

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

- Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
 Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)
 Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
 Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
 Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
 Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
 Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
 Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
 Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
 Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
 Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
 Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
 Ойоткина Ольга Шонкоровна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
 Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
 Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
 Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
 Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
 Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
 Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
 Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
 Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
 Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
 Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
 Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
 Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
 Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
 Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
 Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
 Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

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

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

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

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
 ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-4



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

АВГУСТ 2018 (№ 4(42))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)

Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)

Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)

Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)

Mikhlin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)

Nikitin Igor Gennadievich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Oynotkinova Olga Shonkorovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Vasyuk Yury Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

Ignatenko Grigory Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)

Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)

Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)

Nikitin Yury Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)

Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

Terentev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Fedoseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)

Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

AUGUST 2018 (№ 4(42))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC

109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145

info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna

o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145

Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Mazurov Alexandr

reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»

Moscow, Volgograd Prospect, 42-5

www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ⓐ copyrighted material

Ⓟ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-4

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Е.В. Резник, Ю.В. Гаврилов, И.Г. Никитин
Алгоритм ведения пациентов с острой
сердечной недостаточностью 247

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Б.Ж. Иманов, И.Т. Муркамилов,
И.С. Сабиров, А.Ш. Сарыбаев*
Влияние почечной дисфункции на сердечно-
сосудистую систему. Возможности ранней
диагностики почечной дисфункции 260

*А.И. Дядык, Т.Е. Куглер, Ю.В. Сулиман,
С.Р. Зборовский, И.И. Здиховская*
Побочные эффекты статинов: механизмы
развития, диагностика, профилактика и
лечение 266

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.А. Яковлев, Р.А. Гапешин,
А.Г. Смочилин, М.В. Яковлева*
Оценка эффективности человеческого иммуно-
глобулина у пациентов с полинейропатией
ассоциированной с моноклональной
гаммапатией неустановленной этиологии 278

*Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева,
Т.Ю. Максимова*
Изучение физико-химических свойств
желчи после холецистэктомии по поводу
желчнокаменной болезни 285

*Е.С. Кылбанова, Э.В. Гурьева,
А.В. Павлова*
Частота встречаемости факторов риска и
приверженность к медикаментозной терапии
у якутов, перенесших Q-позитивный инфаркт
миокарда 291

Е.В. Ивахненко
Динамика электролитов плазмы крови
и мочи на этапах наблюдений при
различных типах инфузионной терапии
у пациентов с инфекционно-токсическим
шоком 300

*И.А. Крылова, А.Л. Слободянюк,
В.И. Купаев, М.С. Нурдина*
Влияние физической активности на
субоптимальный статус здоровья 304

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*И.В. Рыбакова, И.В. Королева,
А.В. Хижняк, О.В. Сидорович,
С.Ю. Елизарова*
Клинический случай ранней диагностики и
лечения первичной цилиарной дискинезии
(синдрома Картагенера) 313

*Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова,
Н.П. Леонтьева, В.И. Евдокимов,
Н.М. Дубинин, А.С. Дубровина*
Инфекционный эндокардит, вызванный
редким возбудителем *Burkholderia Cepacia* 317

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

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

CONTENT

LECTURE

- E.V. Reznik, Yu.V. Gavrilov, I.G. Nikitin*
Algorithm for the treatment of patients with acute heart failure 247

REVIEW ARTICLES

- B.Zh. Imanov, I.T. Murkamilov,
I.S. Sabirov, A.Sh. Sarybaev*
Effect of renal dysfunction on the cardiac-vascular system. The possibilities of early diagnosis of the renal dysfunction 260

- A.I. Dyadyk, T.E. Kugler, Y.V. Suliman,
S.R. Zborovskyy, I.I. Zdykhovskaya*
Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management 266

ORIGINAL ARTICLE

- A.A. Yakovlev, R.A. Gapeshin,
A.G. Smochilin, M.V. Yakovleva*
Evaluation of human immunoglobulin effectiveness in patients with sensory-motor polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance 278

- Ya.M. Vakhrushev, N.A. Khokhlacheva,
T.Yu. Maksimova*
Study of physico-chemical properties of bile after cholecystectomy on cholelithiasis 285

- E.S. Kylbanova, E.V. Guryeva,
A.V. Pavlova*
Frequency of occurrence of risk factors and adherence to drug therapy in yakuts who underwent Q-positive myocardial infarction 291

- E.V. Ivakhnenko*
Blood and urine electrolytes dynamic pattern observed at different monitoring stages in patients suffering from toxic shock syndrome and undergoing various types of infusion therapy 300

- I.A. Krylova, A.L. Slobodjanjuk,
V.I. Kupaev, M.S. Nurdina*
The effect of physical activity on suboptimal health status 304

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- I.V. Rybakova, I.V. Koroleva,
A.V. Khizhniak, O.V. Sidorovich,
S.Iu. Elizarova*
Early diagnosis and treatment in patient with a primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome): case report 313

- N.S. Chipigina, N.Yu. Karpova,
N.P. Leontieva, V.I. Evdokimov,
N.M. Dubinin, A.S. Dubrovina*
Infectious endocarditis caused by a rare agent *Burkholderia Cepacia* 317

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

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2017):

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

Е.В. Резник*^{1,2}, Ю.В. Гаврилов², И.Г. Никитин¹

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² — Государственное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

E.V. Reznik*^{1,2}, Yu.V. Gavrillov², I.G. Nikitin¹

¹ — Internal Medicine Department 2 of the Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — GBUZ «City Clinical Hospital № 12» of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE

Резюме

Острая сердечная недостаточность и острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности являются актуальными проблемами здравоохранения. Основные задачи ведения больных с этими состояниями включают достижение оптимального и стойкого разрешения застойных явлений, улучшение перфузии тканей, уменьшение выраженности клинической симптоматики, повышение переносимости физических нагрузок, качества жизни, предотвращение прогрессирования сердечной недостаточности, профилактику ухудшения функционального состояния органов-мишеней и развития осложнений, уменьшение частоты последующих декомпенсаций и госпитализаций, снижение внутрибольничной и постгоспитальной летальности. В лекции представлены основанные на современных международных и отечественных клинических рекомендациях алгоритмы диагностики, выделения клинических профилей пациентов, медикаментозного (включая диуретики, вазодилататоры, инотропные препараты, вазопрессоры, антикоагулянты и др.) и немедикаментозного (включая кислородотерапию, неинвазивную и инвазивную вентиляцию легких и др.) ведения больных с острой сердечной недостаточностью и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, кардиогенная сердечная астма, отек легких, кардиогенный шок, кислородотерапия, искусственная вентиляция легких, инотропная поддержка, вазопрессоры, диуретики, ультрафильтрация, заместительная почечная терапия, нитридеретические пептиды

Для цитирования: Резник Е.В., Гаврилов Ю.В., Никитин И.Г. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(4): 247-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-247-259

Abstract

Acute heart failure (AHF) and acute decompensation of chronic heart failure (ADHF) are urgent health problems. The main tasks of the managing the patients with these conditions include the achieving of optimal and stable resolution of edema and dyspnea, the tissue perfusion improving, the severity of clinical symptoms reducing, the exercise tolerance increasing, the progression of heart failure preventing, the preventing of the target organs dysfunction, complications, decompensations and hospitalizations, the increasing of survival and improving the quality of life. The algorithm for diagnosis, clinical patient profiles recognition, pharmacological (including diuretics, vasodilators, inotropes, vasopressors, anticoagulants, etc.) and non-pharmacological (including oxygen therapy, non-invasive and invasive ventilation, etc.) approaches to the management of AHF and ADHF are presented in accordance with contemporary guidelines.

Key words: acute heart failure, decompensation of chronic heart failure, acute decompensated heart failure, cardiogenic pulmonary edema, cardiogenic shock, oxygen therapy, invasive lung ventilation, inotropic support, vasopressors, diuretics, ultrafiltration, renal replacement therapy, natriuretic peptides

For citation: Reznik E.V., Gavrillov Yu.V., Nikitin I.G. ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 247-259. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-247-259

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-247-259

FiO₂ — фракция вдыхаемого кислорода, PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови, SpO₂ — уровень насыщения крови кислородом, ВАБН — внутриартериальный баллонный

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

насос, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИВЛ — инвазивная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, КМП — кардиомиопатия, КШ — кардиогенный шок, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, НУП — натрийуретические пептиды, ОДСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОКС — острый коронарный синдром, ОРИТ/ОИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, СИ — сердечный индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТТГ — тиреотропный гормон, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧД — частота дыхания, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи здравоохранения, сердечная недостаточность (СН) по-прежнему является ведущей причиной госпитализаций, снижения качества жизни и смертности. В настоящее время в мире сердечной недостаточностью страдает 37,7 миллионов человек и распространенность ее продолжает расти [7, 8]. На долю СН приходится 5% всех госпитализаций [20]. СН является самой частой причиной стационарного лечения среди лиц старше 65 лет [6, 8]. К госпитализации в большинстве случаев приводит острая СН (ОСН), развившаяся впервые (*de novo*) — у 15-20%, или острая декомпенсация (ухудшение течения) ранее диагностированной хронической СН (ХСН) — у 80-85% пациентов [2]. В последнем случае говорят об острой декомпенсации ХСН, или острой декомпенсированной СН (ОДСН) [17].

После выписки из стационара около 50% больных с СН повторно госпитализируется в течение 6 мес., 20-25% больных — в течение 30 дней [19]. Внутрибольничная летальность при СН составляет 2-20%, ранняя постгоспитальная (в течение 30 дней после выписки из стационара) — 11,3% [12]. Смертность больных с СН остается высокой, даже несмотря на лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/сартанами, бета-блокаторами, антагонистами рецепторов альдостерона, сакубитрил/валсартаном, показавшими значительное снижение относительного риска смертности по сравнению с плацебо в многочисленных клинических исследованиях [7, 8].

Основными задачами ведения больных с ОСН и ОДСН являются достижение оптимального и стойкого разрешения застойных явлений, улучшение перфузии тканей, уменьшение выраженности клинической симптоматики, повышение переносимости физических нагрузок, качества жизни, предотвращение прогрессирования СН, профилактика ухудшения функционального состояния органов-мишеней, развития осложнений, уменьшение частоты последующих декомпенсаций и госпитализаций, снижение внутрибольничной и постгоспитальной летальности [3]. Пути их достижения будут рассмотрены в настоящей лекции.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

Острая сердечная недостаточность (ОСН) представляет собой состояние, характеризующееся внезапным появлением или резким ухудшением симпто-

мов и признаков сердечной недостаточности (СН), вплоть до развития сердечной астмы, отека легких или кардиогенного шока (КШ), вследствие острого нарушения структуры и функции сердца, приводящее к прогрессирующим нарушениям деятельности других органов и систем [3, 17].

Основными симптомами (жалобами) СН являются одышка при физической нагрузке и усиливающаяся в горизонтальном положении, ортопноэ, удушье по ночам, отеки нижних конечностей, снижение переносимости физической нагрузки, слабость, утомляемость. Основными признаками (данными физикального обследования — осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации) СН являются отеки нижних конечностей, набухание шейных вен, гепатомегалия, застойные хрипы в легких, третий/четвертый тон, плевральный выпот, асцит, тахикардия, тахипноэ [9, 17].

Левожелудочковая недостаточность — состояние, обусловленное нарушением структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) сердца и характеризующееся застоем крови в малом круге кровообращения [3].

Правожелудочковая недостаточность — состояние, обусловленное нарушением структуры и функции правого желудочка, характеризующееся застоем в большом круге кровообращения [3].

Сердечная астма — вариант острой левожелудочковой СН, связанный с выраженным отеком стенки бронхов, проявляющийся приступами одышки и удушья [3].

Кардиогенный отек легких — вариант острой левожелудочковой СН, связанный с пропотеванием плазмы крови в интерстициальную ткань легких и в альвеолы, проявляющийся тяжелым удушьем, цианозом и клочущим дыханием [1, 3].

Кардиогенный шок — самый тяжелый вариант острой левожелудочковой СН, связанный со значительным повреждением миокарда ЛЖ, проявляющийся тяжелой гипотонией — снижением систолического артериального давления (САД) <80 мм рт.ст. (у пациентов с гипертонией в анамнезе САД может быть выше 80-90 мм рт.ст.), продолжающейся более 30 минут, выраженным снижением сердечного индекса (СИ) обычно <1,8 л/мин/м² и повышенным давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) >18 мм рт.ст., что ведет к органной гипоперфузии. Часто сочетается с кардиогенным отеком легких [2].

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (острая декомпенсация ХСН, ОДСН) — период течения ХСН, который характеризуется быстрым (в течение нескольких часов, дней) или постепенным (в течение нескольких недель) усугублением симптомов и признаков СН на фоне длительно существующего нарушения структуры и функции сердца. Это своего рода обострение ХСН, или ОСН на фоне ХСН [15]. ОСН, в т.ч. ОДСН, — опасные для жизни состояния, требующие немедленного медицинского вмешательства и госпитализации в стационар [2, 3, 17].

Провоцирующие факторы и причины возникновения ОСН и ОДСН [9, 17]:

1. Острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), его механические осложнения, в т.ч. разрыв межжелудочковой перегородки, свободной стенки ЛЖ, хорд митрального клапана и/или папиллярных мышц с развитием острой митральной регургитации и др.
2. Нарушения ритма: тахикардии (фибрилляция предсердий — ФП, желудочковая тахикардия — ЖТ), брадикардии; и проводимости
3. Тромбоэмболия лёгочной артерии
4. Гипертонический криз
5. Диссекция и тромбоз аорты
6. Дисфункция клапанов сердца (аортальный стеноз, митральный стеноз, митральная недостаточность и др.) [1]
7. Инфекционный эндокардит, сепсис, пневмония, другие инфекции
8. Миокардит
9. Перикардит, тампонада сердца
10. Обострение хронической обструктивной болезни лёгких, бронхиальная астма
11. Злоупотребление алкоголем, наркотическими препаратами
12. Повышенная симпатическая иннервация, стресс-индуцированная кардиомиопатия (КМП) — КМП такоцубо
13. Лекарственные препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), глюкокортикоиды (ГКС), кардиотоксичные химиопрепараты, препараты с отрицательным инотропным эффектом, глитазоны
14. Метаболические и гормональные нарушения (нарушение функции щитовидной железы, нарушение функции надпочечников, декомпенсация сахарного диабета, диабетический кетоацидоз, беременность и перипартальный период)
15. Оперативные вмешательства и их осложнения
16. Травма грудной клетки

Кроме того, к ОДСН может приводить несоблюдение водно-солевого режима, прекращение приема назначенной терапии [3, 17].

Классификация ОСН

Существует множество классификаций ОСН, основанных на различных критериях. Наибольшее практическое значение для определения тактики ведения и оценки прогноза имеет клиническая классификация [17].

Клиническая классификация ОСН

1. С явлениями застоя и без них (влажный/сухой)
2. С периферической гипоперфузией и без (холодный/тёплый)

К проявлениям застоя по малому кругу кровообращения относятся ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, застойные хрипы в легких, по большому кругу кровообращения — набухание шейных вен, периферические отёки, гепатомегалия, гепатоягулярный рефлюкс, асцит.

Клинические проявления гипоперфузии — нарушение сознания, олигурия (диурез <0,5мл/кг/час или <20 мл/мин) или анурия, холодный пот, мраморность, бледность, влажность кожных покровов, холодные влажные конечности, слабый нитевидный пульс. Лабораторные проявления гипоперфузии — метаболический ацидоз (рН <7,35), повышенный уровень лактата в сыворотке крови (>2 ммоль/л), повышенный уровень креатинина в сыворотке крови. Гипоперфузия не является синонимом гипотонии (САД <90 мм рт.ст.), а гипотония не означает наличие гипоперфузии, но гипоперфузия часто сопровождается гипотонией и снижением пульсового АД (<20-25 мм рт.ст.) [1, 3, 17].

В зависимости от наличия/отсутствия застоя и гипоперфузии выделяют 4 клинических профиля пациентов с ОСН (Рис. 1): тёплый и влажный (хорошая перфузия при наличии застоя) — наиболее распространен; холодный и влажный (гипоперфузия и застой); холодный и сухой (гипоперфузия без застоя); тёплый и сухой (компенсирован; нормальная перфузия без застоя).

Диагностика ОСН

Для установления диагноза ОСН необходим тщательный сбор анамнеза, выявление провоцирующих факторов и причин развития, симптомов и признаков застоя и/или гипоперфузии, электрокардиография (ЭКГ), рентгенография грудной клетки, эхокардиография (Эхо-КГ) и лабораторные анализы, в т.ч. на специфические биомаркеры [17].

ЭКГ в 12 отведениях полезна для диагностики основного заболевания сердца (ОКС, ИМ) и осложнений (ФП), приведших к развитию ОСН. Если на ЭКГ патология не регистрируется, вероятнее всего, клиническая симптоматика обусловлена не ОСН [17].

При рентгенографии органов грудной клетки при ОСН выявляются признаки венозного застоя, интерстициального или альвеолярного отёка легких,

	Застоя нет	Застой есть: ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, застойные хрипы в легких, набухание шейных вен, периферические отёки, гепатомегалия, гепатоюгулярный рефлюкс, асцит
Гиперперфузии нет	Теплый-сухой	Теплый-влажный
Гиперперфузия есть: нарушение сознания, олигурия/анурия, холодные влажные конечности, слабый нитевидный пульс, гипотония+/-	Холодный-сухой	Холодный-влажный

Рисунок 1. Клинический профиль пациента с ОСН по наличию застоя и гиперперфузии [17]

Figure 1. Clinical profiles of acute heart failure patients based on the presence/absence of congestion and/or hypoperfusion [17]

Таблица 1. Причины повышения натрийуретических пептидов (НУП) [17, 22]

Table 1. Causes of elevated concentrations of natriuretic peptides [17, 22]

Кардиологические/Cardiac	Некардиологические /Non-cardiac
СН/Heart failure	Пожилой возраст/Advanced age
ОКС/Acute coronary syndromes	Ишемический инсульт/Ischaemic stroke
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)/ Pulmonary embolism	Субарахноидальное кровоизлияние/ Subarachnoid haemorrhage
Миокардит/Myocarditis	Нарушение функции почек/Renal dysfunction
Гипертрофия левого желудочка/ Left ventricular hypertrophy	Дисфункция печени (в основном при циррозе печени с асцитом)/ Liver dysfunction (mainly liver cirrhosis with ascites)
Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия/Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy	Тяжелые инфекции (в том числе тяжелая пневмония и сепсис)/ Severe infections (including pneumonia and sepsis)
Врожденные и приобретенные пороки сердца/ Valvular heart disease and Congenital heart disease	Паранеопластический синдром/ Paraneoplastic syndrome
Предсердные и желудочковые тахикардии, в т.ч. фибрилляция предсердий/ Atrial (atrial fibrillation) and ventricular tachyarrhythmias	Хроническая обструктивная болезнь легких/Chronic obstructive pulmonary disease
Кардиоверсия, разряды имплантируемого кардиовертера- дефибриллятора/ Cardioversion, implantable cardioverter-defibrillator shock	Обструктивное апноэ во сне/ Sleep apnoea
Ушиб сердца/Heart contusion	Легочная гипертензия/Pulmonary hypertension
Хирургические вмешательства на сердце/ Surgical procedures involving the heart	Анемия/Anaemia
Перикардит/Pericarditis	Тяжелые метаболические и гормональные нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз)/ Severe metabolic and hormone abnormalities (e.g. thyrotoxicosis, diabetic ketosis)
Кардиотоксическое действие химиотерапии/ Cardiotoxicity of chemotherapy	Сильные ожоги/ Severe burns

гидроторакс, кардиомегалия. До 20% пациентов с ОСН имеют нормальную рентгенографическую картину легких. Это исследование также полезно для выявления внесердечных заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать ОСН (пневмония, диссекция аорты и т.п.) [17].

Экстренная Эхо-КГ показана всем пациентам с гемодинамической нестабильностью (САД <90 мм рт.ст.), а также пациентам с подозрением на угрожающие жизни структурные или функциональные нарушения сердечной деятельности (механические осложнения, острую клапанную недостаточность, диссекцию аорты). Оптимальное время выполнения Эхо-КГ — первые 48 часов пребывания пациента в стационаре [17].

Уровень натрийуретических пептидов — НУП — (NT-proBNP, BNP, MR-proANP) следует измерять при поступлении у всех больных с подозрением на ОСН. Нормальные уровни НУП (BNP <100 пг/мл, NT-proBNP <300 пг/мл, MR-proANP <120 пг/мл) делают диагноз ОСН маловероятным [49]. При оценке уровня натрийуретических пептидов следует учитывать неспецифичность этого показателя и возможность его повышения при ряде других состояний (Табл. 4). Помимо скрининговых лабораторных обследований (в т.ч. общего и биохимического анализов крови с определением креатинина, натрия, калия, глюкозы, показателей функционального состояния печени), для диагностики ОКС, ИМ как причины ОСН необходимо определить тропонин, для диагностики ТЭЛА — D-димер. При этом надо учитывать, что повышенная концентрация тропонина обнаруживается у подавляющего большинства пациентов с ОСН, часто без явной ишемии миокарда или острого коронарного события, в связи с повреждением или некрозом кардиомиоцитов. Кроме того, повышенный уровень тропонина может быть у больных с ТЭЛА [17]. Так как гипотиреоз и гипертиреоз могут усугубить ОСН, следует проводить оценку тиреотропного гормона (ТТГ) у всех пациентов с впервые диагностированной ОСН [17].

Кроме того, пациентам с ОСН показана пульсоксиметрия. Низкой сатурацией считаются значения показателя чрескожного насыщения крови кислородом (SpO_2) <90%. Нормальная SpO_2 не исключает ни гипоксемию — снижение значений парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) <80 мм рт.ст., ни тканевую гипоксию. При кардиогенном шоке (КШ) необходимо точное измерение PaO_2 и парциального давления углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), для чего проводят анализ газового состава артериальной крови. При отеке легких или ХОБЛ в анамнезе достаточно определить pH и $PaCO_2$ в образце венозной крови. Наличие гипоксемии констатируют при PaO_2 <80 мм рт.ст., гипоксемической дыхательной недостаточности — при PaO_2 <60 мм рт.ст., гиперкапнии — при $PaCO_2$ >45 мм рт.ст., гиперкапнической дыхательной недостаточности — $PaCO_2$ >50 мм рт.ст.

