_s = -0,49$ ).

В отдаленном периоде ХРИ обнаружено наибольшее количество связей между показателями когнитивной и эмоциональной сфер, что объясняется диффузным поражением структур головного мозга, обеспечивающих деятельность этих функций. Установлена обратная зависимость между УД и кратковременной, долговременной, зрительной памятью, продуктивностью внимания ( $r_s = -0,44; -0,46; -0,48$  и  $-0,42$  соответственно). Выявлены обратные корреляции между РТ и показателями зрительной памяти, продуктивности внимания (в обоих случаях  $r_s = -0,36$ ); между ЛТ и показателями долговременной, зрительной памяти, концентрации внимания ( $r_s = -0,36; -0,36$  и  $-0,33$  соответственно). Наблюдалась прямая зависимость между уровнем астенического состояния и показателями ЛТ, РТ, психопатизации ( $r_s = 0,77; 0,52; 0,39$  соответственно).

Наличие психопатологических изменений у обследованных больных послужило основанием для определения выраженности ХРИ и проведения нейропсихологических исследований, позволяющих охарактеризовать высшие психические функции. В результате дискриминантного анализа для I и II групп получены признаки, позволяющие определить критерии прогрессирования профессиональной ХРИ. Установлены шесть прогностических критериев:

- показатель по шкале F СМИЛ (Т-баллы);
- показатель по шкале 8 СМИЛ (Т-баллы);
- концентрация внимания (баллы);
- УД (баллы);
- показатель образной памяти (баллы);
- показатель по шкале 2 СМИЛ (Т-баллы).

Наиболее значимым являлся показатель по шкале F СМИЛ (F включения = 24,4;  $p = 0,01$ ).

Уравнения канонической величины имеют следующий вид:

$$F_1 = -1470,9 + 12,3a_1 - 34,9a_2 + 163,1a_3 - 11,7a_4 + 4,0a_5 - 3,2a_6;$$

$$F_2 = -1200,7 + 7,4a_1 - 18,3a_2 + 103,6a_3 - 3,7a_4 - 0,05a_5 - 1,7a_6,$$

где:

$F_1$  — дискриминантная функция для ХРИ в отдаленном периоде;

$F_2$  — дискриминантная функция впервые установленной ХРИ;

-1470,9 и -1200,7 — константы;

12,3; -34,9; 163,1; -11,7; 4,0; -3,2; 7,4; -18,3; 103,6; -3,7; -0,05 и -1,7 — дискриминационные коэффициенты;

$a_{1,2...6}$  — числовые значения показателей проведенного обследования:  $a_1$  — показатель по шкале F СМИЛ,  $a_2$  — показатель по шкале 8 СМИЛ,  $a_3$  — концентрация внимания,  $a_4$  — УД по В. Зунгу,  $a_5$  — показатель образной памяти,  $a_6$  — показатель по шкале 2 СМИЛ.

Рис. Сравнительная характеристика профилей шкалы стандартизированного многофакторного метода исследования личности в обследованных группах, Т-баллы.

\* Отличие от I–III групп статистически значимо ( $p < 0,05$ )

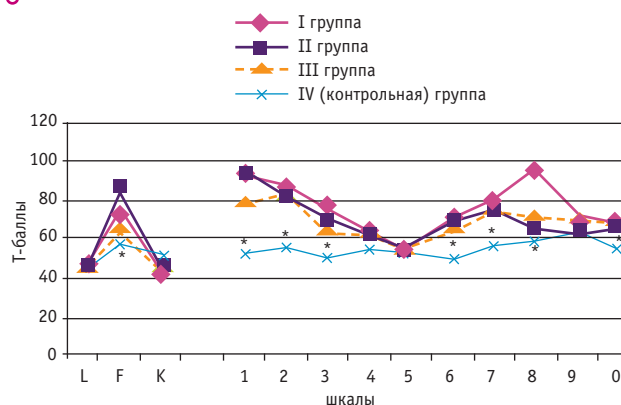


Таблица 1

Показатели когнитивной и психоэмоциональной сфер у обследованных больных, Ме (25–75-й процентиля), баллы