ЛЕЧЕНИЕ ОСН

ОСН — опасное для жизни состояние, поэтому необходима быстрая транспортировка в ближайший стационар, предпочтительно с наличием отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ/ОИТ) [17]. При этом пациентам с отеком легких необходимо придать положение с приподнятым головным концом, пациента с КШ необходимо уложить, ножной конец приподнять. Транспортировка только на носилках [1, 2].

Показания к госпитализации/переводу пациентов с ОСН в ОРИТ/ОИТ:

1. Гемодинамическая нестабильность, САД <90 мм рт.ст.
2. Выраженная (прогрессирующая) одышка с использованием дополнительных дыхательных мышц, частотой дыхания (ЧД) >25/мин.
3. Необходимость в интубации, вентиляции легких
4. Наличие симптомов гипоперфузии (см. выше)
5. SpO_2 <90% (несмотря на кислородную терапию)
6. Бради- и тахикардии с ЧСС <40 или >130 уд/мин соответственно, атриовентрикулярные блокады высокой степени
7. Жизнеугрожающие состояния: ОКС, острый ИМ, его механические осложнения, острая недостаточность клапанов сердца, травма грудной клетки, ТЭЛА, диссекция аорты и другие [3, 17]

Пациентам с ОСН необходим неинвазивный мониторинг жизненно важных кардиореспираторных функций, в том числе пульсоксиметрия, измерение АД, ЧД и непрерывная ЭКГ. Также следует контролировать диурез. Рутинная катетеризация мочевого пузыря не рекомендуется, она должна быть рассмотрена при темпе диуреза <20 мл/мин [2, 17].

При наличии КШ (см. выше) пациенту необходимо незамедлительно обеспечить гемодинамическую поддержку, при наличии дыхательной недостаточности (ЧД >25 в мин., SpO_2 <90%, PaO_2 <60 мм рт.ст., $PaCO_2$ >50 мм рт.ст.) — респираторную поддержку (см. ниже). В течение 60-120 мин. после поступления в стационар необходимо диагностировать и начать лечение жизнеугрожающих состояний, которые привели к ОСН (Рис. 2) — ОКС, острого ИМ, его осложнений, нарушений ритма и проводимости, ТЭЛА [3]. При ОКС с ОСН рекомендована срочная в течение 2 часов с момента госпитализации реваскуляризация, вне зависимости от результатов ЭКГ или обнаружения биомаркеров [17]. При ОСН на фоне гипертонического криза рекомендовано агрессивное снижение АД (на 25% в течение первых нескольких часов, затем — с осторожностью) с помощью внутривенных вазодилататоров и диуретиков. При предсердных или желудочковых аритмиях, приводящих к гемодинамической нестабильности, рекомендована электрическая кардиоверсия, при брадиаритмиях и нарушениях

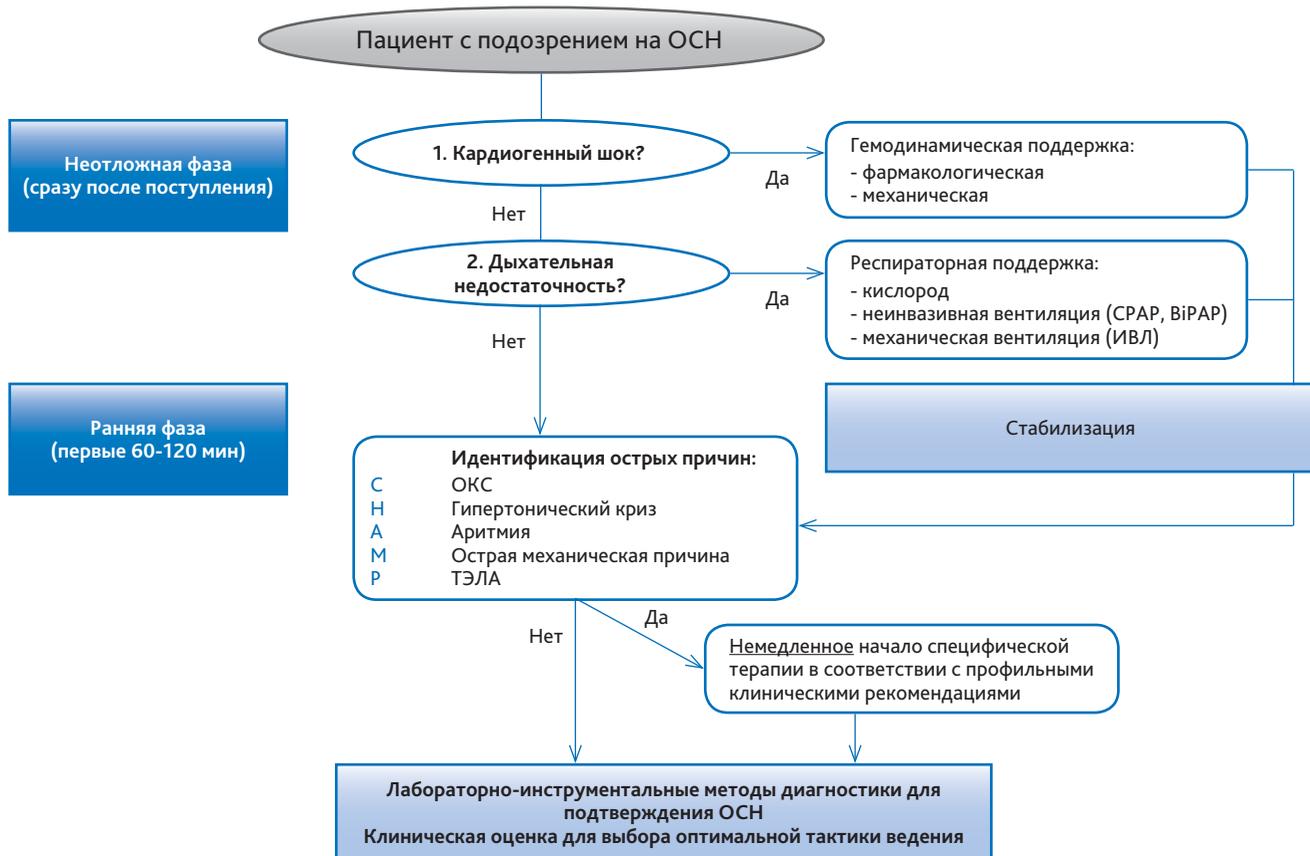


Рисунок 2. Тактика ведения пациентов с подозрением на ОСН с алгоритмом CHAMP [17]
Figure 2. Management of a patient with acute heart failure with CHAMP algorithm [17]

проводимости — установка временного кардиостимулятора. При механических осложнениях ИМ (см. выше), травме грудной клетки, острой клапанной недостаточности, диссекции аорты, как правило, требуется хирургическое вмешательство. При ТЭЛА, как причине шока или гипотонии, рекомендуется незамедлительное специфическое лечение с реперфузией с помощью тромболитика, катетеризации или хирургической эмболектомии [17]. Подробно тактика ведения указанных состояний описана в профильных рекомендациях.

Респираторная поддержка

Кислородотерапия (ингаляция 40-60% кислородом со скоростью 4-8 л/мин через маску) рекомендуется пациентам с ОСН и $SpO_2 < 90\%$ и/или $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. до устранения гипоксемии (до повышения $SpO_2 > 90\%$) [2, 4, 15, 17].

Кислородотерапия не должна назначаться пациентам с ОСН без снижения сатурации и гипоксемии, так может привести к вазоконстрикции и снижению сердечного выброса [17].

Неинвазивная вентиляция лёгких (постоянное положительное давление в дыхательных путях — CPAP или двухфазное положительное давление в дыхательных путях — BiPAP) рекомендована пациентам с респираторным дистрессом ($ЧД > 25$ в мин и $SpO_2 < 90\%$) и начинать ее как можно раньше, чтобы

уменьшить симптомы дыхательной недостаточности (Рис. 3) [3]. Поскольку неинвазивная вентиляция может способствовать снижению АД, ее следует с осторожностью использовать у пациентов с гипотонией [17]. Фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) при необходимости должна быть увеличена до 100%, в соответствии с SpO_2 , при отсутствии противопоказаний, однако следует избегать гипероксии. Неинвазивная вентиляция может снизить частоту интубации и смертность, хотя в отношении снижения смертности имеется недостаточное количество доказательств. По прибытии в стационар, пациентам, у которых сохраняются признаки дыхательной недостаточности, следует продолжить неинвазивную вентиляцию. В случае ацидоза и гиперкапнии, особенно при наличии ХОБЛ в анамнезе, предпочтительно PS-PEEP (Pressure support Positive End-Expiratory Pressure) [15, 17].

Интубация и инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) рекомендованы пациентам с дыхательной недостаточностью, у которых гипоксемию ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст.), гиперкапнию ($PaCO_2 > 50$ мм рт.ст.) и ацидоз ($pH < 7,35$) не удастся скорректировать неинвазивно (Рис. 3) [15, 17].

Медикаментозная терапия

Алгоритм ведения больных с ОСН зависит от клинического профиля (Рис. 4).

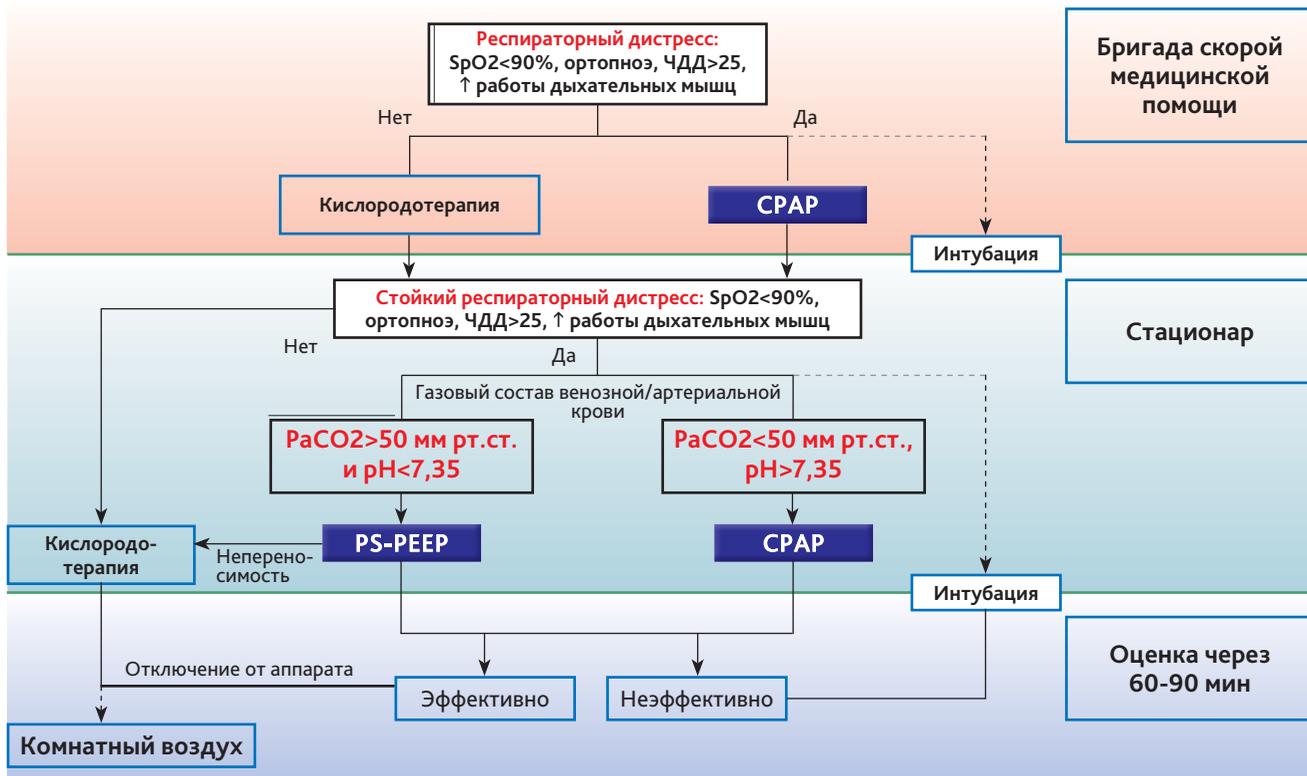


Рисунок 3. Респираторная поддержка при ОЧН [15]
 Figure 3. Respiratory support in acute heart failure [15]

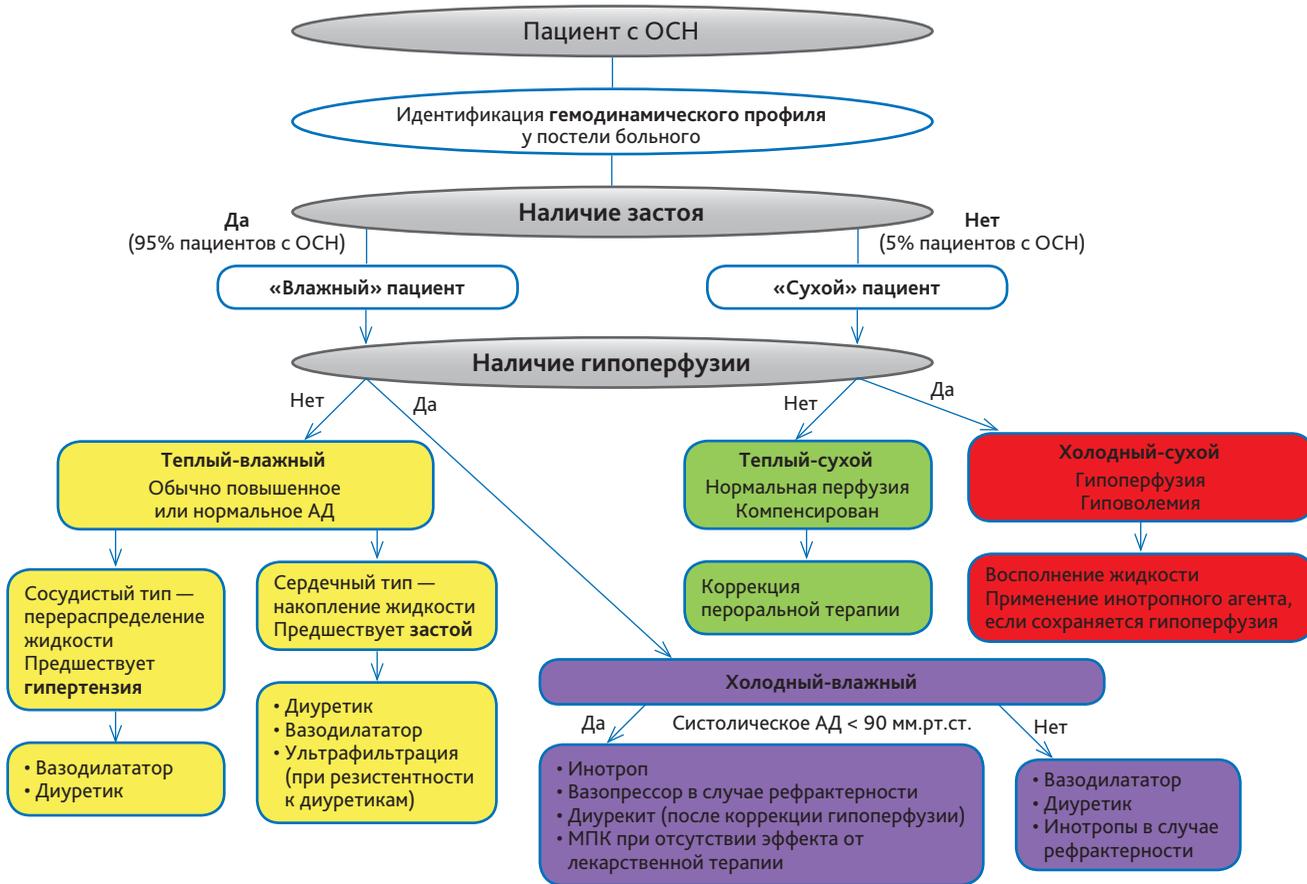


Рисунок 4. Лечение больных с ОЧН в зависимости от клинического профиля [17]
 Figure 4. Management of acute heart failure patients based on clinical profile [17]

Диуретическая терапия

При наличии застойных явлений («влажным» пациентам) показаны внутривенные петлевые диуретики. У «влажных и холодных» пациентов (с признаками гипоперфузии) следует избегать использования диуретиков до достижения адекватного уровня перфузии. Пациентам с впервые возникшей ОСН или с ОДСН, которые ранее не получали пероральной диуретической терапии, рекомендовано применение фуросемида в дозе 20-40 мг (или торасемида 10-20 мг) внутривенно [17]. У пациентов с ХСН, получавших диуретическую терапию на догоспитальном этапе, доза внутривенного диуретика должна быть равной или большей, чем у применявшегося перорального диуретика [17]. В соответствии с отечественными рекомендациями, в этом случае доза фуросемида должна в 2,5 раза превышать последнюю суточную дозу диуретика [2]. Диуретики необходимо назначать в виде прерывистых болюсов или постоянной инфузии. Доза и длительность диуретической терапии зависят от выраженности клинической симптоматики [17].

При рефрактерности к используемым дозам петлевых диуретиков возможно: 1) добавление малых доз тиазидных диуретиков в дополнение к петлевым; 2) применение петлевых диуретиков в комбинации с антагонистами минералкортикоидных рецепторов (АМКР) в больших (150–300 мг) дозах при отсутствии гиперкалиемии и дисфункции почек; 3) добавление ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламида), что позволяет избежать развития алкалоза, в условиях которого ослабевает действие тиазидных и петлевых диуретиков [3].

Вазодилататоры

Внутривенные вазодилататоры (Табл. 2) являются вторыми по частоте препаратами, используемыми в симптоматической терапии ОСН. Они снижают пред- и постнагрузку и увеличивают ударный объем. Однако надежной доказательной базы у них, к сожалению, нет.

В соответствии с международными рекомендациями, внутривенные вазодилататоры рекомендованы пациентам с САД >90 мм рт.ст. с целью облегчения симптомов ОСН, особенно больным с ОСН на фоне гипертонического криза. Вазодилататоры следует с осторожностью применять у больных со значительным аортальным и митральным стенозом [17].

Согласно отечественным рекомендациям, применение вазодилататоров может быть рассмотрено только у больных с САД \geq 100 мм рт.ст. [2, 3].

В исследовании RELAX-AHF у больных с декомпенсацией СН на фоне лечения серелаксином (человеческим рекомбинантным релаксином-2 — пептидом, который участвует в адаптации организма женщины к состоянию беременности и является мощным почечным вазодилататором [11]) выявлено значимое уменьшение одышки и застойных явлений, улучшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ),

уменьшение потребности во внутривенном назначении диуретиков и снижение общей смертности в течение 180 дней по сравнению с плацебо [14, 21]. Однако в последующем исследовании RELAX-AHF-ЕВ влияние препарата на комбинированную конечную точку (смерть + ухудшение течения СН) не подтвердилось, в связи с чем дальнейшие исследования этого препарата были приостановлены. Препарат в продаже отсутствует.

Инотропные препараты

Инотропные агенты — добутамин, допамин, левосимендан, ингибиторы фосфодиэстеразы III (ФДЭ III — милринон, эноксимон) (Табл. 3). Внутривенные инфузии инотропов следует рассматривать для пациентов с гипотензией (САД <90 мм рт.ст.) и/или гипоперфузией («холодным» пациентам), чтобы увеличить сердечный выброс, повысить АД, улучшить периферическую перфузию и предотвратить/замедлить развитие дисфункции/недостаточности внутренних органов. Если гипоперфузия обусловлена приемом бета-блокаторов, предпочтительнее назначать левосимендан, а не добутамин. Поскольку левосимендан обладает сосудорасширяющим эффектом, он должен назначаться больным с гипотонией (САД <85 мм рт.ст.) или КШ только в сочетании с другими инотропами или вазопрессорами [17].

Инотропы, особенно с адренергическим механизмом действия, могут вызывать синусовую тахикардию, ишемию миокарда и аритмии, поэтому при их применении требуется мониторировать ЭКГ. Существует опасение, что они могут увеличивать смертность. В связи с этим пациентам без гипотензии и гипоперфузии из соображений безопасности инотропные агенты не рекомендуются [17].

Вазопрессоры

Вазопрессоры (предпочтительно норадреналин) можно рассматривать у пациентов с КШ при неэффективности других инотропных препаратов, для повышения АД и перфузии жизненно важных органов. Поскольку инотропные препараты и вазопрессоры могут привести к развитию аритмии, ишемии миокарда, а также, в случае левосимендана и ингибиторов ФДЭ III, гипотонии, при их назначении необходим мониторинг ЭКГ и АД. В таких случаях может рассматриваться внутриартериальное измерение АД [17].

При сравнении допамина с норадреналином в лечении больных с шокowymi состояниями было показано, что при лечении норадреналином регистрируется меньшее количество побочных эффектов и ниже смертность. Адреналин следует назначать только при стойкой гипотензии, несмотря на использование других вазоактивных агентов [17].