Показатели	I группа	II группа	III группа	Контроль
Концентрация внимания	77,6 (47,0–110,0)	68,7 (36,0–97,0)	88,6 (82,0–98,0)*	138,2 (110,0–150,0)**
Кратковременная память	5,9 (5,0–7,0)	6,6 (6,0–8,0)	7,2 (6,0–8,0)*	8,3 (7,0–8,5)**
Образная память	5,7 (4,0–7,0)	6,9 (6,0–8,0)	8,1 (8,0–9,0)*	8,4 (8,0–9,0)**
Долговременная память	3,1 (2,0–4,0)	4,0 (3,0–5,0)	5,5 (4,0–7,0)*	7,3 (7,0–8,0)**
Ассоциативное мышление	12,7 (11,0–15,0)	15,3 (15,0–18,0)	14,3 (14,0–16,0)*	17,7 (16,0–18,5)**
Оптико-пространственный гнозис	7,7 (6,0–10,0)	7,6 (7,0–9,0)	9,0 (8,0–10,0)*	9,9 (9,0–11,0)**
Уровень депрессии	68,8 (61,0–71,0)	63,9 (59,0–69,0)	53,6 (49,0–59,0)*	37,9 (32,0–45,0)**
Астеническое состояние	85,6 (75,0–98,0)	82,0 (77,0–95,0)	60,2 (48,0–71,5)*	23,5 (19,0–28,0)**
Личностная тревожность	60,0 (55,0–66,0)	52,6 (48,0–58,0)	48,8 (42,0–57,0)*	37,0 (31,0–46,0)**

Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ): (\*) — от I и II групп, (\*\*) — от I–III групп.

Нейропсихологические показатели высших психических функций в обследованных группах, Me (25–75-й процентиля), баллы

Показатели	I группа	II группа	III группа	Контроль
Аналитико-синтетическое мышление	0,64 (0–1)	0,8 (0–1)	0,4 (0–1)*	0,1 (0–0,2)
Слухоречевая память	1,2 (0–2)*	1,2 (0–2)*	1,1 (0–2)*	0,2 (0–0,5)
Зрительная память	1,6 (0–3)*	1,3 (0–2)*	0,6 (0–1)*, **	0,3 (0–0,6)
Долговременная память	2,2 (2–3)*	2,2 (1–3)*	1,9 (1–3)*	0,3 (0–0,6)
Реципрокная координация	1,3 (0–2)*	1,4 (0–3)*	2,0 (1–3)*, **	0,2 (0–0,4)
Пальцевый гнозис	0,7 (0–1)*	1,2 (0–2)*	0,5 (0–1)*	0
Импрессивная речь	1,0 (0–2)*	1,2 (0–2)*	1,0 (0–2)*	0,3 (0–0,6)

Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ): (\*) — от контрольной группы, (\*\*) — от I группы.

В результате проведенного исследования получены показатели, которые позволяют оценивать выраженность интоксикации с высокой степенью точности (до 92,5%). Они дали возможность определить отличительные признаки обследованных I и II групп. Так, отдаленный период ХРИ характеризуется выраженной депрессией (шкала 2 по СМЛ и УД по В. Зунгу), сниженными показателями концентрации внимания и образной памяти, что может отражать изменения со стороны гиппокампальной области, затылочных отделов мозга. Кроме того, в отдаленном периоде органическое поражение мозга носит более выраженный характер, а ТЭ сопровождается психопатологическими изменениями с присоединением психопродуктивных феноменов и появлением шизоидных черт (шкала 8 СМЛ).

Результаты исследования высших психических функций у больных ХРИ (I и II групп) и стажированных пациентов, работающих в контакте с ртутью, без признаков интоксикации (III группа) выявили расстройство когнитивного функционирования более чем в 70% случаев в виде нарушений слухоречевой, зрительной, долговременной памяти, реципрокной координации (пространственный праксис), пальцевого гнозиса, импрессивной речи, аналитико-синтетического мышления (табл. 2). Подобные изменения свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс лобных, нижних височных, теменных, затылочных отделов коры головного мозга, гиппокампа, мозолистого тела, зоны перекрытия трети височно-теменно-затылочных отделов коры левого полушария [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной работы дана характеристика психопатологической симптоматики при хронической ртутной интоксикации (ХРИ) на различных этапах формирования токсической энцефалопатии. Показано, что доклиническая стадия ХРИ у стажированных пациентов характеризуется наличием эмоционально-лабильного (астенического) расстройства с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы; при развитии начальных форм ртутной интоксикации присоединяются аффективные нарушения, при умеренно выраженной ХРИ возникают невротические расстройства, а при выраженных формах заболевания происходят изменения в психоэмоциональной сфере с патохарактерологическим развитием личности. Установлено, что основой клинической картины токсической (ртутной) энцефалопатии является органическое расстройство личности с умеренно выраженными и выраженными когнитивными и эмоционально-личностными расстройствами.

Данное исследование позволило установить критерии прогрессирования ртутной интоксикации: нарастание акцентуации по гипотимному типу (шкала 2 стандартизированного многофакторного метода исследования личности, СМЛ), снижение показателей концентрации внимания и образной памяти, повышение уровня депрессии, а также рост дезадаптации (шкала 8 СМЛ). Таким образом, были показаны особенности психопатологических изменений у больных в раннем и отдаленном периодах ХРИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов П. П., Антухов А. В. Распространенность психических расстройств у работников крупного предприятия с опасными условиями труда по данным профилактических осмотров // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2010. № 2 (59). С. 121–124.
2. Дмитриева Т. Б. Психическое здоровье и безопасность в обществе // Первый национальный конгресс по социальной психиатрии: мат-лы конгресса. М., 2004. С. 147–148.
3. Илюк Р. Д., Громыко Д. И., Тархан А. У., Пименова Л. В. и др. Нейрокогнитивные расстройства у больных с опийной зависимостью и их нейропсихологическая диагностика. Пособие для врачей. СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2008. 48 с.
4. Куприянова И. Е., Семке В. Я. Качество жизни и превентивная психиатрия. Томск: изд-во ТГУ, 2007. 186 с.
5. Лахман О. Л., Катаманова Е. В., Константинова Т. Н., Шевченко О. И. и др. Современные подходы к классификации

профессиональной интоксикации ртутью // Экология человека. 2009. № 12. С. 22–27.

6. Лахман О. Л., Катаманова Е. В., Русанова Д. В., Константинова Т. Н. и др. Клиника, диагностика нарушений в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций. Учеб. пособие. Иркутск: РИО ИГИУВ, 2010. 72 с.
7. Лахман О. Л., Катаманова Е. В., Шевченко О. И., Рукавишников В. С. и др. Когнитивные нарушения профессионального токсического генеза / Под ред. В. С. Рукавишникова, О. Л. Лахмана. Иркутск: РИО ИГМАПО, 2013. 176 с.
8. Национальное руководство. Психиатрия / Отв. ред. Ю. А. Александровский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1000 с.
9. Положий Б. С. Задачи промышленной психиатрии в условиях новой социально-экономической реальности // Психическое здоровье и безопасность в обществе. М., 2004. С. 99–100.
10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.

11. Рубинштейн С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. СПб., 1998. 168 с.
12. Рукавишников В. С., Лахман О. Л., Соседова Л. М., Шаяхметов С. Ф. и др. Профессиональные нейротоксикации: закономерности и механизмы формирования // Медицина труда и пром. экология. 2014. № 4. С. 1–6.
13. Хомская Е. Д. Нейропсихология. СПб.: Питер, 2007. 496 с.
14. Шапарь В. Б., Тимченко А. В., Швыдченко В. Н. Практическая психология. Инструментарий. Ростов н/Д.: Феникс, 2002. 688 с.
15. Шоломов И. И., Колокова О. В., Крутцов А. С., Лукина Е. В. и др. Неврология. Саратов: изд-во СГМУ, 2010. 340 с.
16. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. Прил. № 1. С. 4–12.
17. Allen J. W., Mutkus L. A., Aschner M. Mercuric chloride, but not methylmercury, inhibits glutamine synthetase activity in primary cultures of cortical astrocytes // Brain Res. 2001. Vol. 891. N 1–2. P. 148–157. ■

Библиографическая ссылка:

Шевченко О. И., Катаманова Е. В., Лахман О. Л. Особенности психопатологических изменений у больных с хронической ртутной интоксикацией // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 59–64.

## LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ОФВ <sub>1</sub>	— объем форсированного выдоха за первую секунду
АД	— артериальное давление	ОШ	— отношение шансов
АТФ	— аденозинтрифосфат	ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	САД	— систолическое артериальное давление
ГКС	— глюкокортикостероиды	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ДИ	— доверительный интервал	ТФР	— трансформирующий фактор роста
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ТЭЛА	— тромбоз легочной артерии
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФК	— функциональный класс
ИЛ	— интерлейкин	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИМТ	— индекс массы тела	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИПП	— ингибитор протонной помпы	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЦНС	— центральная нервная система
ИФН	— интерферон	ЧДД	— частота дыхательных движений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛЖ	— левый желудочек сердца	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МНО	— международное нормализованное отношение	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	AUC	— Area Under Curve (площадь под кривой)
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты	СРБ	— С-реактивный белок
ОКС	— острый коронарный синдром	DAS28	— Disease Activity Score 28
ОР	— относительный риск	HAQ	— Health Assessment Questionnaire
		Ig	— иммуноглобулин
		Th	— Т-хелперы