Антикоагулянтная терапия

Профилактика тромбоэмболий с помощью гепарина и низкомолекулярных гепаринов рекомендуется

Таблица 2. Внутривенные вазодилататоры, используемые в лечении ОСН [17]

Table 2. Intravenous vasodilators used to treat acute heart failure [17]

Вазодилататор/ Vasodilator	Дозировка/Dosing	Основные побочные эффекты/Side effects	Прочие/Other
Нитроглицерин Nitroglycerine	Начинать с 10-20 мкг/мин, повышая до 200 мкг/мин Start with 10-20 µg/min, increase up to 200 µg/min	Гипотензия, головная боль Hypotension, headache	Привыкание при длительном применении Tolerance on continuous use
Изосорбида динитрат Isosorbide dinitrate	Начинать с 1 мг/час, повышая до 40 мг/час Start with 1 mg/h, increase up to 40 mg/h	Гипотензия, головная боль Hypotension, headache	Привыкание при длительном применении Tolerance on continuous use
Нитропруссид Nitroprusside	Начинать с 0,5 мкг/кг/мин и повышая до 5 мкг/кг/мин Start with 0.5 µg/kg/min and increase up to 5 µg/kg/min	Гипотензия, токсичность изоцианата Hypotension, isocyanate toxicity	Светобоязнь Light sensitive
Несиритид Nesiritide	Болюсно 2 кг/кг+инфузия 0,01 мкг/кг/мин Bolus 2 µg/kg + infusion 0.01 µg/kg/min	Гипотензия Hypotension	

Таблица 3. Инотропные препараты и вазопрессоры, используемые в лечении ОСН [17]

Table 3. Positive inotropes and/or vasopressors used to treat acute heart failure [17]

Препарат Inotrope/ vasopressor	Механизм действия Mechanism of action	Болюсно Bolus	Скорость введения Infusion rate
Добутамин ^a / Dobutamine ^a	β_1 -адреномиметик, < β_2 и α_1 -адреномиметик/ β_1 -adrenomimetic, < β_2 and α_1 -adrenomimetic	Нет/ No	2-20 мкг/кг/мин (бета+/ >2-20 µg/kg/min: (beta+)
Дофамин/ Dopamine	Стимуляция дофаминергических рецепторов, в больших дозах — β -адреномиметик, в высоких — α , β -адреномиметик/ Stimulation of dopaminergic receptors, in large doses — β -adrenomimetic, in high — α , β -adrenomimetic	Нет/ No	3-5 мкг/кг/мин; инотроп/ (бета+)/3-5 µg/kg/min; inotropic (beta+) >5 мкг/кг/мин: (бета+), вазопрессор (альфа+)/ >5 µg/kg/min: (beta+), vasopressor (alpha+)
Милринон ^{a,b} / Milrinone ^{a,b}	Ингибитор фосфодиэстеразы III/ Phosphodiesterase inhibitor III	25-75 мкг/кг в течение 10-20 мин/ 25-75 µg/kg over 10-20 min	0,375-0,75 мкг/кг/мин/ 0,375-0,75 µg/kg/min
Эноксимон ^a / Enoximone ^a	Ингибитор фосфодиэстеразы III/ Phosphodiesterase inhibitor III	0,5-1,0 мг/кг в течение 5-10 мин/ 0,5-1,0 mg/kg over 5-10 min	5-20 мкг/кг/мин/ 5-20 µg/kg/min
Левосимендан ^{a,c} / Levosimendan ^{a,c}	Кальциевый сенситайзер -повышает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} путем связывания с тропонином С миокарда/ Calcium sensitizer-increases the sensitivity of contractile proteins to Ca^{2+} by binding to troponin C of the myocardium	12 мкг/кг в течение 10 мин (опционально)/ 12 µg/kg over 10 min (optional)	0,1 мкг/кг/мин, может быть уменьшено до 0,05 или увеличено до 0,2 мкг/кг/мин/ 0,1 µg/kg/min, which can be decreased to 0,05 or increased to 0,2 µg/kg/min
Норадреналин/ Norepinephrine	α_1 - и α_2 -адреномиметик, < β_1 -адреномиметик/ α_1 - and α_2 -adrenomimetic, < β_1 -adrenomimetic	Нет/ No	0,2-1,0 мкг/кг/мин/ 0,2-1,0 µg/kg/min
Адреналин/ Epinephrine	α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -адреномиметик/ α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -adrenomimetic	Болюсно: 1 мг может быть введен внутривенно во время реанимации, повторять каждые 3-5 мин/ Bolus: 1 mg can be given i.v. during resuscitation, repeated every 3-5 min	0,05-0,5 мкг/кг/мин 0,05-0,5 µg/kg/min

^a — также является вазодилататором, ^b — не рекомендован при СН ишемического генеза, ^c — болюс не рекомендован при гипотензии^a — Also a vasodilator, ^b — Not recommended in acutely worsened ischaemic heart failure, ^c — Bolus not recommended in hypotensive patients

у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию перорально и не имеющих противопоказаний к ней, чтобы уменьшить риск тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [17]. Пациентам, получавшим пероральные антикоагулянты, следует продолжить их прием при отсутствии противопоказаний к их назначению.

Другие лекарственные препараты

Для контроля ЧСС пациентам с ФП показан дигоксин при частоте желудочкового ответа >110 в мин. 0,25-0,5 мг внутривенно, если на догоспитальном этапе они не получали дигоксин. При умеренной или тяжелой дисфункции почек достаточно дозы 0,0625-0,125 мг. Также с этой целью возможно применение амиодарона, но его эффективность менее доказана [17].

Внутривенно опиаты (морфин 4-8 мг, промедол 10-20 мг) могут быть использованы с осторожностью при выраженном психоэмоциональном возбуждении, тревожности, чувстве страха у больных с тяжелой одышкой, в основном — с отеком легких [2]. Частое использование опиатов не рекомендуется [17]. Необходимо помнить о возможном угнетении дыхания, особенно у пожилых больных, на фоне введения опиатов. В связи с этим введение необходимо титровать по 1-2 мл, предварительно разведя ампулу опиата на 19 мл физиологического раствора хлорида натрия [2]. К побочным эффектам опиатов также относятся тошнота, рвота, гипотензия и брадикардия. Для профилактики тошноты и рвоты можно добавить 10 мг метоклопрамида внутривенно [2]. Кроме того, опиаты могут увеличивать потребность в инвазивной вентиляции. Относительно повышения риска смертности у пациентов, получающих морфин, мнения противоречивы [17].

Анксиолитики и седативные средства могут быть необходимы пациентам с симптомами возбуждения или бреда. Самым безопасным является осторожное использование бензодиазепинов (диазепам или лоразепам) [17].

Антагонисты вазопрессина (толваптан) блокируют действие антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) на почечные каналцы и способствуют экскреции воды. Антагонисты вазопрессина могут назначаться пациентам с гиперволемией и устойчивой гипонатриемией [17].

Аппаратная терапия

Ультрафильтрация включает в себя удаление воды плазмы через полупроницаемую мембрану. Преимущество ультрафильтрации над петлевыми диуретиками у пациентов с ОН не доказано. В настоящее время рутинное использование ультрафильтрации не рекомендуется и должно применяться только у пациентов, которые не отвечают на терапию диуретиками.

Критериями необходимости начала диализа являются рефрактерная к лечению олигурия, тяжелая гиперкалиемия ($K^+ >6,5$ ммоль/л), тяжелый аци-

доз ($pH <7,2$), сывороточный уровень мочевины >36 ммоль/л [5, 17].

У пациентов с ОН, состояние которых не удается стабилизировать с помощью медикаментозной терапии, могут быть использованы системы механической поддержки кровообращения (МПК) для разгрузки желудочков и поддержания достаточного уровня перфузии органов-мишеней. Могут использоваться краткосрочные системы МПК, в том числе чрескожные устройства поддержки сердца, системы экстракорпорального жизнеобеспечения (ECLS) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЕСМО) для поддержки пациентов с отказом левого или обоих желудочков до восстановления функции сердца или других органов. Как правило, время использования этих устройств ограничено от нескольких дней до нескольких недель. Фактические данные, касающиеся преимуществ временных чрескожных устройств МПК у пациентов, не реагирующих на стандартную терапию, включая инотропы, ограничены. В мета-анализе трех рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих чрескожную МПК и внутриаортального баллонного насоса (ВАБН, баллонной внутриаортальной контрпульсации) в общей сложности у 100 пациентов с КШ, чрескожная МПК оказалась безопаснее и продемонстрировала лучшую гемодинамику, но не улучшила 30-дневную смертность и была ассоциирована с большим количеством осложнений в виде кровотечения [10]. В РКИ ЧКВ высокого риска у пациентов с нарушением функции ЛЖ (исследование PROTECT II), 30-дневная частота основных побочных эффектов не отличалась у пациентов с ВАБН или устройствами гемодинамической поддержки [16]. На основании этих результатов, временная чрескожная МПК не рекомендуется в качестве проверенного или эффективного метода лечения КШ. Системы МПК, в частности, ECLS и ЕСМО, могут быть использованы в качестве «моста к решению» («bridge to decision») у больных с быстро ухудшающейся ОН или КШ, чтобы стабилизировать гемодинамику, восстановить функции органов-мишеней и провести полную клиническую оценку возможности пересадки сердца или установки долгосрочного устройства МПК [18].

Показаниями для внутриаортального баллонного насоса (ВАБН, баллонной внутриаортальной контрпульсации) являются поддержка кровообращения перед хирургической коррекцией остро возникших механических осложнений ИМ, во время тяжелого острого миокардита и у отдельных пациентов с острой ишемией миокарда или инфарктом до, во время или после чрескожной или хирургической реваскуляризации [17].

Другие вмешательства

У больных с ОН и плевритом для облегчения одышки можно рассмотреть торакоцентез (плевральная пункция с эвакуацией жидкости). У больных

с асцитом можно обсудить выполнение парацентеза с эвакуацией жидкости для облегчения симптомов. За счет уменьшения внутрибрюшного давления эта процедура может частично увеличить почечное фильтрационное давление и СКФ [17].

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

Основная причина (80%) КШ — острый ИМ с поражением более 40% объема сердечной мышцы. Механические осложнения ИМ составляют остальные 20%. Возможной причиной КШ может быть также резкое снижение преднагрузки вследствие гиповолемии [2].

В 80-90-е годы считалось, что частота КШ при ИМ доходит до 20%, данные последних лет — 5-8% [2]. Факторами риска КШ являются передняя локализация ИМ, пожилой возраст, сахарный диабет, перенесенный ИМ, ХСН в анамнезе, систолическая дисфункция ЛЖ [2].

При КШ происходит активация симпатической нервной системы, системного воспаления, выброс провоспалительных цитокинов, вазодилатация с нарушением системной перфузии, увеличение потребности миокарда в кислороде, нарушение диастолической релаксации ЛЖ, способствующее отеку легких и гипоксемии, повышение общего периферического сопротивления сосудов с усилением постнагрузки, задержка жидкости из-за сниженного почечного кровотока и увеличения преднагрузки, замедление тканевого кровотока, сгущение крови, склонность к тромбообразованию, все это за счет формирования порочных кругов ведет к прогрессирующей дисфункции миокарда и смерти больного [2].

Всем пациентам с подозрением на КШ рекомендованы немедленное проведение ЭКГ и Эхо-КГ, затем — непрерывный мониторинг ЭКГ и АД и инвазивный мониторинг с артериальной линией [3, 17]. Крайне важно проведение экспресс-теста на тропонин для исключения ишемического повреждения миокарда [2].

Все пациенты с КШ должны быть госпитализированы/переведены в стационар, имеющий 24/7 кардиохирургическое отделение, рентгенэндоваскулярную операционную для возможной коронароангиопластики и специальное ОИТ с наличием ВАБН [2, 3, 17]. У больных с КШ, осложняющим ОКС, рекомендуется немедленная коронарография (в течение 2 часов от поступления в стационар) с выполнением коронарной реваскуляризации [3].

Оксигенотерапия, как сказано выше, рекомендуется при уровне $SpO_2 < 90\%$ до повышения $SpO_2 > 90\%$ [2]. Как терапия первой линии при отсутствии застоя в легких и признаках гиповолемии рекомендуется быстрая инфузия физиологического раствора хлорида натрия 200 мл за 10 мин. Возможно повторное введение раствора при необходимости до достижения суммарного объема 400 мл [2, 3, 17].

Для подъема АД и увеличения сердечного выброса можно применять внутривенные инотропные препараты (добутамин) [17].

Вазопрессоры (норадреналин предпочтительнее дофамина) можно рассматривать, если есть необходимость поддерживать САД при наличии постоянной гипоперфузии [17].

При отсутствии эффекта от добутамина/допамина/норадреналина, прогрессирующей гипотонии с САД < 80 мм рт. ст. возможно введение адреналина [2].

Рутинное использование ВАБН не рекомендуется. Краткосрочная ВАБН может рассматриваться в лечении рефрактерного к терапии КШ перед хирургической коррекцией остро возникших механических осложнений ИМ, а также до, во время или после чрескожной или хирургической реваскуляризации [17]. Кроме того, необходимо рассмотреть назначение аспирина (250-325 мг разжевать) и антикоагулянтов (гепарин 70 ЕД на кг массы тела, не более 4000 ЕД или эноксапарин 1 мг на кг массы тела внутривенно, первоначальная доза не более 100 мг) [2].

Частые ошибки в ведении больных с КШ:

1. Назначение сердечных гликозидов (проаритмогенный эффект в условиях гипоксии, инотропное действие отсрочено, увеличение легочного застоя вследствие одновременной стимуляции обоих желудочков).
2. Введение вазопрессоров без предварительной попытки ликвидировать гиповолемию.
3. Применение глюкокортикоидов (нет доказательств клинической эффективности).
4. Использование мезатона (вызывает вазоконстрикцию без увеличения сердечного выброса) [2].

ПЕРОРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХСН ПРИ ОДСН

У больных с ХСН при возникновении ОДСН пероральная терапия СН должна быть продолжена, кроме случаев гемодинамической нестабильности (симптоматической гипотензии, гипоперфузии, брадикардии), гиперкалиемии или тяжелой почечной недостаточности (Табл. 4) [15]. В этих случаях может потребоваться временное снижение доз или отмена принимаемых пероральных препаратов до стабилизации состояния. В частности, прием бета-блокаторов должен продолжаться при ОДСН, если нет КШ. Недавно проведенный мета-анализ показал, что прекращение приема бета-блокаторов у пациентов, госпитализированных с ОДСН, было связано со значительным увеличением внутрибольничной и постгоспитальной смертности, а также частоты повторных госпитализаций [17].

При впервые диагностированной ОСН после стабилизации состояния пациента (адекватный диурез, уменьшение одышки и признаков застоя, нормализация АД) следует попытаться начать терапию, рекомендованную больным с ХСН, включая ингибиторы

Таблица 4. Пероральная препараты для лечения ХСН при ОДСН в течение первых 48 часов [15]
Table 4. Management of oral therapy in AHF in the first 48 hours [15]

	Нормотония ^a / Гипертония Normotension / Hypertension	Гипотония, мм рт.ст./ Hypotension, mmHg		Брадикардия, в минуту/ Low heart rate, bpm		Калий крови, ммоль/л/ Potassium, mmol/l		Функция почек/ Renal impairment	
		85–100	<85	<60 ≥50	<50	≤3.5	>5.5	Кр <220, СКФ >30/ Cr <2,5, eGFR >30	Кр >220, СКФ <30/ Cr >2,5, eGFR <30
ИАПФ/АРА ACE-I /ARB	Наблюдать/ Увеличить Review/ Increase	Уменьшить / Отменить Reduce/Stop	Отменить/ Stop	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Наблюдать/ Увеличить/ Review/ Increase	Отменить/ Stop	Наблюдать/ Review	Отменить/ Stop
Бета-блокаторы/ Beta-blocker	Не изменять/ No change	Уменьшить / Отменить Reduce/Stop	Отменить/ Stop	Уменьшить/ Reduce	Отменить/ Stop	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change
АМКР/ МРА	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Отменить/ Stop	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Наблюдать/ Увеличить Review/ Increase	Отменить/ Stop	Уменьшить/ Reduce	Отменить/ Stop
Диуретики/ Diuretics	Увеличить/ Increase	Уменьшить/ Reduce	Отменить/ Stop	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Наблюдать/ Не изменять/ Review/ No change	Наблюдать/ Увеличить/ Review/ Increase	Не изменять/ No change	Наблюдать/ Review
Сакубитрил/ Валсартан Sacubitril/valsartan	Наблюдать/ Увеличить Review/ Increase	Отменить/ Stop	Отменить/ Stop	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Наблюдать/ Увеличить Review/ Increase	Отменить/ Stop	Наблюдать/ Review	Отменить/ Stop
Другие вазодилататоры (Нитраты)/ Other vasodilators (Nitrates)	Увеличить/ Increase	Уменьшить / Отменить Reduce/Stop	Отменить/ Stop	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change
Другие ритмурежающие препараты (амиодарон, БКК, ивабрадин)/ Other heart rate slowing drugs (amiodarone, CCB, Ivabradine)	Наблюдать/ Review	Уменьшить/ Отменить Reduce/Stop	Отменить/ Stop	Уменьшить / Отменить Reduce/Stop	Отменить/ Stop	Наблюдать / Отменить/ Review/Stop (*)	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change	Не изменять/ No change

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, АРА — антагонист рецепторов к ангиотензину, БКК — блокаторы кальциевых каналов, Кр — креатинин сыворотки крови (мкмоль/л), СКФ — скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м², АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, (*) амиодарон; ^a — 110–140 мм рт.ст.

Note: ACE-I –angiotensin converting enzyme inhibitor, ARA — antagonist of angiotensin receptor, CCB, Calcium channel blockers (mg/dl), Cr — creatinine blood level (mg/dl), eGFR — estimated glomerular filtration rate ml/min/1,73 m², MRA — mineralocorticoid receptor antagonist, (*) amiodarone

ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), или сартаны, или сакубитрил/валсартан; бета-блокаторы и др. при тщательном учете противопоказаний [2–4, 17].

Таким образом, в настоящее время на основе данных доказательной медицины разработан пошаговый алгоритм ведения больных с ОСН, который необходимо знать и применять в реальной клинической практике. Это позволит улучшить прогноз пациентов с этим жизнеугрожающим состоянием.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

1. Жусупова Г.К., Загоруля Н.Л., Альмухамедова А.Х. и др. Клинический протокол диагностики и лечения. Кардиогенный отек легких. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/14929>. (дата обращения: 04.07.2018).

- Zhusupova G.K., Zagorulya N.L., Almuhamedova A.H. Clinical Protocol of Diagnosis and Treatment. Cardiogenic pulmonary edema. 2016. [Electronic resource]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/14929>. (date of the application: 04.07.2018) [In Russian]
2. Костенко А.А. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при кардиогенном шоке. 2014. [Электронный ресурс]. URL: https://health.admtyumen.ru/files/upload/OIV/D_zdr/docx. (дата обращения: 04.07.2018) Костенко А.А. Clinical recommendations (protocol) for the provision of emergency medical care for cardiogenic shock. [Electronic resource]. URL: https://health.admtyumen.ru/files/upload/OIV/D_zdr/docx. (date of the application: 04.07.2018) [In Russian]
 3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал сердечная недостаточность. 2017; 18(1): 3-40. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). Journal of heart failure (Russian). 2017; 18(1): 3-40 [In Russian]
 4. Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 85-99. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99 Reznik E.V., Nikitin I.G. algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 85-99. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99
 5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. [Электронный ресурс]. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/ОСТРОЕ-ПОВРЕЖДЕНИЕ-ПОЧЕК-ОСНОВНЫЕ-ПРИНЦИПЫ-ДИАГНОСТИКИ-ПРОФИЛАКТИКИ-И-ТЕРАПИИ.pdf>. 2015. (дата обращения: 04.07.2018) Smirnov A.V., Dobronravov V.A., National Recommendations. Acute renal damage: the basic principles of diagnosis, prevention and therapy. [Electronic resource]. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/ОСТРОЕ-ПОВРЕЖДЕНИЕ-ПОЧЕК-ОСНОВНЫЕ-ПРИНЦИПЫ-ДИАГНОСТИКИ-ПРОФИЛАКТИКИ-И-ТЕРАПИИ.pdf>. 2015. (date of the application: 04.07.2018) [In Russian]
 6. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7(1): 4-8. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation — data of EPOCHА-CHF. Heart failure. 2006; 7(1): 4-8 [In Russian].
 7. Braunwald E. Heart failure. JACC. Heart Fail. 2013; 1(1): 1-20.
 8. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet. 2015; 385 (9970): 812-24.
 9. Bueno H., Vranckx P., The Acute Cardiovascular Care Association Clinical Decision-Making Toolkit, Association, A.C.C., Editor. 2018. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/ACCA/TOOLKIT_V2.pdf (circulation date 17.05.2018)
 10. Cheng J.M., den Uil C.A., Hoeks S.E. et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. Eur. Heart J. 2009; 30(17): 2102-8.
 11. Conrad K.P. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011; 301(2): R267-75.
 12. Hummel S.L., Pauli N.P., Krumholz H.M. et al. Thirty-day outcomes in Medicare patients with heart failure at heart transplant centers. Circ. Heart Fail. 2010; 3(2): 244-52.
 13. Jessup M., Drazner M.H., Book W. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA/ISHLT/ACP Advanced Training Statement on Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology (Revision of the ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant): A Report of the ACC Competency Management Committee. Circ. Heart Fail. 2017; 10 (6).
 14. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur. J. Heart Fail. 2013; 15(7): 808-17.
 15. Mebazaa A., Yilmaz M.B., Levy P. et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine-short version. Eur. Heart J. 2015; 36(30): 1958-66.
 16. O'Neill W.W., Kleiman N.S., Moses J. et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. Circulation. 2012; 126(14): 1717-27.
 17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J. 2016; 37(27): 2129-2200.
 18. Riebandt J., Haberk T., Mahr S. et al. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS Level I patients receiving a permanent ventricular assist device. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014; 46(3): 486-92; discussion 492.
 19. Ross J.S., Chen J., Lin Z. et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. Circ. Heart Fail. 2010; 3(1): 97-103.
 20. Stewart S., Blue L., Walker A. et al. An economic analysis of specialist heart failure nurse management in the UK; can we afford not to implement it? Eur. Heart J. 2002; 23(17): 1369-78.
 21. Teerlink J.R., Cotter G., Davison, B.A. et al., Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013; 381 (9860): 29-39.
 22. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017; 136(6): e137-e161.