## I Международный конгресс «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация»

26–27 октября 2015 года в Москве, в конгресс-центре ГК «Измайлово ВЕГА», состоялся I Международный конгресс «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация», в котором приняли участие 553 делегата. Ведущие специалисты в сфере медицинской реабилитации, мануальной терапии, педиатрии, травматологии, ортопедии, хирургии, ревматологии, курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры и спортивной медицины представили 138 докладов и 10 мастер-классов.

Организаторами Конгресса стали Российское общество врачей восстановительной медицины, медицинской реабилитации, курортологов и физиотерапевтов (РОВО ВММРКФ); ГАОУ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения города Москвы (ГАОУ МНПЦ МРВСМ ДЗМ). Конгресс прошел при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы.

Научная программа Конгресса была построена таким образом, что все участники получили возможность приобрести новые знания, поделиться опытом и обсудить с коллегами собственные разработки в области медицинской реабилитации, лечебной физкультуры и физиотерапии. Конгресс создал международную платформу для обмена опытом и повышения квалификации специалистов здравоохранения России, Белоруссии, Болгарии, Италии, Латвии.



Иновационные разработки в области восстановительной медицины



Открытие пленарного заседания I Международного конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация»

в области физиотерапии, использование инновационных технологий в процессе реабилитации больных (современные технологии свето- и лазеролечения, например применение метода фотохромотерапии, терагерцевое излучение), разработка новых способов санаторно-курортного оздоровления и др.

В рамках Конгресса работала специализированная выставка, во время которой участники смогли ознакомиться с современными достижениями в области физиотерапии, лечебной физкультуры и реабилитации.

По результатам работы I Международного конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация» была сформирована и одобрена итоговая резолюция.

Первый опыт проведения подобного мероприятия наилучшим образом продемонстрировал необходимость сотрудничества между специалистами не только в сфере физиотерапии, лечебной физкультуры и реабилитации, но и в других областях.

*Оргкомитет I Международного конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация»*

Конгресс открыл президент РОВО ВММРКФ, академик РАН, профессор, д. м. н. Александр Николаевич Разумов. В своем приветственном слове он отметил: «Физиотерапия и лечебная физкультура — старейшие направления в медицине. По сути, физиотерапевты, врачи лечебной физкультуры и принимают эстафету у своих коллег, оказывающих помощь пациентам в ортопедии и травматологии, хирургии и терапии, кардиологии и других смежных областях медицины. Восстановительная медицина и реабилитация — одни из важнейших направлений, успешное развитие которых становится возможным только в случае эффективного объединения усилий всех специалистов в различных областях клинической медицины. А реабилитация после болезни — это и есть главный шаг на пути к привычной жизни... Вместе с тем нерешенных научных проблем в физиотерапии, лечебной физкультуре, курортологии — вчерашних, сегодняшних и завтрашних — много, а уже решенные требуют сегодня более тонкой интерпретации. Общий ключ к проблемам видится в том, чтобы бросить все научные силы и средства на решение принципиально новых и актуальных задач, без чего движение вперед останется только на бумаге и в красочных выступлениях».

На пленарном заседании прозвучали доклады академика А. Н. Разумова; профессора, д. м. н. В. В. Кирьяновой; профессора, д. м. н. Г. Н. Пономаренко; профессора, д. м. н. Е. А. Туровой, вице-президента РОВО ВММРКФ, профессора, д. м. н. А. Г. Куликова; профессора, д. м. н. С. В. Шурджаня; профессора, д. м. н. Н. В. Ефименко.

Вице-президент РОВО ВММРКФ Александр Геннадьевич Куликов отметил, что «наряду с высокотехнологичной медицинской помощью не менее важны четко продуманные и высокопрофессионально выполненные восстановление и реабилитация. Без этого конечного звена процесса лечения вся технологическая мощь не будет иметь эффекта».

На Конгрессе обсуждались и другие заслуживающие внимания темы: эффективность современных методов лечения

### УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ, при подготовке рукописей к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру» просим вас соблюдать следующие требования

1. К публикации могут быть представлены только оригинальные, ранее не печатавшиеся работы — направление в редакцию статей, опубликованных в других (в том числе электронных) изданиях, либо материалов, посланных для размещения в них, не допускается.

2. Материалы следует направлять по электронной почте на адрес [redaktor@rusmg.ru](mailto:redaktor@rusmg.ru) или [doctor.ru@rusmg.ru](mailto:doctor.ru@rusmg.ru) (межстрочный интервал полуторный, поля не менее 2 см, шрифт Times New Roman — 14).

Адрес редакции и другие контакты можно уточнить по тел. (495) 580-09-96.

3. Максимальный объем статей: для исследований — 25 000 знаков с пробелами, для обзорных работ — 35 000 знаков.

4. Сопроводительное письмо должно содержать название статьи (прописными буквами, не более 100 знаков с пробелами) и сведения об авторе\*:

- фамилия, имя, отчество (полностью);
- ученая степень (кандидат наук, доктор наук), научное звание (доцент, профессор), должность (заведующий, директор и т. д.);
- место работы: указание организационно-правовой формы учреждения или организации (ГУ, ФГБУ, ГБОУ ВПО и т. д.) и полное название;
- индекс, адрес места работы (полностью);
- контактные данные: номер телефона для решения рабочих вопросов и корректный адрес электронной почты для опубликования в «Доктор.Ру».

5. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России (ВАК) к статье должны быть написаны резюме и ключевые слова.

Структура резюме:

а) в резюме к исследовательским статьям кратко представляются цели, дизайн исследования (например, рандомизированное, сравнительное и т. д.), материал и методы, результаты работы, заключение;

б) в резюме к обзорным статьям указываются цели, кратко излагаются основные положения и выводы работы.

В ключевых словах, помещаемых ниже под одноименным подзаголовком, приводятся от трех до пяти слов или словосочетаний, которые могут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1000 знаков с пробелами для обзорных статей и 1500 — для исследовательских статей.

6. Название статьи, ФИО авторов, резюме и ключевые слова публикуются на русском и английском языках. Переводы выполняются авторами, при отсутствии такой возможности — переводчиком «Доктор.Ру».

7. Исследовательские работы должны включать следующие разделы:

- введение с кратким описанием проблемы, обоснованием ее актуальности, указанием целей, задач, дизайна исследования;
- материалы и методы исследования с приведением сведений о способе отбора участников, методике проведения измерений, способах представления и обработки данных;
- результаты работы;
- обсуждение и выводы;
- заключение (только по собственному материалу).

Научные обзоры пишутся по работам последних пяти лет. Обзоры, основанные на работах большей давности, к публикации не принимаются, так как теряют свою актуальность. Обзорные статьи также рекомендуется структурировать, подзаголовки одного уровня должны иметь одинаковое оформление.

8. Текст статьи следует адаптировать к правилам журнала:

- лекарственные средства должны иметь международные непатентованные наименования, которые пишутся со строчной буквы; торговые названия допускаются только в исключительных случаях и обязательно пишутся с прописной буквы;
- названия генов, в отличие от белков, пишутся курсивом;
- сокращения не должны затруднять восприятие статьи, их употребление должно быть оправданным;
- если вводятся сокращения, то при первом написании они подлежат обязательной расшифровке и в дальнейшем применяются только сокращенные написания;
- в подзаголовках статьи, в названиях рисунков и таблиц допустимы только общеупотребительные сокращения.

9. Требования к рисункам и таблицам:

- в тексте статьи должны присутствовать ссылки на рисунки, фото и таблицы;
- все рисунки, фото и таблицы должны быть пронумерованы и иметь названия;
- рисунки, фото и таблицы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники (источники приводятся в списке литературы, а после названий рисунков и таблиц указываются номера источников в квадратных скобках);
- авторские фото должны содержать информацию об авторе (ФИО, год);
- рисунки и таблицы не должны дублировать информацию, приведенную в тексте статьи, и наоборот;
- рисунки не должны повторять материалов таблиц, и наоборот;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотографии должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — jpeg или tiff; разрешение — 300 dpi; размер не менее 3 × 4 см (фото автора) и не менее 8 × 8 см (фото в тексте).

\* В случае если над материалом работал авторский коллектив, должны приводиться сведения о каждом авторе. Количество авторов — не более шести.

Примечание. Полную версию «Требований к авторам» читайте на официальном сайте «Доктор.Ру» (<http://medicina-journal.ru>).