A

Статья получена/Article received 17.05.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
05.07.2018 г.

Б.Ж. Иманов¹, И.Т. Муркамилов^{*2,3}, И.С. Сабиров³, А.Ш. Сарыбаев¹

¹— Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

²— Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³— Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

ВЛИЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

B.Zh. Imanov¹, I.T. Murkamilov^{*2,3}, I.S. Sabirov³, A.Sh. Sarybaev¹

¹— National Cardiology and Therapy Center named after academician Mirsaid Mirrahimov, Bishkek, Kyrgyzstan

²— Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

³— Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

EFFECT OF RENAL DYSFUNCTION ON THE CARDIAC-VASCULAR SYSTEM. THE POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF THE RENAL DYSFUNCTION

Резюме

Обзор посвящен обсуждению современных представлений о роли почечной дисфункции в развитии хронической миокардиальной дисфункции в контексте кардиоренального синдрома (КРС) тип 4. В начале обзора приводится определение КРС, затрагиваются общие вопросы патогенеза и диагностики заболевания. Указывается, что у пациентов с начальной стадией хронической болезни почек (ХБП) уже регистрируются сердечно-сосудистые нарушения, которые на отдаленных этапах развития почечной дисфункции выступают в качестве ведущих причин смерти и истинная тяжесть болезни у пациентов с почечной дисфункцией связана, скорее, с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, нежели достижением терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. Прогрессирование патологии почек приводит к повреждению сердца через различные механизмы и факторы, как традиционные, так и нетрадиционные, некоторые из которых в кульминации почечного континуума являются результатом самой процедуры диализа у пациентов с терминальной почечной дисфункцией. Механизмы развития застойной сердечной недостаточности при КРС тип 4 включают в себя перегрузку давлением (артериальная гипертензия) и объемом (анемия, отечный синдром), которые увеличиваются пропорционально снижению функции почек. Прирост артериального давления, изменения интракардиальной гемодинамики, ухудшение податливости артерий способствуют ускорению сердечно-сосудистых событий. Обсуждается роль лабораторных предикторов почечной дисфункции в прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений. Освещаются общие подходы эхокардиографической визуализации полостей сердца и ее значение в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельное внимание уделено развитию легочной артериальной гипертензии, изменением левого и правого желудочка миокарда при почечной дисфункции.

Ключевые слова: почечная дисфункция, кардио-ренальный синдром, диагностика, выживаемость

Для цитирования: Иманов Б.Ж., Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Сарыбаев А.Ш. ВЛИЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 260-265. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265

Abstract

The review is devoted to the discussion of modern concepts of the role of renal dysfunction in the development of chronic myocardial dysfunction in the context of cardio-renal syndrome (RVC) type 4. At the beginning of the review, the definition of RVC is given, general questions of pathogenesis and diagnosis of the disease are addressed. It is indicated that in patients with the initial stage of CKD, cardiovascular disorders are already registered which in the late stages of development of renal dysfunction are the leading causes of death and the true severity of the disease in patients with renal dysfunction is associated with an increased risk of cardiovascular events, rather than an achievement terminal renal failure and requiring renal

*Контакты/Contacts. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

replacement therapy. The progression of renal pathology leads to damage to the heart through various mechanisms and factors, both traditional and non-traditional, some of which, at the culmination of the renal continuum, are the result of the dialysis procedure itself in patients with terminal renal dysfunction. Mechanisms for the development of congestive heart failure in type 4 cattle include pressure overload (arterial hypertension) and volume (anemia, edematous syndrome), which increase in proportion to the decrease in renal function. Increase in blood pressure, changes in intracardial hemodynamics, deterioration of arterial compliance contribute to the acceleration of cardiovascular events. The role of laboratory predictors of renal dysfunction in the progression of cardiovascular disorders is discussed. The general approaches of echocardiographic visualization of the heart cavities and its importance in the diagnosis of cardiovascular diseases are discussed. Special attention is paid to the development of pulmonary arterial hypertension, changes in the left and right ventricle of the myocardium with renal dysfunction.

Key words: renal dysfunction, cardio-renal syndrome, diagnosis, survival

For citation: Imanov B.Zh., Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Sarybaev A.Sh. EFFECT OF RENAL DYSFUNCTION ON THE CARDIAC-VASCULAR SYSTEM. THE POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF THE RENAL DYSFUNCTION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 260-265. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265

25-ОН-D3 — витамин Д, ЗПТ — заместительная почечная терапия, КБС — коронарная болезнь сердца, КРС — кардиоренальный синдром, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАД — легочное артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, МК — мочевиная кислота, ПЖ — правый желудочек, РААС — ренин-ангиотензиновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХБП-МКН — минеральные и костные нарушения при ХБП, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Функции сердца и почек тесно взаимосвязаны. Их взаимодействие можно определить как комплекс биологических отношений между отдаленными органами, которые опосредуются через клеточные, молекулярные, нервные, эндокринные и паракринные факторы. В физиологических условиях эта связь помогает поддерживать гомеостаз и оптимальное функционирование человеческого тела. Ухудшение функции одного из этих органов вызывает порочный круг событий, ведущих к мультиорганной недостаточности. Хотя хорошо известно о нарушении функции почек у пациентов с заболеваниями сердца [4-3], остается неясным, является ли почечная дисфункция пассивным ответом на несостоятельность сердечной деятельности. В клинической практике на протяжении более 13 лет широко используется термин «кардиоренальный синдром» (КРС), т.е. сосуществование сердечной и почечной патологии у одного и того же пациента. Клиническая характеристика КРС базируется, прежде всего, на первичной дисфункции органов, критерии классификации недавно были рассмотрены рабочей группой ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) [4-8]. Так, КРС тип 4, или хронический кардиоренальный синдром, был определен как «хронические нарушения функции почек, приводящие к болезни сердца» и подразумевает крайнюю степень риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хроническими болезнями почек (ХБП) [9, 10]. Тем не менее, мало известно относительно того, могут ли специфические почечные расстройства, такие как минеральные и костные нарушения при ХБП (ХБП-МКН), дисфункция эндотелия, задержка жидкости или активация ренин-ангиотензиновой (РААС) и нейро-эндокринной системы способствовать дисфункции правого желудочка (ПЖ) [11-13].

Исследованиями последних лет установлено, что у пациентов с начальной стадией ХБП, уже регистрируются сердечно-сосудистые нарушения, которые в отдаленных этапах развития почечной дис-

функции выступают в качестве ведущих причин смертей [14-16]. Накопленные данные указывают на то, что истинная тяжесть болезни у пациентов с почечной дисфункцией связана, скорее, с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, нежели с достижением терминальной почечной недостаточности и требующей заместительной почечной терапии (ЗПТ). По современным данным, только у пациентов с поздней стадией ХБП (С4) риск почечной недостаточности превышает риск сердечно-сосудистых событий [17, 18].

Обсуждая почечные факторы риска сердечно-сосудистых нарушений при ХБП следует отметить тот факт, что дислипидемия и хроническое воспаление вносят дополнительную нагрузку на миокард и эндотелий сосудов [19]. У пациентов с нарушенной функцией почек и значимой протеинурией липидный профиль становится атерогенным, отчасти по причине нарушения функции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и чрезмерного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [20]. Кроме того, хроническое воспаление является одним из патогенетических факторов, способных внести свой вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, как это было подтверждено в исследованиях, показавших существенное увеличение С-реактивного белка у пациентов с ХБП со значимой положительной корреляцией с резистивным индексом почечных артерий и обратной связью со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [21-23].

Между тяжестью почечной дисфункции и неблагоприятными сердечными исходами существует независимая ассоциация. В недавно проведенном мета-анализе [24], была описана экспоненциальная зависимость между тяжестью почечной дисфункции и риском всех случаев смертности, показано преобладание сердечно-сосудистых событий, составляющих более 50% общей смертности [7].

При коронарной болезни сердца (КБС) и сердечной недостаточности (СН) в развитии почечной дисфункции и патологии сердца могут быть одни и те же или общие факторы риска, отражающие распространенность поражения сосудов и эндотелиальной дисфункции и/или токсический эффект уремии [25]. Были проанализированы данные более чем 1,4 миллиона человек в нескольких метаисследованиях [14, 15]. Риск сердечно-сосудистой смертности изменился ненамного при СКФ более 75 мл/мин/1,73 м² после поправки на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, линейно увеличиваясь с замедлением СКФ ниже этих показателей [14, 15]. Сердечно-сосудистая смертность была выше почти в два раза у лиц с 3-й стадией ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) и в три раза выше на стадии 4 (15-29 мл/мин/1,73 м²), чем у лиц с нормальной функцией почек [14, 15]. При умеренной альбуминурии в верхнем пределе (30-299 мг/г) риск сердечно-сосудистой смертности повышается более чем в два раза по сравнению с таковой у лиц без альбуминурии [14, 15]. Даже небольшой рост альбуминурии требует клинического внимания. Кроме того, наличие самой КБС может способствовать склонности к развитию гемодинамически значимой аритмии и застойной СН [26]. Прогрессирование патологии почек приводит к повреждению сердца через различные механизмы и факторы, как традиционные, так и нетрадиционные, некоторые из которых в кульминации почечного континуума являются результатом самой процедуры диализа у пациентов с терминальной почечной дисфункцией [27, 28].

Механизм развития застойной СН при КРС тип 4, включает в себя перегрузку давлением (артериальная гипертензия) и объемом (анемия, отечный синдром), СН увеличивается пропорционально снижению функции почек. Как отмечено, прирост артериального давления, изменения интракардиальной гемодинамики, ухудшение податливости артерий, которая может быть, отчасти, в результате ХБП-МКН, способствуют ускорению сердечно-сосудистых событий [29].

В последние годы особое внимание отводится роли задержки фосфатов и связанных с ней расстройств, подпадающих под раздел ХБП-МКН. У пациентов с почечной дисфункцией часто развивается дефицит активности витамина Д из-за отсутствия его предшественника, нарушения активности почечного фермента 1 α -гидроксилазы, который преобразует этот предшественник в активный гормон, или обоих [30]. В результате этого нарушается фосфорно-кальциевый обмен в тканях и возникает гиперфосфатемия [31].

Данное расстройство характеризуется ранним нарушением скелетного гомеостаза, уменьшением активности витамина Д (25-ОН-Д₃), и последующим развитием гиперпаратиреоза. В отношении к 4-типу КРС, этот дисбаланс костно-минерального обмена проявляется кальцификацией сосудов, сосудистая

сеть и клапаны сердца буквально фенотипически трансформируются и начинают «окаменевать».

В частности, гладкомышечные клетки сосудов подвергаются преобразованию в клетки, которые имеют характерные остеобластам признаки. Эти клетки экспрессируют клеточные маркеры и продукты, необходимые для производства и поддержания костной ткани [32].

У пациентов с ХБП уже на ранней стадии заболевания регистрируются значительное снижение 25-ОН-Д₃ и заметное увеличение интактного паратиреоидного гормона и фосфора. Исходя из этого можно предположить, что атеросклероз, дисфункция эндотелия и ХБП-МКН могут определять изменения почечного кровотока, кровообращения в малом круге, а также геометрию правых отделов сердца с уменьшением постсистолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE/Tricuspid annular plane systolic excursion) и увеличением расчетного по эхокардиографии систолического легочного артериального давления (ePASP/estimated pulmonary artery systolic pressure).

Нарушенный минеральный обмен, часто наблюдаемый при ХБП, может способствовать ускорению структурной перестройки сердца. Так, в экспериментальных работах показано, что гиперпаратиреоз и дефицит витамина Д может иметь отрицательное влияние на левый желудочек (ЛЖ). Активно изучается также влияние минерального обмена и на ПЖ при почечной дисфункции [33-35]. В частности, признаки гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина Д и кальцификации сосудов в ассоциации с КРС тип 4 определялись уже на ранних стадиях ХБП [13, 34].

Патогенетически гиперурикемия может выступать в качестве иницилирующего агента для окислительного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции и развития системного атеросклероза, но его роль все еще остается не до конца выясненной. У пациентов с ХБП достоверно повышается уровень мочевой кислоты (МК) по сравнению со здоровыми. Гиперурикемия часто встречается при ХБП и ассоциирована с гипертрофией ЛЖ, ухудшением функции почек и увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [36, 37]. Однако влияние гиперурикемии на ПЖ до сих пор изучен недостаточно. При повышении уровня МК крови происходит подавление продукции оксида азота, усиливаются процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток сосудов. Эти эффекты могут быть частично связаны с активацией РААС, что обуславливает развитие гипертрофии ЛЖ и миокардиального фиброза, путем прямого воздействия ангиотензина II и альдостерона на кардиомиоциты [38].

Другие факторы, повышающие сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП включают прирост активности РААС и симпатической нервной системы. Ангиотензин II стимулирует продукцию супероксидов, интерлейкина-6 и других провоспалительных

цитокинов. С другой стороны, биоактивность оксида азота, участвующего в сокращении и росте гладкой мускулатуры сосудов, агрегации тромбоцитов, а также в адгезии лейкоцитов в эндотелий, уменьшается. У лиц с ХБП замедляется активность ренелазы, фермента, отвечающего за метаболизм катехоламинов. Безусловно, все эти вазоактивные субстанции и разнонаправленные патологические сдвиги препятствуют нормальной эндотелиальной функции [39, 40].

Также у пациентов с ХБП заметно увеличивается концентрация натрийуретического пептида В-типа (BNP) и неактивного пептида NT-proBNP по сравнению с пациентами соответствующего возраста и пола с нормальной функцией почек [41].

С прогрессированием стадий ХБП, кульминацией которого является наступление диализпотребного состояния (одного из составляющих ХБП 5 стадии), связи между почечной дисфункцией и поражением сердца становятся комплексными и многоуровневыми. С неуклонным ростом больных с ХБП в популяции ожидается, что КРС тип 4 может вызвать значительные негативные последствия, как на индивидуальном, так и на общественном уровне [28].

У лиц, находящихся на этапе терапии гемодиализом, функционирующий артериовенозный шунт дополнительно вносит вклад в объемную перегрузку [29]. Это увеличение сердечной нагрузки приводит к компенсаторной гипертрофии, и соответственно — к чрезмерной работе сердечных миоцитов с ростом потребности в доставке кислорода. Неизбежно происходит отмирание и фиброз миоцитов, приводящий к расширению полостей и развитию систолической дисфункции миокарда [42, 43].

В клинико-эпидемиологических исследованиях установлено, что на начальной стадии возникновение почечной дисфункции уже увеличивается частота гипертрофии ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ при ХБП характеризуется миокардиальным фиброзом, что может приводить к нарушению сократимости [44]. Как отмечено выше, в развитии гипертрофии ЛЖ кроме артериальной гипертензии могут играть роль и нефрогенная анемия [45], и увеличение жесткости сосудов, что в последующем ведет к снижению коронарного резерва [46]. Подавляется экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что предполагает возможный механизм коронарной эндотелиальной дисфункции в ранние стадии ХБП [39].

В исследованиях Dinì и др. [41] показано, что сердечно-сосудистые нарушения являются важным прогностическим фактором плохой выживаемости у пациентов с ХБП, правожелудочковая СН также способствует заболеваемости и смертности. Кроме того, увеличение массы ПЖ было связано со случаями СН и сердечно-сосудистой смертности. Уместно будет отметить тот факт, что левый и правый желудочки имеют разное эмбриологическое происхождение, геометрию и ориентацию волокон. Известно, что ЛЖ берет свое начало от первичной оболочки сердца, тогда как ПЖ возникает из передней части

сердца, ЛЖ имеет форму эллипса, тогда как ПЖ треугольника. Кроме того, миокард ЛЖ толще и имеет большую массу, чем ПЖ и, следовательно, лучше приспособлен к перегрузке давлением, в то время как более податливый ПЖ лучше переносит перегрузку объемом [41-43].

Показатель систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), наряду с легочным артериальным давлением (ЛАД), один из широко изученных методов доплерографической Эхо-КГ оценки ПЖ и ассоциирован с неблагоприятными исходами [47]. Так, высокая ePASP является установленным фактором сердечно-сосудистого риска в общей популяции, но малоизвестно о систолическом ЛАД в ранние стадии ХБП [48, 49]. Распространенность ePASP была оценена в двух исследованиях на больших когортах. Так, исследование в округе Олмстед [50] и Эхо-КГ исследование Armadale [51] показали уровень ePASP около 5% в первом случае и 9,1% во втором. У пациентов в последние стадии ХБП — стадия С5, согласно KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), уровень ePASP значительно превышает, чем среди населения в целом, составляя 9-39% среди получающих консервативное лечение, 18,8-68,8% среди пациентов, находящихся на гемодиализе [50] и 0-42% среди лиц, находящихся на перитонеальном диализе [33]. Легочная гипертензия при ХБП может быть связана с несколькими факторами риска, такими как анемия, апноэ, повышение симпатической активности, воспаление, кальцификация сосудов и эндотелиальная дисфункция, но остается неясным патогенез легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) на ранних стадиях у пациентов с ХБП [13, 48].

В одном исследовании показатели TAPSE и ePASP значительно отличались у больных с ХБП от контрольной группы здоровых лиц. К тому же ePASP отрицательно коррелировал с СКФ, показывая его прогрессивное увеличение с ухудшением функции почек, в то же время не было никаких статистически значимых различий между двумя группами по давлению заклинивания легочной артерии и конечно-диастолическому объему ПЖ. На самом деле, на экспериментальных моделях (на собаках) была показана связь гиперпаратиреоза с кальцификацией легочных сосудов и ЛАГ, увеличением частоты ЛАГ, выявлена взаимосвязь ЛАГ и гиперпаратиреозидизма у преддиализных и диализных больных [33]. Недостаточная активация рецепторов витамина D также может влиять на КРС тип 4, который выражается в поражении не только классических органов мишеней, но и других неклассических мишеней, включая сосуды, сердце, иммунную систему, эндокринные органы и нервную систему. Миокард является важной мишенью витамина D, его дефицит приводит к повышенной регуляции РААС, гипертрофии ЛЖ и гладкомышечных клеток сосудов, что и было показано в экспериментальных работах на мышцах с недостаточностью активации рецепторов витамина D. Была обнаружена избыточная экспрессия ренина

и отмечена гипертрофия миоцитов [53, 54]. Дефицит витамина D связан с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, возможно путем изменения структуры и функции сердца, и в то время как его влияние на ЛЖ было тщательно изучено, пока мало что известно о его воздействии на ПЖ [13, 55, 56].

Таким образом, своевременная оценка двустороннего влияния сердца и почек является ключевым моментом в понимании тяжести подобной патологии. Механизмы, приводящие к мультиорганным изменениям при развитии почечной дисфункции, требуют дальнейшего изучения, а проведение лечебно-профилактических мероприятий должно производиться с учетом мультидисциплинарности проблемы.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

- Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update. *Eur. Heart J.* 2015; 14: 36(23): 1437-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehv010.
- Maxwell M.H., Breed E.S., Schwartz I.L. Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *The Journal of clinical investigation.* 1950; 29: 3: 342-348.
- Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. *Тер. Архив.* 2007; 79(6): 75-8.
Shilov E.M., Fomin V.V., Shvetsov M.Yu. Chronic kidney disease. *Ter. Arhiv.* 2007; 79(6): 75-8 [In Russian].
- Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart failure reviews.* 2005; 9: 3: 195-201. DOI:https://doi.org/10.1007/s10741-005-6129-4.
- Shlipak M.G., Massie B.M. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation.* 2004; 110(12): 1514-1517. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143547.55093.17.
- Braam B., Joles J.A., Danishwar A.H., Gaillard C.A. Cardiorenal syndrome—current understanding and future perspectives. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10(1): 48-55. DOI:10.1038/nrneph.2013.250.
- Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal.* 2009; 31: 6: 703-711. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507.
- Kingma J.G.Jr., Simard D., Rouleau J.R. Renocardiac syndromes: pathophysiology and treatment stratagems. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2015; 2-41. DOI:https://doi.org/10.1186/s40697-015-0075-4.
- Virzi G.M., Corradi V., Panagiotou A. et al. ADPKD: prototype of cardiorenal syndrome type 4. *Int. J. Nephrol.* 2010; 2011: 490795. DOI:http://dx.doi.org/10.4061/2011/490795.
- Granata A., Clementi A., Virzi G.M. et al. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 30: 1-6.
- Dini F.L., Demmer R.T., Simioniuc A. et al. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14(3): 287-294. DOI:https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr176.
- Yang Q.M., Bao X.R. Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res.* 2014; 25:13(3): 5695-703. DOI:http://dx.doi.org/10.4238/2014.July.25.25.
- Lai S., Ciccarriello M., Dimko M. et al. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardiorenal Ultrasound Parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41(5): 654-662. DOI:https://doi.org/10.1159/000447934.
- Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375:9731:2073-2081. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Van Der Velde M., Matsushita K., Coresh J. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011; 79(12): 1341-1352. DOI:https://doi.org/10.1038/ki.2010.536.
- Gansevoort R.T., Matsushita K., van der Velde M. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011; 80(1): 93-104. DOI:10.1038/ki.2010.531.
- de Jong P.E., van der Velde M., Gansevoort R.T. et al. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(2): 616-623. DOI:10.2215/CJN.04381007.
- Packham D.K., Alves T.P., Dwyer J.P. et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC database. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(1): 75-83.
- Krane V., Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(7): 385-397. doi: 10.1038/nrneph.2011.62.
- Bakris G.L. Lipid disorders in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol.* 2012; 178: 100-105. DOI:10.1159/000337821.
- Wang A.Y.M., Wang M., Woo J. et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15(8): 2186-2194. DOI:10.1097/01.ASN.0000135053.98172.D6.
- Pecoits-Filho R., Heimbürger O., Bárány P. et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41(6): 1212-1218. DOI:https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00353-6.
- Toledo C., Thomas G., Schold J.D. et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015; 66(2): 382-388. DOI:https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536.
- Tonelli M., Wiebe N., Cullerton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17(7): 2034-2047. DOI:10.1681/ASN.2005101085.
- Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Тер. архив.* 2011; 83(6): 5-13.
Mukhin N.A., Fomin V.V., Lebedeva M.V. Hyperuricemia as a component of cardiovascular syndrome. *Ter. archive.* 2011; 83(6): 5-13. [In Russian].
- Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Тер. архив.* 2016; 88(6): 4-8.
Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum. *Ter. archive.* 2016; 88(6): 4-8. [In Russian].

27. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(19): 1527-1539. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
28. House A.A. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32(1): 40-48. DOI:https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.11.006.
29. MacRae J.M., Pandeya S., Humen D.P. et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43(5): e21. 1-e21. 6. DOI:https://doi.org/10.1053/ajkd.2004.01.016.
30. Quarles L.D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J. Clin Invest.* 2008; 118(12): 3820-3828.
31. Милованов Ю.С., Фомин В.В., Милованова Л.Ю. Трудности коррекции гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Место не содержащих кальций фосфорсвязывающих препаратов. *Тер. Архив.* 2016; 88(6): 95-100. Milovanov Yu.S., Fomin V.V., Milovanova L.Yu. Difficulties in correcting hyperphosphataemia in patients with chronic renal insufficiency. Place of calcium-free phosphorus-binding drugs. *Ter. Archive.* 2016; 88(6): 95-100. [In Russian].
32. Olgaard K., Lewin E., & Silver J. Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(4): 1117-1119. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfq862.
33. Domenici A., Luciani R., & Principe F. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2010; 30(2): 251-252. DOI:10.3747/pdi.2009.00082.
34. Mathew J.S., Leary P.J., Bansal N. et al. Mineral metabolism and the right ventricle: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65(3): 521-523.
35. Genctoy G., Arikan S., & Gedik O. Secondary hyperparathyroidism is associated with pulmonary hypertension in older patients with chronic kidney disease and proteinuria. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47(2): 353-358. DOI:https://doi.org/10.1007/s11255-014-0889-5.
36. Chen S.C., Chang J.M., Yeh S.M. et al. Association of uric acid and left ventricular mass index with renal outcomes in chronic kidney disease. *Am. J. Hypertens.* 2013; 26(2): 243-249. DOI:https://doi.org/10.1093/ajh/hps020.
37. Lai S., Mariotti A., Coppola B. et al. Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease--preliminary data. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(7): 1010-1017.
38. Krishnan E., Hariri A., Dabbous O. et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest. Heart Fail.* 2012; 18(3): 138-143. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x
39. Schiffrin E.L., Lipman M.L., & Mann J.F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007; 116(1): 85-97. DOI:https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
40. Ochodnický P., Henning R.H., van Dokkum R.P. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47: 151-162.
41. Maisel A.S., Katz N., Hillege H.L. et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(1): 62-74. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfq647.
42. Shastri S., Sarnak M.J. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(2): 399-417. DOI:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.019.
43. Foley R.N., Parfrey P.S., & Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 9(12): S16-23.
44. Rofe M.T., Levi R., Hertzberg-Bigelman E. et al. Cardiac Hypertrophy and Cardiac Cell Death in Chronic Kidney Disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2015; 17(12): 744-749. PMID:26897975.
45. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Половые особенности сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания. *Тер. Архив.* 2017; 6: 56-61. DOI:https://doi.org/10.17116/terarkh201789656-61. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V. Sexual features of cardiovascular complications in patients with chronic glomerulonephritis in the pre-dialysis stage of the disease. *Ter. Archive.* 2017; 6: 56-61. DOI: https://doi.org/10.17116/terarkh201789656-61. [In Russian].
46. Pannier B., Guérin A.P., Marchais S.J. et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45(4): 592-596.
47. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-1463. DOI:https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005.
48. Bolognani D., Lennartz S., Leonardi D. et al. High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(1): 130-136. DOI: https://doi.org/10.1038/ki.2015.27.
49. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(10): 3908-3914. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfr661.
50. Lam C.S., Borlaug B.A., Kane G.C. et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation.* 2009; 119(20): 2663-2670.
51. Strange G., Playford D., Stewart S. et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart.* 2012; 98(24): 1805-1811. DOI:http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301992.
52. Bolognani D., Rastelli S., Agarwal R. et al. Pulmonary hypertension in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61(4): 612-622. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.07.029.
53. Lai S., Coppola B., Dimko M. et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance, and ventricular hypertrophy in the early stages of chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2014; 36(1): 58-64. DOI:https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.832308.
54. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J. et al. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24(22): 2054-2060. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.010.
55. Chen S., Law C.S., Grigsby C.L. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011. CIRCULATIONAHA.111.032680. DOI:https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680.
56. Kestenbaum B., Sachs M.C., Hoofnagle A.N. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7(3): 409-417. DOI:https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000952.

A

Статья получена/Article received 11.04.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
06.06.2018 г.

**А.И. Дядык, Т.Е. Куглер*, Ю.В. Сулиман,
С.Р. Зборовский, И.И. Здиховская**

Донецкий Национальный медицинский университет им. Максима Горького,
кафедра терапии ФИПО, Донецк, Украина

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

A.I. Dyadyk, T.E. Kugler*, Y.V. Suliman, S.R. Zborovskyy, I.I. Zdykhovskaya

Department of Therapy, Faculty of postgraduated education, M. Gorky Donetsk National Medical University,
Donetsk, Ukraine

STATIN ADVERSE EFFECTS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT

Резюме

Статины являются одними из наиболее распространенных гиполипидемических препаратов в клинической практике. Целью данного обзора было систематизировать наиболее частые побочные эффекты статинов, представив механизмы их развития, диагностику, тактику лечения и профилактику. По данным реестров и наблюдательных исследований частота развития статин-ассоциированных мышечных симптомов значительно выше, чем в рандомизированных контролируемых исследованиях. Диагностика клинических проявлений мышечных симптомов затруднена, так как часто базируется на субъективной оценке больного и врача. При этом плазменные уровни креатинкиназы нередко остаются в пределах нормы или незначительно повышенными. В многочисленных исследованиях также продемонстрировано наличие ассоциации между применением статинов и развитием сахарного диабета. Стойкое и существенное повышение уровня трансаминаз часто обусловлено взаимодействием статинов с другими лекарственными препаратами, применением высоких дозировок и наличием сопутствующих заболеваний. Перед назначением статинов необходимо проведение базисных гликемических тестов, определение уровня печеночных трансаминаз и креатинкиназы для выявления пациентов с высоким риском развития побочных эффектов. Неоднозначны результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований о риске развития геморрагических инсультов при проведении статиновой терапии. Предполагается, что статины могут ингибировать канцерогенез путем индукции апоптоза или ингибирования роста клеток, ангиогенеза и инвазии. Однако результаты доклинических и клинических исследований противоречат друг другу. Большинство исследований, посвященных изучению эффективности статинов и их побочных эффектов, являются наблюдательными или ретроспективными, в связи с чем, существует необходимость в проведении более крупных проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения. Врачу любой специальности требуется знать потенциальные негативные последствия применения статинов, учитывая расширение показаний к их применению. Понимание фармакокинетики статинов имеет первостепенное значение для обеспечения безопасности пациентов. Необходимо учитывать дозировки, пути метаболизма и факторы риска развития лекарственного взаимодействия с целью минимизации побочных эффектов статинов.

Ключевые слова: статины, холестерин, побочные эффекты, миопатия, сахарный диабет, печень, инсульт, рак

Для цитирования: Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиховская И.И. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 266-276. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

Abstract

Statins are one of the most common lipid-lowering drugs in clinical practice. The purpose of this review was to systemize the most frequent statin adverse effects, including mechanisms, diagnosis, treatment and prevention. The frequency of statin-associated muscle symptoms is significantly higher in registries and observational studies than in randomized controlled trials. Diagnosis of muscle symptoms is difficult because it is subjective. The serum creatine kinase is often normal or slightly elevated. Association between statin use and the risk of new cases of diabetes mellitus was demonstrated in numerous studies. The drug interaction of statins, high dosage and concomitant diseases can lead to a persistent and clinically significant increase of hepatic enzymes. Basic glycemic tests, hepatic enzymes and serum creatine kinase have been necessary done before statin administration to identify patients with high risk of intolerance. The risk of hemorrhagic strokes after statin therapy is ambiguous due to randomized controlled trials. It is suggested that statins can inhibit cancerogenesis by inducing apoptosis or reducing cell growth, angiogenesis, and invasion.

*Контакты/Contacts. E-mail: kugler2@mail.ru

However, the results of preclinical and clinical studies are conflicting. The majority of the studies are observational or of retrospective nature. It is necessary to provide a larger prospective randomized placebo-controlled trials with a long follow-up. Any doctor should know the potential negative consequences of statins taking into account their expansion. Understanding the pharmacokinetics of statins is important for the safety of patients. Dosages, metabolism and risk factors of drug interactions should be considered to minimize statin adverse effects.

Key words: *statins, cholesterol, side effects, myopathy, diabetes, liver, stroke, cancer*

For citation: Dyadyk A.I., Kugler T.E., Suliman Y.V., Zborovskyy S.R., Zdykhovskaya I.I. STATIN ADVERSE EFFECTS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 266-276. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

β-АБ — β-адреноблокаторы, EAS — Европейское общество атеросклероза, АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АРАП — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АТФ — аденозинтрифосфат, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВГН — верхняя граница нормы, ГМГ-КоА редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулиновая резистентность, КК — креатинкиназа, МНО — международное нормализованное отношение, МРТ — магнитно-резонансной томографии, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НССД — новые случаи сахарного диабета, ПЭ — побочные эффекты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, САМС — статин-ассоциированные мышечные симптомы, СИМ — статин-индуцированная миопатия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Введение

В современных национальных Рекомендациях различных стран (в том числе и Российских), посвященных применению гиполипидемических препаратов с целью снижения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, ведущее место отводится статинам — ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), которые рассматриваются как высокоэффективные и безопасные препараты [1-6]. В связи с широкомасштабным применением статинов активно обсуждается риск развития побочных эффектов (ПЭ) при их применении. Сегодня мы располагаем достаточными доказательствами о таких ПЭ как статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС), новые случаи сахарного диабета (НССД) и инсулиновая резистентность (ИР), влияние на функцию печени, геморрагические инсульты, развитие онкологических заболеваний и др. Европейское общество атеросклероза (EAS) предложило термин «непереносимость статинов», которая может наблюдаться у 10-15% пациентов [4]. Далеко не все специалисты однозначно оценивают безопасность применения статинов, подвергаются критике структура и статистическая оценка результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), а также тесная финансовая связь исследователей с фармацевтическими компаниями, производящими гиполипидемические препараты [7-16]. Цель данного обзора — систематизировать наиболее частые ПЭ статинов, представив механизмы их развития, диагностику, тактику лечения и профилактику.

Статины и мышечные симптомы

Мышечные симптомы, обусловленные применением статинов, обычно обозначаются как САМС или «статин-индуцированная миопатия» (СИМ) [17-22].

Эксперты National Lipid Association Muscle Safety Expert Panel в понятие САМС включают: 1) «миалгию» (мышечную боль); 2) «миопатию» (мышечную слабость); 3) «миозит» (мышечное воспаление, устанавливаемое на основании прижизненного морфологического исследования мышечной ткани и/или по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)); 4) «мионекроз» (мышечное повреждение, базирующееся на значительном повышении уровня креатинкиназы (КК) сыворотки); 5) «рабдомиолиз» с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением креатинина сыворотки. Повышенные уровни КК классифицируются как: легкая степень (>3 верхних границ нормы (ВГН)), умеренная (≥ 10 ВГН) и тяжелая (≥ 50 ВГН). Также выделяют статин-ассоциированную аутоиммунную миопатию — редкое осложнение, сопровождающееся тяжелой прогрессирующим поражением мышц даже после отмены препарата [23].

Частота развития САМС широко варьирует, составляя 7-29% по данным регистров и обсервационных исследований [20, 24]. Так, в ретроспективном исследовании PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), включавшем 7 924 пациента, мышечные симптомы наблюдались у 10,5% пациентов, получавших не менее 3х месяцев флувастатин 80 мг, аторвастатин 40-80 мг, правастатин 40 мг или симвастатин 40-80 мг в сутки [25]. C. Buettner et al. провели кросс-секционное исследование 3 580 пациентов в возрасте старше 40 лет. 22% пациентов, принимавших статины, сообщили о наличии мышечно-скелетной боли по сравнению с 16,7% пациентов, не получавших статины [26].

По данным РКИ, частота САМС значительно меньше, чем в обсервационных исследованиях, что можно объяснить наличием критериев исключения, включающих пожилой возраст, наличие коморбидности, возможное взаимодействие статинов с другими лекарственными препаратами, наличие предшествующих мышечных симптомов, нарушение функции почек и печени. В РКИ исключаются до 30% участников активных фаз предварительной рандомиза-

ции. Возможные механизмы, с помощью которых побочные эффекты могут быть сведены к минимуму в клинических испытаниях, включают также недостаточное выявление и выборочное сообщение о неблагоприятных лекарственных реакциях [18]. Кроме того, анализируемые РКИ разрабатываются, в основном, для оценки эффективности статинов, а не регистрации их побочных эффектов. Так, из 42 РКИ, только 4 сообщили об уровне КК исследуемых пациентов. Только исследование STOMP (The Effect of Statins on Muscle Performance) использовало анкетирование для выявления мышечных симптомов, изучения влияния статинов на мышечную силу и толерантность к физической нагрузке с учетом уровня КК. В исследовании STOMP отмечено существенное увеличение средних уровней КК в группе аторвастатина $20,8 \pm 141,1$ ЕД/л ($p < 0,001$). Наличие миалгий констатировано в 9,4% случаев в группе больных, получавших аторвастатин (80 мг/сутки) и в 4,6% — в группе плацебо ($p = 0,05$). Между исследуемыми группами отсутствовали различия в толерантности к физической нагрузке и мышечной силе. К ограничению результатов исследования STOMP следует отнести кратковременность наблюдения — 6 месяцев и достаточно молодой средний возраст лиц, участвующих в исследовании — 44 года [20, 24].

Механизмы развития САМС

Патогенез САМС недостаточно изучен. Активно обсуждается роль снижения уровней кофермента убинона (CoQ_{10}) в мышечной ткани и дефицита витамина D в развитии САМС [20, 22, 27]. G.D. Vladutiu установил снижение CoQ_{10} у больных с миопатией в 3-4 раза по сравнению с нормой [28]. Подобные результаты получены в ряде других исследований. На основании этих данных предполагается, что в патогенезе САМС играет роль снижение активности дыхательных цепей митохондрий, а следовательно, нарушение энергетической продукции и мышечной дегенерации белка [17, 20, 24]. Однако в других исследованиях не установлено снижения уровней CoQ_{10} у пациентов, получающих статины, а его применение не улучшало переносимость статинов и не влияло на выраженность миалгии [22].

Вариабельность фармакологического ответа при применении статинов зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики. Предполагается наличие двух ведущих механизмов: один из них характеризуется нарушением абсорбции, метаболизма, транспорта и выведения статинов, что приводит к увеличению их плазменных концентраций и уровней в мышцах; другой — фармакогенетический — характеризуется мутациями, ведущими к нарушению митохондриальных функций. В ряде исследований показана связь полиморфизма гена *SLCO1B1* с фармакокинетикой статинов [27, 29].

Отдельного обсуждения заслуживает патофизиология *статино-ассоциированной аутоиммунной миопатии*, являющейся редким, но тяжелым и прогностически неблагоприятным вариантом САМС. Она обычно развивается через несколько месяцев или лет после начала терапии статинами [22]. Предполагается, что статин-индуцированная повышенная экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы у генетически предрасположенных больных может продуцировать аутоиммунные механизмы против нее [20].

Диагностика САМС

Диагностика клинических проявлений САМС (мышечная слабость, боль, напряжение, судороги, снижение толерантности к физической нагрузке) часто базируется на субъективной оценке больного и врача. Они имеют, как правило, симметричный характер, проксимальную локализацию и включают мышцы верхних и нижних конечностей. САМС развиваются чаще через 4-6 недель после начала статиновой терапии, но возможно в более ранние или поздние сроки. Плазменные уровни КК нередко остаются нормальными или незначительно повышенными (менее 3-5 ВГН) [17, 20, 21, 24, 30, 31].

При появлении мышечных симптомов обязательно следует учитывать факторы риска развития САМС и возможность альтернативного диагноза. Данные клинических исследований свидетельствуют, что терапия статинами может служить триггером метаболических миопатий. Некоторые пациенты с артритом, тендинитом, поясничной радикулопатией отмечают усиление болевого синдрома при приеме статинов, возможно потому, что мышечная слабость усугубляет артропатию или тендинопатию [18]. Кроме того, физически активные пациенты чаще страдают от САМС [25], что согласуется с данными H. Sinzinger и J. O'Grady [32] о том, что спортсмены хуже переносят липидснижающую терапию. С целью дифференциальной диагностики необходимо исследование уровня КК, тиреотропного гормона, С-реактивного белка, СОЭ.

Диагностика *статино-ассоциированной аутоиммунной миопатии* имеет свои особенности. Уровни КК обычно (но не всегда) существенно повышены и превышают 10 ВГН. При электромиографии регистрируются маломощные двигательные потенциалы с повышенной спонтанной активностью, характерной для активного миопатического процесса. При проведении МРТ возможно выявление мышечного и фасциального отеков. Мышечно-клеточный некроз и регенерация являются наиболее типичными гистологическими признаками в биоптатах пациентов со статин-ассоциированной аутоиммунной миопатией. [20-22].

Рабдомиолиз представляет наиболее агрессивную и тяжелую форму САМС с развитием некроза скелетных мышц с незначительным повышением уров-

ней КК в сыворотке (> 10 ВГН), миоглобинемией, миоглобулинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек [20, 21].

Лечебная тактика и профилактика САМС

С целью профилактики возникновения САМС перед применением статинов необходимо установить наличие факторов риска их развития, в том числе прием потенциально опасных лекарственных комбинаций. Если устранение этих факторов невозможно, особую осторожность следует проявить в отношении пациентов из группы риска: пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, высокая физическая активность, заболевания скелетной мускулатуры в анамнезе, гипотиреоз, сахарный диабет, нарушение функции почек и печени [4-6, 20, 21, 24, 27, 30, 33, 34].

Согласно рекомендациям РКО, НОА, РосОКР 2017 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [1] следует до назначения статинов определить уровень КК в сыворотке, если уровень КК > 4 ВГН — анализ следует повторить. В проведении рутинного контроля уровня КК нет необходимости при отсутствии мышечных симптомов. При их появлении следует определить КК для оценки тяжести мышечного поражения и решения вопроса о продолжении терапии статином или изменении дозы.

Снижение тяжести САМС или полное их разрешение нередко наблюдается при уменьшении дозировок статинов и/или их применении в режиме чередующегося дня или 1–2 раза в неделю (следует отдавать предпочтение статинам с более длительным периодом полувыведения — аторвастатину, розувастатину), а также замене на другой статин (например, замена липофильного статина на гидрофильный), комбинации с другими липидснижающими препаратами (например, эзетимибом, ниацином) [1, 20, 34].

После подтверждения наличия статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии показано проведение иммуносупрессивной терапии, включающей пероральное применение глюкокортикоидов (в преднизолоновом эквиваленте 1 мг/кг массы тела) с возможной комбинацией с препаратами цитотоксического действия в общепринятых дозировках (азатиоприн, метотрексат или микофенолата мофетил). При достижении клинического эффекта, нормализации или существенном снижении уровней плазменной КК осуществлять медленное снижение дозировок иммуносупрессивных препаратов [20, 24, 35]. У некоторых пациентов, длительно получавших статинотерапию, мышечная слабость сохраняется даже после того, как уровни КК вернулись к норме [30].

При развитии рабдомиолиза показана немедленная отмена статина, динамический контроль за показа-

телями креатинина крови, калия и скорости клубочковой фильтрации, а также изучение суточного диуреза и лабораторное исследование мочи [21,24].

Статины и НССД

В настоящее время получены весомые доказательства о связи статиновой терапии с развитием ИР и НССД, что нашло отражение в национальных Рекомендациях различных стран [1-6]. Такая позиция базируется на результатах РКИ, их мета-анализах и обсервационных исследованиях. В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) и Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) приняли решение дополнить инструкцию информацией о риске повышения глюкозы натощак и уровня гликозилированного гемоглобина при проведении терапии статинами [36, 37].

Рандомизированные контролируемые исследования

Одним из крупных РКИ, продемонстрировавшим риск развития НССД явилось исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), посвященное первичной профилактике ССЗ. Исследование JUPITER включало 17802 человека (11001 мужчину в возрасте 50 лет и старше и 6801 женщину в возрасте 60 лет и старше) со значениями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $< 3,4$ ммоль/л, но с повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка (≥ 2 мг/л), рандомизированных в группу розувастатина (20 мг/сут) и плацебо. После 1,9 лет наблюдения отмечено увеличение частоты НССД у пациентов, получавших розувастатин по сравнению с группой контроля (отношение шансов (ОШ) = 1,26, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,51) при отсутствии различий между группами в уровнях глюкозы натощак. Однако было выявлено повышение значений гликозилированного гемоглобина (5,9% против 5,8%; $p = 0,004$). Отмечена более высокая частота НССД у женщин [38].

В исследовании PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) установлено 32% увеличение частоты НССД в группе правастатина (40 мг/сут) по сравнению с контролем (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,03-1,69) [39].

В дополнительном анализе исследования PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) показано существенное повышение гликозилированного гемоглобина $> 6\%$ у больных с СД и без такового при терапии статинами [40].

Kwang Kon Koh и соавт. провели РКИ с целью изучения влияния различных дозировок аторвастатина на уровень инсулина плазмы натощак и гликозилированного гемоглобина: 44 человека получали плацебо, 42, 44, 43 и 40 получали аторвастатин по 10, 20, 40 и 80 мг/сут соответственно в течение 2 месяцев. Отмечено существенное повышение уровня инсулина плазмы натощак под влиянием 10, 20, 40 и 80 мг аторвастатина в среднем на 25%, 42%, 31% и 45%, соответственно, ($p=0,009$) и гликозилированного гемоглобина на 2%, 5%, 5% и 5%, соответственно, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,008$). Аторвастатин 10, 20, 40 и 80 мг существенно снижал инсулиновую чувствительность на 1%, 3%, 3% и 4%, соответственно, по сравнению с группой плацебо ($p=0,033$) [41].

Мета-анализы

Изучению связи статиновой терапии с риском развития НССД посвящен ряд крупных мета-анализов. Так, например, N. Satar и соавт. [42] проанализировали 13 РКИ, включивших 91 140 человек, отметили 9% увеличение риска развития СД в группах больных, получавших статины, по сравнению с контролем (ОШ=1,09; 95% ДИ 1,02-1,17). Факторами риска развития СД явились высокий индекс массы тела (ИМТ), пожилой возраст, сердечная недостаточность (СН), перенесенный инфаркт миокарда в последние полгода и высокий кардиоваскулярный риск. Авторы данного мета-анализа пришли к заключению, что применение статинов у 255 больных в течение 4 лет сопряжено с риском развития НССД у 1 больного. D. Preiss и соавт. [43] проанализировали 5 РКИ, включивших 32 752 пациентов без СД (продолжительность исследований составила более 1 года). За время наблюдения у 2 749 человек развился СД, из них 1 449 получали интенсивную статиновую терапию (80 мг аторвастатина, 40 и 80 мг симвастатина), 1 300 — умеренную (40 мг правастатина, 20 мг симвастатина, 10 мг аторвастатина). В данном исследовании продемонстрировано, что интенсивная статиновая терапия ассоциировалась с более высокой частотой НССД (ОШ = 1,12, 95% ДИ, 1,04-1,22). Авторы сделали заключение, что возможность развития НССД составила 1 на 498 пролеченных больных в год. По мнению D. Preiss, результаты мета-анализа позволяют говорить о дозозависимом риске развития НССД при применении статинов.

Когортные и наблюдательные исследования

В многочисленных обсервационных и когортных исследованиях продемонстрировано наличие ассоциации между применением статинов и риском развития НССД. Так, A. Macedo и соавт. [44] провели популяционное когортное исследование, включившее 2 016 094 человека, 430 890 из которых

получали статины. В течение периода наблюдения (в среднем 5,4 года) у 130 395 человек развился СД 2 типа. Применение статинов ассоциировалось с увеличенным риском развития НССД (отношение рисков (ОР)=1,57, 95% ДИ 1,54-1,59), нарастающим при более продолжительной статиновой терапии. Риск оказался выше у лиц без артериальной гипертензии (АГ) и других ССЗ.

C. Dormuth и соавт. проанализировали 8 когортных исследований и мета-анализ, включивших 136 966 человек ≥ 40 лет, получавших статины. Риск развития НССД оказался выше при применении розувастатина, аторвастатина и симвастатина [45].

A. Culver и соавт. проанализировали 153 840 постменопаузальных женщин. Было установлено развитие 10 242 НССД. Причем риск развития НССД имел место при применении различных статинов, что позволяет говорить об эффекте класса [46].

В когортном исследовании D. Yoon и соавт. [47] (8 265 пациентов, получавших статины, и 33 060 группы контроля) частота НССД оказалась выше в группе статинов, чем в контроле (ОР=1,872, 95% ДИ 1,432-2,445). Наиболее высокий риск оказался при применении аторвастатина (ОР=1,939, 95% ДИ 1,278).

Неоднозначны точки зрения о риске развития НССД, присущем различным статинам. Так, одни авторы не выявили разницы между липофильными (аторвастатин, симвастатин и ловастатин) и гидрофильными статинами (розувастатин, флувастатин и правастатин), другие отметили таковое [42]. N. Zaharan и соавт. показали высокий риск развития НССД для аторвастатина (ОР = 1,23, 95% ДИ 1,19-1,27), симвастатина (ОР = 1,15, 95% ДИ 1,05-1,25) и розувастатина (ОР=1,41, 95% ДИ 1,31-1,52), в отличие от флувастатина и правастатина [48]. Подобные результаты продемонстрировали A. Carter и соавт. в ретроспективном исследовании 471 250 пациентов старше 66 лет без СД (период наблюдения — 14 лет). Показано, что по сравнению с правастатином у больных, получавших аторвастатин, было отмечено увеличение риска развития НССД на 22%, розувастатин — на 18% и симвастатин — на 10%. Напротив, использование ловастатина и флувастатина не ассоциировалось с увеличенным риском СД [49].

Механизмы развития НССД и ИР

Предполагается несколько механизмов, объясняющих ассоциацию статинов с риском развития НССД, включающих блокирование кальциевых каналов в β -клетках поджелудочной железы, уменьшение уровней CoQ_{10} , снижение экспрессии транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4), иммуноопосредованное воспаление β -клеток поджелудочной железы [10, 20, 50-53].

Представлены доказательства о неблагоприятных эффектах статинов на инсулиновую чувствительность и секрецию β -клеток поджелудочной железы [50].

Так, в популяционном исследовании METSIM (Metabolic Syndrome in Men) (8 749 пациентов в возрасте 45-73 лет) [54], терапия статинами увеличивала риск СД 2 типа на 46% (ОР=1,46, 95% ДИ 1,22-1,74). Чувствительность к инсулину снижалась на 24%, а секреция инсулина на 12% у лиц, получавших лечение статинами (при уровнях глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии < 5,0 ммоль/л), по сравнению с теми, кто не принимал липидснижающую терапию ($p < 0,01$).

Глюкоза является наиболее важным регулятором освобождения инсулина. Она поступает в β -клетки при помощи транспортера глюкозы 2 типа (GLUT2). В β -клетках глюкоза фосфорилируется в глюкозо-6-фосфат энзимом глюкокиназой. В следующем метаболическом процессе продуцируется аденозинтрифосфат (АТФ), ведущий к закрытию калиевых каналов, а следовательно, деполаризации клеточных мембран, вследствие чего кальций поступает по кальциевым каналам L-типа в клетку. В эксперименте показано, что уменьшение содержания ХС в клетках может вести к снижению секреции инсулина вследствие нарушения функционирования потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа в β -клетках поджелудочной железы [40, 50, 51, 52].

Дисфункция митохондрий в β -клетках поджелудочной железы, скелетных мышцах и адипоцитах играет важную роль в патогенезе СД. Статины снижают уровни CoQ_{10} -эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, что приводит к замедлению образования АТФ в β -клетках поджелудочной железы и соответственно нарушению секреции инсулина. Ингибция изопреноидного синтеза статинами ведет к снижению экспрессии GLUT4 в адипоцитах и развитию периферической инсулинорезистентности [20, 51].

Ингибирование ГМГКоАредуктазы, окисление ХС ЛПНП, поступающего из плазмы крови в β -клетки, способствует активации внутриклеточных систем врожденного и приобретенного иммунитета, воспалению β -клеток, нарушению их структуры и функции и, в конечном итоге, снижению секреции инсулина [52, 53]. Статины могут индуцировать апоптоз β -клеток вследствие избыточной продукции NO [53].

Лечебная тактика и профилактика НССД и ИР

В первую очередь следует рекомендовать пациентам придерживаться здорового образа жизни (средиземноморская диета, регулярная физическая активность, контроль массы тела) [4-6, 10, 51]. При определении дефицита витамина D — назначение его заместительной терапии. В случае неэффективности данных рекомендаций, оценить соотношение пользы и вреда и назначать статины по строгим показаниям, не рассматривая их в качестве панацеи («magic bullets», по выражению Umme Aiman) [51].

Перед назначением статинов необходимо проинформировать больного о риске развития СД и определить базисные гликемические параметры (уровень глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина), особенно у лиц с факторами риска развития СД (женский пол, пожилой возраст, ИМТ > 30 кг/м², АГ, уровни триглицеридов > 1,69 ммоль/л, уровни глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, семейный анамнез СД 2 типа, азиатская раса, курение, злоупотребление алкоголем) [1-6, 10, 20, 36, 51, 52].

Необходимо мониторингирование показателей углеводного обмена при проведении статиновой терапии (особенно при интенсивной). Высокие дозы статинов ассоциируются с повышенным риском развития НССД. В связи с этим для достижения целевых значений ХС ЛПНП лечение следует начинать с низких дозировок, возможна комбинация умеренных доз статинов с эзетимибом, что позволяет дополнительно снизить ХС ЛПНП на 20% [40, 51]. Выявление гликемических нарушений при отсутствии изучения базисных параметров является основанием рассматривать эти изменения как статин-индуцированные [40].

При АГ необходим дифференцированный подход к выбору антигипертензивных препаратов. Следует учитывать, что β -адреноблокаторы (β -АБ) и тиазидовые диуретики увеличивают риск развития НССД на 22% и 43%, соответственно. Если необходимо применение β -АБ, то следует отдавать предпочтение препаратам с вазодилатирующими свойствами. В то же время, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) обладают способностью повышать инсулиновую чувствительность и снижать частоту развития СД, а блокаторы кальциевых каналов (БКК) — гликемически нейтральные [40].

Статины и геморрагический инсульт

В эпидемиологических исследованиях отмечена ассоциация низких значений ХС с повышенным риском развития геморрагических инсультов [20, 55]. В мета-анализе 23 исследований, включившем 1,4 млн пациентов с 7 960 случаями геморрагических инсультов, показано, что риск их развития снижался на 10% при увеличении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л [20].

Неоднозначны результаты ряда РКИ о риске развития геморрагических инсультов при проведении статиновой терапии. В одних исследованиях не отмечено увеличения частоты геморрагических инсультов при снижении ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л и ниже [55]. В дополнительном анализе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) было показано увеличение частоты геморрагических инсультов у пациентов, получавших аторвастатин, по сравнению с группой плацебо. Риск развития геморрагических инсуль-

тов увеличивался с возрастом, у лиц мужского пола и при наличии АГ 2 стадии [56]. В исследовании HPS (Heart Protection Study) показано увеличение частоты геморрагических инсультов у больных с цереброваскулярными атеросклеротическими заболеваниями, получавшими симвастатин 40 мг/сутки [57].

Механизмы, посредством которых статины могут повышать частоту геморрагических инсультов, недостаточно изучены. Статинам присущи плейотропные эффекты, в том числе антитромботическое и фибринолитическое действие, в связи с чем они могут повышать активность других фибринолитических агентов [58].

Таким образом, суммируя результаты исследований, следует констатировать, что статины снижают частоту ишемических инсультов и других атеросклеротических церебральных заболеваний, но повышают риск развития геморрагических инсультов у пациентов, перенесших ишемические инсульты. В связи с этим следует учитывать потенциальный риск развития геморрагических инсультов у таких больных [20, 55, 56].

Статины и печень

Бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз является одним из наиболее частых ПЭ статинов и наблюдается у 0,5-2,0% больных. Данный класс-эффект носит дозозависимый характер, обычно наблюдается в первые 12 недель применения статинов и нормализуется при снижении их дозировок. Умеренное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) не является индикатором дисфункции печени и не требует отмены статинов [1-6, 21, 53].

Клинически значимое повышение уровня АЛТ/АСТ подразумевает трехкратное повышение ВГН при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними. Стойкое и существенное повышение уровня трансаминаз часто обусловлено взаимодействием статинов с другими лекарственными препаратами, применением высоких дозировок и наличием сопутствующих заболеваний. Риск развития печеночной недостаточности крайне мал [1-6, 20, 21, 53].

Механизм повышения печеночных трансаминаз недостаточно изучен. Повышение уровня АЛТ связывают со снижением уровней CoQ_{10} , изменением липидных компонентов мембраны гепатоцитов и генерацией свободных радикалов, что ведет к повышению проницаемости их мембраны, а следовательно, уязвимости другими токсинами [21, 53].

Базируясь на результатах многочисленных исследований, эксперты не рекомендуют рутинное мониторирование АЛТ/АСТ при проведении терапии статинами [1, 4]. В то же время, перед назначением статинов и через 4–12 недель после начала или изменения лекарственной терапии показано определе-

ние АЛТ/АСТ. При повышении уровня трансаминаз >3 ВГН лечение следует прекратить или снизить дозу препарата. Если активность АЛТ/АСТ ≤ 3 ВГН — лечение можно продолжить, повторно проверить уровень ферментов через 4–6 недель [1]. Если установлена четкая причинно-следственная связь повышения трансаминаз с приемом статина, препарат нужно отменить и перейти на альтернативную терапию (эзетимиб) [2].

Кроме того, для уменьшения риска развития гепатотоксичности необходим тщательный опрос пациента с целью исключения приема алкоголя, лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с цитохромом P4503A4 (например, амиодарон, сульфаниламиды, метилдофа, циклоспорин и др.) [21, 53]. Статины не следует назначать пациентам с активным острым вирусным гепатитом до тех пор, пока уровни АСТ/АЛТ, общего билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке не вернутся к норме. По мнению EAS умеренное повышение активности ферментов печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и высоким риском ССЗ не должно быть препятствием для назначения статинов [21].

Статины и онкологические заболевания

Считается, что статины могут ингибировать канцерогенез путем индукции апоптоза или ингибирования роста клеток, ангиогенеза и инвазии. Антипролиферативные эффекты были основой для массовых доклинических исследований, чтобы выяснить функциональную роль статинов в канцерогенезе. Однако результаты доклинических и клинических исследований противоречат друг другу, хотя есть данные, свидетельствующие о том, что статины способны подавлять и уменьшать заболеваемость и рецидив некоторых онкологических заболеваний [59]. Так, Taylor и соавт. в мета-анализе 20 исследований типа случай-контроль, включившем 100 129 случаев онкологических заболеваний, определили связь между статинами и раком молочной железы, толстой кишки, легкого, предстательной железы и другими видами рака. При стратификации по типу рака статистически значимый канцеропротективный эффект был обнаружен только в случае рака толстой кишки (ОШ=0,89, ДИ 0,82-0,97) [60]. Однако отсутствовали данные, какие еще препараты получали пациенты, кроме статинов. Как известно, в целях профилактики ССЗ часто используется ацетилсалициловая кислота в низкой дозировке, обладающая противовоспалительным эффектом. Некоторые исследования показали, что статины и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут действовать синергически, ингибируя клеточный цикл и способствуя апоптозу [61]. Недостатками наблюдательных исследований является также присут-

ствии случайных факторов, которые неравномерно распределены среди пациентов в группах «случай» и «контроль» и могут повлиять на результат. Например, различия в образе жизни, особенности питания, курение и употребление алкоголя зачастую не могут быть зафиксированы в базах данных населения, что делает невозможным их корректировку.

В «достаточную» эру активно обсуждалось наличие обратной связи между уровнями ХС плазмы и потенциальным риском развития рака (особенно у пожилых) [7, 62, 63]. В ряде когортных исследований показано, что низкие уровни ХС являются факторами риска развития рака. U. Ravnskov и соавт. проанализировали 9 исследований, включивших более 140 000 человек, и установили увеличение частоты рака при низких уровнях ХС [63].

Риск развития рака был отмечен в ряде РКИ, посвященных профилактике ССЗ заболеваний. В исследовании PROSPER [62], упомянутом выше, авторы установили снижение кардиоваскулярной летальности в группе правастатина на 24% ($p=0,043$). Однако этот эффект был нивелирован существенным увеличением летальных исходов от рака в группе правастатина. Всего количество больных с онкологическими заболеваниями в группе правастатина составило 245 против 199 в группе плацебо ($p = 0,02$). Причем было отмечено увеличение различия по мере продолжительности наблюдения. Комментируя полученные данные, авторы объясняют их включением в исследование больных с тяжелыми коморбидными заболеваниями.

В исследовании SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), включившем 1 873 больных с аортальным стенозом (средний возраст 67,6 лет, продолжительность наблюдения — 4,3 года), одна группа пациентов в качестве гиполипидемической терапии получала симвастатин (40 мг/сут) в комбинации с эзетимибом (10 мг/сут), другая — плацебо. В группе правастатина-эзетимиба рак простаты был диагностирован у 105 человек (11,1%) против 70 человек (7,5%) в группе плацебо ($p = 0,01$) [64]. При этом не было выявлено статистически значимой разницы при сравнении показателей как общей смертности ($p=0,80$), так и кардиоваскулярной ($p=0,34$).

В исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) и HPS, посвященных вторичной профилактике ССЗ, выявлено увеличение частоты рака кожи. При комбинации результатов этих двух исследований, увеличение риска развития рака кожи у больных, получавших симвастатин, оказалось статистически значимым по сравнению с таковыми, получавшими плацебо ($p = 0,028$) [63].

По мнению D. Diamond, U. Ravnskov риск развития рака при длительном применении статинов возможно будет выше, чем по результатам РКИ, продолжительность которых у подавляющего большинства составляет не более 2-5 лет [7]. Так, J.A. Mc Dougall и соавт. при проведении популяционного исследования установили двукратное увеличение риска

развития карциномы молочной железы у женщин в возрасте 55-74 лет, принимавших статины в течение 10 лет и более [65]. Авторы отметили, что риск был самым высоким среди долгосрочных пользователей и предположили, что статины могут выступать в качестве промоторов канцерогенеза молочной железы. Обнаружение повышенного риска только при длительном применении статинов свидетельствует о том, что хроническая дисрегуляция мевалонатного пути и / или долгосрочное понижение уровня ХС в сыворотке могут способствовать канцерогенезу молочной железы.

Предыдущие исследования, посвященные изучению статинов, не выявили повышенного риска рака молочной железы за исключением РКИ CARE (Cholesterol And Recurrent Events), посвященном вторичной профилактике ССЗ (продолжительность 5 лет). Однако следует отметить, что большинство пользователей статинов в данных исследованиях получали их менее 3 лет. В исследовании CARE пациенты были рандомизированы в две группы: 2 078 — плацебо и 2 081 — правастатин 40 мг/сутки. Плазменные уровни общего ХС составляли менее 6,2 ммоль/л, ЛПНП от 3,0 ммоль/л до 4,5 ммоль/л. Существенных различий в общей смертности не было выявлено (9% снижение риска смерти, 95% ДИ — от 12 до 26%, $p = 0,37$). Однако было зафиксировано 12-кратное увеличение риска рака молочной железы (12 случаев в группе правастатина против 1 случая в группе плацебо, $p = 0,002$). Других статистически значимых различий между группами в заболеваемости раком (рак желудочно-кишечного тракта, меланома, лимфома) выявлено не было [66].

Таким образом, обладают статины канцерогенным или канцеропротективным эффектом, остается открытым вопросом. В то время как рост опухолевых клеток *in vitro*, как правило, подавляется в присутствии липофильных статинов, клинические данные об их противоопухолевом действии противоречивы. Большинство исследований являются наблюдательными или ретроспективными. Существует необходимость в проведении более крупных проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с длительным периодом наблюдения. В системном обзоре M. Künzl и соавт. приходят к выводу, что использование статинов с целью профилактики онкологических заболеваний не может быть рекомендовано из-за отсутствия убедительных данных [59].

Лекарственные взаимодействия статинов

У пациентов с ССЗ часто возникает необходимость одновременного назначения ряда лекарственных препаратов. Лекарственные взаимодействия могут привести к изменению эффективности препарата или его токсичности вследствие нарушения абсорб-

ции, распределения, метаболизма и/или экскреции. Факторы риска лекарственного взаимодействия включают антропометрические (пожилой возраст, женский пол, низкий ИМТ, азиатская раса), коморбидные состояния и генетические полиморфизмы, обуславливающие различия в экспрессии ферментов и способности организма участвовать в лекарственном метаболизме (т.е. нарушение функции почек или печени, СН).

Повышенный риск развития ПЭ статиновой терапии возникает при одновременном приеме лекарственных препаратов, включающих макролиды, ингибиторы протеаз, иммуносупрессивные препараты, а также препараты, ингибирующие изоферменты цитохрома Р 450, органические анионы, транспортирующие полипептид 1В1 (ОАТР 1В1) или Р-гликопротеин 1 [67].

Совместное назначение статинов с БКК возможно, однако дозы ловастатина или симвастатина > 20 мг в день при совместном применении с амлодипином, дилтиаземом или верапамилом не рекомендуются. При необходимости использования высоких дозировок (80 мг в день), клиницисты должны перейти на статин, не связанный с цитохромом Р450 3А4 — правастатин, розувастатин или питава-статин, если начата терапия дилтиаземом или верапамилом [67].

Приемлема комбинированная терапия розувастатина, аторвастатина, питавастатина, флувастатина или правастатина с амиодароном. При этом доза ловастатина не должна превышать 40 мг в день, а доза симвастатина — 20 мг в день. Возможно одновременное применение статинов с дронедазоном. Стоит учитывать, что дронедазон потенцирует действие симвастатина и ловастатина, а дигоксин — аторвастатина. В связи с этим пациентам, принимающим высокие дозировки аторвастатина, рекомендуется более тщательный контроль риска развития дигитальной интоксикации [67].

Возможна комбинация варфарина со статинами. Следует более внимательно подходить к контролю международного нормализованного отношения (МНО) после начала терапии статинами и/или изменении дозы. Воздействие на МНО минимально для питавастатина и аторвастатина. Тикагрелор может использоваться в комбинации с аторвастатином, правастатином, флувастатином, питавастатином или розувастатином без ограничений по дозированию. При назначении комбинации тикагрелора с симвастатином и ловастатином, их доза не должна превышать 40 мг в день [67].

Комбинированная терапия ловастатина, симвастатина или питавастатина с циклоспином, эверолиму-сом, такролимусом или сиролимусом является потенциально опасной и ее следует избегать. Возможно сочетанное применение иммунодепрессантов с флувастатином, правастатином и розувастатином в дозах 40, 20 и 5 мг в день, соответственно. Не рекомендуется назначение аторвастатина > 40 мг

в день при совместном применении с циклоспином, такролимусом, эверолиму-сом или сиролимусом без тщательного мониторинга КК и мышечных симптомов [67].

Пациентам, получающим комбинированную терапию статинов с колхицином, следует внимательно следить за состоянием мышечно-скелетной системы, учитывая потенциал синергетической мышечной токсичности. Рекомендуются коррекция дозы колхицина (в начале терапии не более 0,6-1,2 мг и поддерживающие дозы 0,3-0,6 мг в день) при совместном назначении с ингибитором цитохрома Р450 3А4 или Р-гликопротеина, а также у пациентов с нарушением функции почек. Снижение дозы рекомендовано для аторвастатина, симвастатина и ловастатина при совместном применении с колхицином [67].

Понимание фармакокинетики статинов и других препаратов, которые часто назначаются в комбинации, имеет первостепенное значение для обеспечения безопасности пациентов. При этом необходимо учитывать дозировки, пути метаболизма и факторы риска лекарственного взаимодействия с целью минимизации ПЭ статиновой терапии.

Заключение

Проведение гиполипидемической терапии, особенно в целях первичной профилактики атеросклеротических ССЗ, требует оценки соотношения риск/польза в связи с высокой вероятностью возникновения статин-ассоциированных ПЭ. Перед назначением статинов необходимо определение базисных гликемических параметров, уровней АЛТ/АСТ, КК и факторов риска развития ПЭ, что позволит снизить их частоту и тяжесть.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

1. Российские рекомендации РКО, НОА, РосОКР. VI пересмотр. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва. 2017. RCS, NSA, RSCR Guidelines. VI revision. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Moscow. 2017 [in Russian].
2. Российские рекомендации РКО, НОА, РосОКР. V пересмотр. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва. 2012. RCS, NSA, RSCR Guidelines. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Moscow. 2012 [in Russian].
3. Национальные рекомендации РКО, НОПК, РОПНЗ «Кардиоваскулярная профилактика 2017». Москва. 2017; 289 с.

- RCS, NSPC, RSPND National Guidelines "Cardiovascular Prevention 2017". Moscow. 2017; 289 p. [in Russian].
4. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999-3058. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272
 5. NICE clinical guideline. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2014.
 6. NICE clinical guideline. Lipid modification. 2014.
 7. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015; 1-10. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494
 8. Johnson B.F., LaBelle P., Wilson J. et al. Effects of lovastatin in diabetic patients treated with chlorpropamide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 48: 467-472.
 9. Bero L., Oostvogel F., Bacchetti P., Lee K. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. *PLOS Medicine.* 2007; 4(6): e184. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040184>
 10. Backes J.M., Kostoff M.D., Gibson C.A., Ruisinger J.F. Statin-Associated Diabetes Mellitus: Review and Clinical Guide. *South Med J.* 2016; 109(3): 167-73. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000423
 11. Ahn R. et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *MJ.* 2017; 356: i6770 <https://doi.org/10.1136/bmj.i6770>
 12. Delgado A.F. The association of funding source on effect size in randomized controlled trials: 2013-2015—A cross-sectional survey and meta-analysis. *Trials.* 2017; 18(1): 125. doi: 10.1186/s13063-017-1872-0.
 13. Hamazaki T., Okuyama H., Ogushi Y., Hama R. Towards a Paradigm Shift in Cholesterol Treatment. A Re-Examination of the Cholesterol Issue in Japan. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66(suppl 4): 1-116 DOI: 10.1159/000381654
 14. Krumholz H. Statins evidence: when answers also raise questions. *BMJ.* 2016; 354: i4963 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4963>
 15. Redberg R.F., Katz M.H. Healthy men should not take statins. *JAMA.* 2012 Apr 11; 307(14): 1491-2. doi: 10.1001/jama.2012.423.
 16. Godlee F. Statins: we need an independent review. *BMJ.* 2016; 354: i4992 doi: 10.1136/bmj.i4992
 17. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Безопасность статинов. *Вестник ВолГМУ.* 2012; 4 (44): 9-14.
Petrov V.I., Smuseva O.N., Solovkina Yu.V. Safety of statins. *Bulletin of VolgGMU.* 2012; 4 (44): 9-14 [in Russian].
 18. Fernandez G. et al. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2011; 78 (6) : 393-403.
 19. Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2): 334-338.
Napalkov D.A. The safety of statins: what does the practitioner need to know? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10 (2): 334-338 [in Russian].
 20. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(20):2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
 21. Banach M., Rizzo M., Toth P.P. et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science: AMS.* 2015; 11(1): 1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807
 22. Румянцев Н.А. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив.* 2017; 1: 82-88.
Rumyantsev N.A. Use of pharmacogenetic testing to prevent unwanted drug reactions during statin therapy. *Therapeutic archive.* 2017; 1: 82-88 [in Russian].
 23. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8(3Suppl): S58-S71.
 24. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal.* 2015; 36(17): 1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043
 25. Bruckert E., Hayem G., Dejager S. et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19: 403-414.
 26. Buettner C., Davis R.B., Leveille S.G. et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23:1182-1186.
 27. Spence D.J., Dresser G.K. Overcoming Challenges with Statin Therapy. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e002497; doi: 10.1161/JAHA.115.002497
 28. Vladutiu G.D. Genetic predisposition to statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 648-655.
 29. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Значение генетических факторов в прогнозировании побочного действия статинов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 8: 691-698.
Kazakov R.E., Evteev V.A., Muslimova O.V., Mazarkina I.A., Demchenkova E.Yu. The importance of genetic factors in predicting the side effects of statins. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016; 8: 691-698 [in Russian].
 30. Guyton J.R. et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology.* 2014; 8 (3): S72 — S81 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.002>
 31. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. Безопасность статинов: реальное и надуманное. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6(2): 105-112.
Kobalava Zh.D., Willewalde S.V., Shavarova E.K. The safety of statins: real and contrived. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2007; 6 (2): 105-112. [in Russian].
 32. Sinzinger H., O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57:525-528.
 33. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation.* 2013. doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
 34. Rizo C.V., Elisaf M.S. Statin myopathy: navigating the maze. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; 33(2): 327-329. doi: 10.1080/03007995.2016.1255601. Epub 2016 Nov 11.
 35. Mammen A.L. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374:664-669 DOI: 10.1056/NEJMra1515161
 36. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2015; 11: 26-33.

- Kobalava Zh.D., Willewalde S.V. Therapy with statins and the risk of developing diabetes. *Effective pharmacotherapy*. 2015; 11: 26-33. [in Russian].
37. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. Available at: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm.
 38. Mora S., Glynn R.J., Hsia J. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121: 1069Y1077.
 39. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623Y1630.
 40. Ahmed S., Cannon C.P., Murohy S.A., Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2323-9
 41. Kwang K.K. et al. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(12): 1209-1216. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.053
 42. Sattar N. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375(9716): 735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
 43. Preiss D. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(24): 2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
 44. Macedo A.F., Douglas I., Smeeth L., Forbes H., Ebrahim S. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 85. doi: 10.1186/1471-2261-14-85.
 45. Dormuth C.R., Filion K.B., Paterson J.M. et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014; 348: g3244. doi: 10.1136/bmj.g3244
 46. Culver, A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 144-52.
 47. Yoon D., Sheen S.S., Lee S., Choi Y.J., Park R.W., Lim H.S. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(46): e5429.
 48. Zaharan N.L., Williams D., Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br. J. Clin. Pharmacol* 2013; 75: 1118-1124.
 49. Carter A.A., Gomes T., Camacho X. et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population-based study. *BMJ*. 2013; 346: f2610.
 50. Ganda O.P. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms, and implications. *F1000Research*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-1499. doi:10.12688/f1000research.8629.1.
 51. Aiman U., Khan R.A. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2014; 5(3): 181-185. doi: 10.4103/0976-500X.136097
 52. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Шептулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11(6): 85-90.
Drapkina O.M., Korneeva O.N., Sheptulina A.F. Statins and diabetes mellitus: risk and benefit. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012; 11 (6): 85-90 [in Russian].
 53. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Бувеева Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах? Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 1: 3-15.
Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Bueverova E.L. What should a gastroenterologist know about statins? Clinical prospects of gastroenterology, hepatology. 2014; 1: 3-15. [in Russian].
 54. Cederberg H., Stančáková A., Yaluri N. et al.: Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6-year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58(5): 1109-17.
 55. Amarencu P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(6): 549-59 DOI: 10.1056/NEJMoa061894
 56. Goldstein L.B., Amarencu P., Szarek M., Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008; 70(24 Pt 2): 2364-70. DOI: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77
 57. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363: 757-67.
 58. Westover M.B. et al. Should Statins be Avoided after Intracerebral Hemorrhage? *Arch. Neurol.* 2011; 68(5): 573-579. doi: 10.1001/archneurol.2010.356
 59. Künzl M., Wasinger C., Hohenegger M. Statins role in cancer prevention and development-recent meta-analyses. *World J. Pharmacol.* 2013; 2(4): 100-106
 60. Taylor M.L., Wells B.J., Smolak M.J. Statins and cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Eur. J. Cancer Prev.* 2008; 17: 259-268.
 61. Bardou M., Barkun A., Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*. 2010; 59: 1572-1585.
 62. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346): 1623-30.
 63. Ravnskov U., McCully K.S., Rosch P.J. The statin-low cholesterol-cancer conundrum. *QJM: An International Journal of Medicine*. 105 (4); 2012: 383-388 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr243>
 64. Rossebo A.B. et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N. Engl. J. Med* 2008; 359:1343-1356. DOI: 10.1056/NEJMoa0804602
 65. McDougall J.A., Malone K.E., Daling J.R. et al. Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(9): 1529-37. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0414.
 66. Sacks F.M. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1001-1009. DOI: 10.1056/NEJM199610033351401
 67. Wiggins B.S., Saseen J.J., Page R.L., et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134: e468-e495 doi: [org/10.1161/CIR.0000000000000456](http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456).



Статья получена/Article received 15.06.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
10.07.2018 г.

КАЛМИРЕКС®

ДВИЖЕНИЕ БЕЗ НАПРЯЖЕНИЯ

РУ ЛП-003821 от 06.09.16



Помогает снять мышечный спазм



Не вызывает седативного эффекта

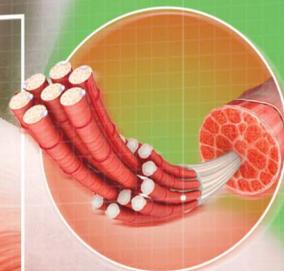


Улучшает периферический кровоток



Может применяться с седативными и снотворными препаратами

NO: 03/000765783073750000
SPECIES: TERRAN
AGE: 86 TERRAN YEARS
LENGTH: 223 MICROMETERS
WEIGHT: 2800 OUNES
LEGS: 8
ARMS: 2
ENHANCEMENTS: NON RECORDED



мышечный спазм

чрезвычайно сильное, возникающее без веской причины, сокращение мышцы, для которого характерно наличие резкого болевого ощущения. Основным отличием от судорог, можно считать временной интервал, на протяжении которого, наблюдается подобные непроизвольные напряжения



 **cotek**

МНН: Лидокаин + Толперизон.
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения
2,5 мг/мл + 100 мг/мл №5 и №10

Информация для медицинских
и фармацевтических работников.

А.А. Яковлев^{1,2}, Р.А. Гапешин*¹, А.Г. Смочилин^{1,3}, М.В. Яковлева¹

¹— ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²— ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³— ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

A.A. Yakovlev^{1,2}, R.A. Gapeshin*¹, A.G. Smochilin^{1,3}, M.V. Yakovleva¹

¹— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov», St. Petersburg, Russia

³— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State University», St. Petersburg, Russia

EVALUATION OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH SENSORY-MOTOR POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMAPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

Резюме

Введение. Ряд парапротеинемических полинейропатий непосредственно связан с моноклональной гаммапатией неуставленной этиологии (MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance). Одним из первых проявлений MGUS, помимо секреции моноклонального иммуноглобулина, и задолго до проявлений злокачественности является полинейропатия. **Цель исследования.** Определение эффективности применения человеческого иммуноглобулина у пациентов с полинейропатией ассоциированной с MGUS. **Материалы и методы.** Было обследовано 16 пациентов с полинейропатией ассоциированной с MGUS в возрасте от 53 до 78 лет. Пациентам был проведен курс инфузионной терапии человеческим иммуноглобулином в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней. **Результаты.** После курса лечения выявлено уменьшение проявлений сенсорного компонента нейропатии, нейропатической боли и сенситивной атаксии, что подтверждалось данными электронейромиографии, стабิโลграфии, а также оценкой по шкале Ловетта, шкале неврологических расстройств, вопроснику «Pain detect». Моторный компонент полинейропатии имел более стойкие проявления. **Заключение.** Терапия человеческим иммуноглобулином при периферической нейропатии ассоциированной с MGUS эффективна в отношении уменьшения нейропатической боли и проявлений сенсорной атаксии, а также улучшения поверхностной и глубокой чувствительности, тогда как моторный компонент полинейропатии более устойчив к данному виду терапии.

Ключевые слова: человеческий иммуноглобулин, парапротеинемическая полинейропатия, моноклональная гаммапатия неуставленной этиологии

Для цитирования: Яковлев А.А., Гапешин Р.А., Смочилин А.Г., Яковлева М.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(4): 278-284. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284

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

Abstract

Introduction. A number of paraproteinemic polyneuropathy is directly linked to the monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). One of the first manifestations of MGUS in addition to the secretion of monoclonal immunoglobulin, and long before the manifestation of malignancy is polyneuropathy. **Materials and Methods.** Were examined in 16 patients with polyneuropathy associated with MGUS in age from 53 to 78 years. Patients underwent a course of infusion therapy with human immunoglobulin in the dose of 0.4 g/kg for 5 days. **Results.** After treatment revealed a reduction of the manifestations of the sensory component of the neuropathy, neuropathic pain and sensitive ataxia that was confirmed by electromyographic data of stabilography, and a rating on a scale Lovett, the scale of neuropathy disability score, the questionnaire «Pain detect». The motor component of polyneuropathy had more persistent symptoms. **Conclusion.** Treatment with human immunoglobulin is effective in reduction of neuropathic pain and sensory ataxia and in increase of superficial and deep sensation, while the motor component of polyneuropathy had more persistent symptoms.

Key words: human immunoglobulin, paraproteinemic polyneuropathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance

For citation: Yakovlev A.A., Gapeshin R.A., Smochilin A.G., Yakovleva M.V. EVALUATION OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH SENSORY-MOTOR POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMAPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 278-284. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284

MGUS — моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии, БОС — биологическая обратная связь, ВЧ — вибрационная чувствительность, КР — коэффициент Ромберга, МАГ — миелинассоциированный гликопротеин, МВ — макроглобулинемия Вальденстрема, ММ — множественная миелома, ПГ — парапротеинемические гемобластозы, ПП — парапротеинемические полинейропатии, СП — солитарная плазмочитома, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, ЭНМГ — электронной-ромиография

Введение

Среди различных вариантов хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий парапротеинемические полинейропатии (ПП) встречаются в 30% случаев, и также составляют около 5% всех известных видов полинейропатий [1, 2]. Как правило, периферические нейропатии, обусловленные парапротеинемией, развиваются на фоне парапротеинемических гемобластозов (ПГ), к которым относятся такие заболевания, как множественная миелома (ММ), солитарная плазмочитома (СП), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) и другие. В основе патогенеза парапротеинемических гемобластозов лежит секреция моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов). Источником опухолевого роста при ПГ являются В-лимфоциты. Доказано, что опухолевая трансформация происходит на уровне предшественников В-клеток, которые сохраняют способность к дифференцировке в иммуноглобулин-продуцирующие клетки (лимфоциты или плазматические клетки). Клон опухолевых В-лимфоцитов продуцирует однородные по иммунохимическим признакам иммуноглобулины (парапротеины). Поражение периферических нервов, проявляющееся сенсорными, сенсомоторными или моторными явлениями полинейропатии, при парапротеинемиях по частоте превосходит все другие паранеопластические поражения нервной системы. Парапротеин — моноклональный сывороточный белок (М-протеин), продуцирующийся пролиферирующим клоном плазматических клеток. Пролиферация клона может иметь опухолевый или неопухольный характер. М-протеин, как правило, представляет собой иммуноглобулин (IgM, IgG, IgA или IgD) [2, 3]. Моноклональный Ig может обладать свойством антитела, направленного к компонентам миелина или аксо-

леммы. Ряд ПП непосредственно связан с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии (MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance), которая зачастую предшествует развитию злокачественных заболеваний. В наблюдении Landgren O., Kyle R.A. et al, ретроспективно исследовавших 213 пациентов с IgM-MGUS, был отмечен высокий риск прогрессирования MGUS в ММ (68%), МВ (11%) и лимфому (8%) [4, 5]. Одним из первых проявлений MGUS, помимо секреции моноклонального иммуноглобулина, и задолго до проявлений злокачественности является ПП, клинические признаки которой нередко опережают проявления основного онкологического заболевания на 3-5 лет [6, 7]. Механизм, приводящий к повреждению нервной ткани, при MGUS реализуется через образование миелинассоциированного гликопротеина (МАГ). Вставка антиМАГ-антител приводит к повреждению нерва и развитию преимущественно демиелинизирующей нейропатии [8]. Основой патогенеза поражения периферических нервов при ПП является токсическое воздействие моноклонального парапротеина. В настоящее время в лечении ПП, особенно при MGUS, используется принцип симптоматической терапии. На развернутых стадиях злокачественных процессов протекающих с парапротеинемией обычно используются химиотерапевтические препараты, применение которых в силу нейротоксичности зачастую ограничено. Есть данные об эффективности использования при ПП ассоциированной с MGUS человеческого иммуноглобулина и ритуксимаба [9, 10]. Отсутствие четких критериев постановки диагноза ПП ассоциированной с MGUS, отсутствие каких-либо рутинно используемых и стандартизированных подходов к диагностике и лечению данного варианта полинейропатии создает на практике значительные сложности.

Цель исследования

Оценить эффективность человеческого иммуноглобулина при коррекции явлений периферической нейропатии ассоциированной с MGUS.

Материалы и методы

В процессе клинического наблюдения было обследовано 16 пациентов с парапротеинемией и с клиническими проявлениями парапротеинемической периферической нейропатии в возрасте от 53 до 78 лет, из них 5 женщин (31,25%) и 11 мужчин (68,75%). Медиана возраста пациентов составила 64 года. Медиана срока между установлением диагноза и включением пациента в наблюдение составила 11 месяцев (от 1 мес. до 48 мес.). У всех пациентов, включенных в исследование, были клинические признаки периферической нейропатии, что подтверждалось данными неврологического осмотра и электронейромиографии (ЭНМГ). Парапротеинемический характер выявленной периферической нейропатии был подтвержден наличием у пациентов в крови парапротеинемии (М-градиент) — средняя концентрация парапротеина составила 6,8 г/л, выявлением в сыворотке крови и моче повышенных значений каппа-, либо лямбда-цепей, явлениями белково-клеточной диссоциации в спинномозговой жидкости, а также исключением конкурентных причин полинейропатии.

Диагноз ПП ассоциированной с MGUS был установлен с учетом общепринятых критериев (предложенных специалистами «Anderson Cancer Center» Соединенных Штатов Америки) постановки диагноза MGUS [11]: М-компонент: IgG менее 30 г/л, IgA 10 г/л, легкие цепи в моче менее 1 г/л, плазматические клетки в трепанате костного мозга менее 10%, пролиферативный индекс плазматических клеток менее 1%, отсутствие очагов деструкции и поражения костной ткани по данным рентгенографических методов исследования и магнитно-резонансной томографии, отсутствие почечной недостаточности, гиперкальциемии, анемии, болей в костях, экстрамедуллярных поражений.

Комплексная оценка неврологического и функционального дефицита у пациентов с ПП предполагала определение: мышечной силы, поверхностной (болевая, температурная) и глубокой чувствительности (вибрационная, суставно-мышечное чувство), оценку субъективных проявлений полинейропатии (наличие жалоб на онемение, жжение, парестезии и другие симптомы). При оценке мышечной силы использовалась шестибальная шкала Ловетта [12]. Исследование вибрационной чувствительности (ВЧ) проводилось градуированным камертоном (С128 Гц) по Риделю-Сейфферу в единицах от 0 до 8 Ед. Камертон устанавливался в стандартных точках костных выступов с лучевой кости, с тыльной

поверхности большого пальца стопы, лодыжки, голени. Измерение ВЧ с каждой точки проводилось трехкратно с последующим вычислением среднего значения. Полученный показатель выражался в единицах (Ед) градуированного камертона. ЭНМГ выполнялось на аппаратах «Viking IV» и «Viking Select» в горизонтальном положении большого перед началом курса лечения и спустя месяц после него. Для исследования скоростей распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов проводили стимуляцию срединного, лучевого, локтевого, большеберцового, малоберцового и икроножного нервов. За нормальные показатели ЭНМГ принимали величины, приведенные в руководстве «Laboratory reference for clinical neurophysiology» (Jay A. Livenson, Dong M. Ma, 1992) [13]. С целью комплексной оценки неврологического дефицита у пациентов с ПП проводилось тестирование по шкале неврологических расстройств (NDS: neuropathy disability score) [14]. Степень тяжести ПП оценивалась на основании исследования порогов 4-х видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и ВЧ) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных) на основании стандартизированных тестов, принятых в международной практике для исследования периферической сенсомоторной нейропатии. Для количественной оценки порогов каждому виду чувствительности (тактильной, болевой, температурной и ВЧ) присваивались баллы в зависимости от уровня нарушения (от 0 до 5 баллов), для перевода нарушенный порога ВЧ из условных единиц в баллы разработан специальный алгоритм; нарушения рефлексов также выражались в баллах (от 0 до 2 баллов). Сумма средних значений каждого вида чувствительности по двум конечностям и сумма значений каждого из 4-х рефлексов давали представление о наличии, либо отсутствии периферической нейропатии. Сумма баллов от 1 до 4-х свидетельствовала о легкой периферической нейропатии, 5-13 баллов — об умеренной нейропатии, 14-28 баллов — о выраженной нейропатии.

При оценке нейропатической боли использовалось тестирование по вопроснику «Pain detect» [15, 16]. Вопросник «Pain detect» предназначен для заполнения врачом и объединяет в себе схему распределения болевых расстройств в виде картинке с визуальной аналоговой шкалой и вопросником, направленным на выявление спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли. Также, при помощи рисунка, вопросник «Pain detect» позволяет оценивать характер течения боли: постоянный, приступообразный, постоянный с приступами и т.д. Значения по вопроснику «Pain detect» от 0 до 12 баллов свидетельствуют о маловероятном наличии нейропатического компонента боли (менее 15% вероятности), от 13 до 18 баллов — о неопределенном результате с возможным нейропатическим компонентом боли, от 19 до 38 баллов — о высокой вероятности нали-

чия нейропатического компонента боли (более 90% вероятности).

Диагноз периферической нейропатии устанавливался в соответствии с критериями диагностики и стадии полинейропатии по Dyck P.J. 1988 г. К критериям диагностики относились: 1. Исследование проведения импульсов по моторным и сенсорным нервным волокнам; 2. Данные неврологического осмотра; 3. Количественное тестирование двигательных, сенсорных и вегетативных функций; 4. Наличие симптомов (субъективных проявлений) полинейропатии. Об отсутствии полинейропатии свидетельствовал показатель менее двух выявленных критериев [11].

До и после курса лечения каждому пациенту проводилось стабилметрическое тестирование на платформе «ST-150» с биологической обратной связью (БОС). Стабилметрическое тестирование на системе «ST-150» (рис. 1) проводилось в первый день наблюдения и на четырнадцатые сутки наблюдения. После предварительного тестирования баланса равновесия на стабиллоплатформе с использованием классического варианта пробы Ромберга, проводимой в режиме фазы с «открытыми» и «закрытыми» глазами и построением статокинезиограмм, данные обрабатывались программой «Stabip», в том числе с определением коэффициента Ромберга (КР) — параметра, характеризующего взаимоотношение между зрительной и проприоцептивной системами. КР определяется отношением площади статокинезиограммы в положении «глаза открыты» к таковой в положении «глаза закрыты», выраженным в % [17]. Средние нормативные значения КР лежат в пределах от 150 до 300%.



Рисунок 1. Стабиллоплатформа «ST-150»
Figure 1. Force plate «ST-150»

В ходе лечения всем пациентам проводилась внутривенная инфузия человеческого иммуноглобулина в дозе 0,4 грамм на килограмм веса ежедневно с обязательной премедикацией в виде внутримышечной инъекции анальгина 50% — 2,0 и димедрола 1% — 1,0.

Использовались стандартные методики статистического анализа. Статистический анализ данных включал расчет средних значений (средних арифметических), стандартных ошибок (ошибок средних), показателей рассеяния вариант (среднеквадратичных отклонений), а также параметрического критерия Стьюдента t — доверительный параметрический коэффициент. P — уровень значимости (для доверительной вероятности 95% он равен: $1-0,95 = 0,05$) [18]. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки эффективности разработанных диагностических и терапевтических комплексов использовались следующие показатели: чувствительность метода, специфичность метода и точность метода (диагностическая точность, диагностическая эффективность).

Результаты и обсуждение

До курса лечения человеческим иммуноглобулином средний балл по шкале NDS в наблюдаемой группе пациентов составил 16 баллов, что свидетельствовало в пользу выраженной нейропатии. Согласно комплексной оценке неврологического статуса в 43,6% случаев пациенты имели снижение мышечной силы в нижних конечностях на 25%, в 24,07% случаев у пациентов снижения мышечной силы зафиксировано не было, в 16,6% случаев имело место снижение силы на 50%, в 11,1% случаев снижение силы достигло 75% от нормы, в 4,6% случаев выявлялось более грубое снижение мышечной силы. У 62,5% пациентов отмечалось снижение коленного и ахиллова рефлексов, у 37,5% пациентов было выявлено полное выпадение глубоких рефлексов с нижних конечностей. По данным оценки неврологического статуса до начала курса лечения ВЧ с медиальной лодыжки составляла в данной группе $3,85 \pm 0,34$ ($p < 0,001$). При оценке по вопроснику «Pain detect» средний показатель составил 26 баллов, что соответствовало высокой вероятности наличия нейропатического компонента боли (>90%).

Наиболее часто пациенты с выявленной ПП среди своих жалоб отмечали «нечувствительность и покалывание в стопах», что совпадало с данными неврологического осмотра — выявление у данной группы пациентов снижения и/или выпадения глубоких рефлексов, гипестезии по типу «носков» и «перчаток», а также с данными ЭНМГ.

При исследовании методом ЭНМГ до начала лечения у всех пациентов фиксировались признаки диффузного страдания периферических нервов (сенсомоторная полинейропатия), преимуществен-

но выраженного в нижних конечностях, со снижением амплитуд М-ответов с икроножного нерва до $3,36 \pm 0,35$ ($p < 0,05$). Таким образом, парапротеин-ассоциированная полинейропатия у наблюдаемых нами пациентов носила преимущественно дистальный моторно-сенсорный (с некоторым преобладанием сенсорного компонента) аксонально-демиелинизирующий характер.

Согласно данным предварительного тестирования на стабиллоплатформе «ST-150» КР составил у пациентов наблюдаемой группы в среднем 670% ($p < 0,05$)

(табл. 1). Анализ подвергались статокинезиограммы, построенные по результатам пробы Ромберга, выполненной на стабиллоплатформе в фазах «глаза открыты» и «глаза закрыты» при обработке в программе «Stabip».

Данные статокинезиограмм до начала курса нейро-реабилитационных мероприятий указывали на значительные нарушения баланса равновесия в фазе исследования с закрытыми глазами (рис. 2), что свидетельствовало о выраженных проявлениях сенситивной атаксии.

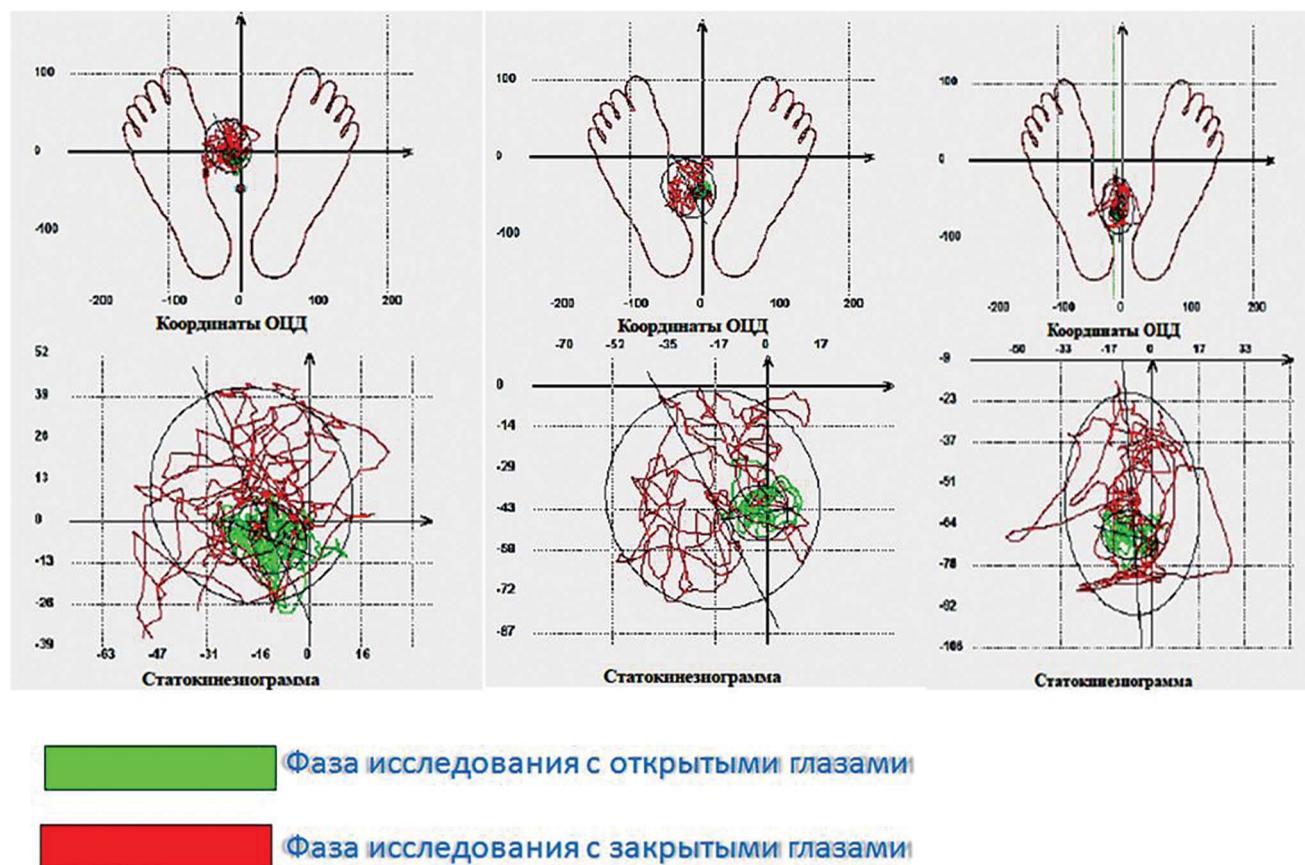


Рисунок 2. Примеры статокинезиограмм в фазе «глаза открыты» и «глаза закрыты»
Figure 2. Examples of statokinesigrams in «opened eyes» and «closed eyes» phases

Таблица 1. Динамика изменения ряда клинических и инструментальных показателей у исследуемых пациентов на фоне проведенной терапии
Table 1. Clinical and laboratory parameters changing in patients on therapy

	Средний балл до курса терапии/ Mean score before the course of therapy	Средний балл после курса терапии/ Mean score after course of therapy	Уровень статистической значимости/ Level of statistical significance
Вибрационная чувствительность/ Pallesthesia, Ед	$3,85 \pm 0,34$	$4,45 \pm 0,20$	$p < 0,001$
Средняя амплитуда М-ответа с икроножного нерва/ The average amplitude of the М-response from the calf nerve, mB	$3,36 \pm 0,35$	$3,46 \pm 0,45$	$p < 0,05$
Коэффициент Ромберга/ Romberg coefficient, %	670	560	$p < 0,05$

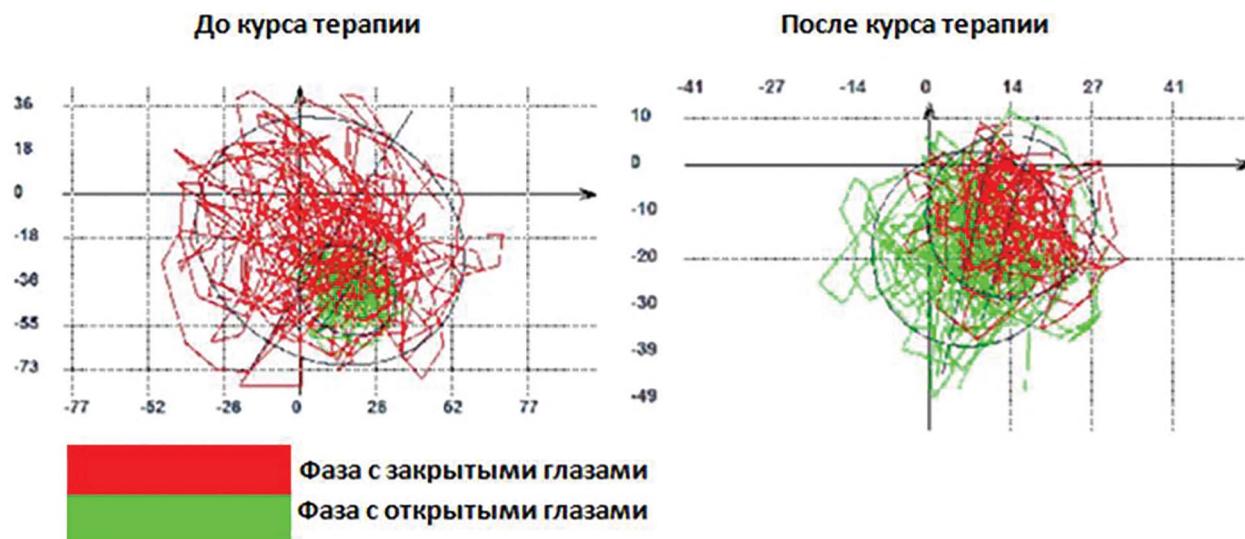


Рисунок 3. Пример статикинезиограмм до и после курса терапии
Figure 3. Example of statiokinesigrams before and after therapy

Таким образом, симптомы ПП ассоциированной с MGUS, весьма разнообразны и часто клинически схожи клиническими проявлениями с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП) [19, 20]. Реже встречаются аксональный тип поражения периферических нервов, тонких немиелинизированных волокон и синдром множественной несимметричной мононевропатии. Один из характерных клинических признаков ПП ассоциированной с MGUS — наличие грубых расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности, проявляющихся ощущениями онемения и парестезиями конечностей, нарушениями координации и устойчивости при ходьбе, а в ряде случаев сопровождающихся выраженным нейропатическим болевым синдромом [15, 19, 21].

После проведенного курса лечения средние значения составили: по шкале NDS — 14 баллов, ВЧ с медиальной лодыжки — $4,45 \pm 0,20$ Ед по Риделю-Сейфферу ($p < 0,001$), КР — 560% ($p < 0,05$) (рис. 3), средняя амплитуда М-ответа с икроножного нерва — $3,46 \pm 0,43$ ($p < 0,05$) (табл. 1). По вопроснику «Pain detect» средний показатель после курса лечения составил 22 балла, что свидетельствовало об уменьшении нейропатической боли.

Согласно литературным данным терапия ПП с MGUS проводится по стандартным схемам лечения ХВДП [21, 22, 23], несмотря на наличие парапротеинемии. Однако отмечено, что кортикостероиды эффективны только в 30% случаев ПП с MGUS. Химиотерапевтические алкилирующие пероральные или внутривенные средства показали свою эффективность в каждом втором случае, но их использование ограничивается выраженными, в том числе нейротоксичными, побочными эффектами. Согласно проведенным исследованиям, внутривенный иммуноглобулин эффективен у каждого пятого пациента

с ПП ассоциированной с MGUS, плазмаферез — у каждого третьего [21, 24]. В нашем случае наиболее предпочтительным вариантом лечения была определена схема с внутривенным введением человеческого иммуноглобулина. Выбор человеческого иммуноглобулина, как базового метода медикаментозной терапии, был основан на относительной доброкачественности MGUS, невысокой концентрации парапротеина (менее 30 г/л) и при этом довольно выраженными явлениями поражения периферической нервной системы с моторным и сенсорным компонентом, при которых применение нейротоксичных препаратов (таких как цитостатики) было бы сопряжено с риском развития токсического (постцитостатического) компонента полинейропатии. Основной положительный эффект, достигнутый на фоне проведенного курса терапии, выразался в нашем случае в виде уменьшения проявлений сенсорного компонента полинейропатии и уменьшения нейропатической боли, а также уменьшения сенсорной атаксии. Моторный компонент полинейропатии имел более стойкие проявления. Каких-либо побочных или нежелательных реакций на введение человеческого иммуноглобулина в нашем наблюдении зафиксировано не было.

Заключение

Терапия человеческим иммуноглобулином при схеме введения в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней при периферической нейропатии ассоциированной с MGUS эффективна в отношении уменьшения нейропатической боли и проявлений сенсорной атаксии, а также улучшения поверхностной и глубокой чувствительности (что подтверждается данными ЭНМГ). Моторный компонент полинейропатии ассоцииро-

ванный с MGUS более устойчив при терапии человеческим иммуноглобулином. Терапия человеческим иммуноглобулином по данным ряда международных исследований [21, 24], а также нашего испытания, демонстрирует безопасность и хорошую переносимость у пациентов с ПП ассоциированной с MGUS и может быть рекомендована как один из наиболее предпочтительных методов коррекции клинических проявлений периферической нейропатии у пациентов с парапротеинемией при уровне парапротеина не более 30 г/л.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

1. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рышко В.В. и соавт. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. Медицинский совет. 2015; 10: 93-96. Ginzberg M.A., Varlamova E.Y., Rysko V.V. et al. Clinical and neurophysiological assessment of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion. Medical Council. 2015; 10: 93-96 [In Russian].
2. Левин О.С. Полиневропатии: клиническое руководство. 2-е издание. М.; 2006; 486 с. Levin O.S. Polyneuropathies: clinical guidelines. 2nd edition. Moscow; 2006; 486 p. [In Russian].
3. Schmidt E.B., Moller-Petersen J. Monoclonal Gammopathy in General Practice Diagnostic Value of Typing and Quantitation of Immunoglobulins. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 1985; 3(2): 91-94. <https://doi.org/10.3109/02813438509013923>.
4. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. Am. J. Med. 1978; 64: 814-26. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90563-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90563-6).
5. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009; 113(22): 5412-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>.
6. Беляков К.М., Густов А.В. Паранеопластические полиневропатии. Нижний Новгород: Издательство НижГМА. 2007; 96 с. Belyakov K.M., Gustov A.V. Paraneoplastic polyneuropathies. Nizhniy Novgorod: NizhGMA press; 2007; 96 p. [In Russian].
7. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve 1988; (11): 21-32. <https://doi.org/10.1002/mus.880110106>.
8. Larue S., Bombelli F., Viala K. et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 899-905. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03312.x>.
9. Mata S., Borsini W., Ambrosini S. et al. IgM monoclonal gammopathy-associated neuropathies with different IgM specificity. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 167-173. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03345.x>.
10. Pestronk A., Florence J., Miller T. et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003; 74: 485-489. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.4.485>.
11. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br. J. Haematol. 2003; 121(5): 749-757. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>.
12. Петров К.Б., Иванчин Д.М. Лечебная гимнастика при парезах стопы. ЛФК и массаж. Спортивная медицина 2008; 1(49): 37-43. Petrov K.B., Ivanchin D.M. Medical Gymnastics at Paralysis of the Foot. LFK i massash. Sportivnaya medicina. 2008; 1(49): 37-43 [In Russian].
13. Livenson Jay A., Dong M.Ma. Laboratory reference for clinical neurophysiology (1992). Pain. 2005; 313-314.
14. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia. 1993; 36: 150-154. <https://doi.org/10.1007/bf00400697>.
15. Backonja M-M., Krause S.J. Neuropathic Pain Questionnaire-Short Form. Clin. J. Pain. 2003; 19: 315-316. <https://doi.org/10.1097/00002508-200309000-00005>.
16. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tolle T. Pain detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22: 1911-20.
17. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование. Краткое руководство. М.: Мера-ТСП. 2010; 174 с. Skvortsov D.V. Stabilometric testing. Short guidance. Moscow: Mera-TSP. 2010; 174 p. [In Russian].
18. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком. Перевод с английского под. ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина. 2007; 287 с. Banergi A. Medical Statistics Made Clear. Translated from english by Leonov V.P. Moscow: Practical Medicine. 2007; 287 p. [In Russian].
19. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач. 2009; 4: 43-44. Suponeva N.A., Pavlov E.V. Diagnostics and basic treatment of chronic polyneuropathies. Doctor. 2009; 4: 43-44 [In Russian].
20. Rosenberg N., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2001; 71: 205-209. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.2.205>.
21. Супонева Н.А., Никитин С. Хронические полиневропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями. Врач. Москва: Издательский дом «Русский врач». 2010; 9: 51-54. Suponeva N.A., Nikitin S. Chronic polyneuropathies associated with monoclonal gammopathies Doctor. Moscow: Publ. house «Russian doctor». 2010; 9: 51-54 [In Russian].
22. Gorson K.C., Allam G., Ropper A.H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology. 1997; 48(2): 321-328. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.321>.
23. Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. Am. Fam. Physician. 1998; 57(4): 755-764.
24. Radl J., Valentijn R.M., Haaijman J.J., Paul L.C. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation. Clin. Immunol. Immunopathol. 1985; 37(1): 98-102. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(85\)90140-0](https://doi.org/10.1016/0090-1229(85)90140-0).

A

Статья получена/Article received 16.05.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
05.06.2018 г.

Я.М. Вахрушев¹, Н.А. Хохлачева*¹, Т.Ю. Максимова²¹— ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, Ижевск, Россия²— БУЗ УР ГКБ№ 8 им. И.Б. Однопозова МЗ УР, Ижевск, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ya.M. Vakhrushev¹, N.A. Khokhlacheva*¹, T.Yu. Maksimova²¹— Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia²— City Clinical Hospital № 8 name of I.B. Odnopozov, Izhevsk, Russia

STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF BILE AFTER CHOLECYSTECTOMY ON CHOLELITHIASIS

Резюме

Цель. Изучить физико-химические свойства печеночной желчи и состояния липидного обмена до и после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. **Материал и методы.** Обследованы 210 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни (группа сравнения) и 90 больных, перенесших холецистэктомию по поводу II и III стадии ЖКБ (группа наблюдения). Обследуемые группы пациентов были уравновешены по полу и возрасту. В верификации диагноза, помимо общеклинических данных использованы результаты ультразвукового исследования билиарной системы. Проведено дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим исследованием печеночной порции желчи, определением ее физических свойств и химического состава. Изучен липидный обмен крови с оценкой коэффициента атерогенности. **Результаты.** При УЗИ билиарной системы у 86% пациентов группы сравнения обнаружены признаки билиарного сладжа, у 37% пациентов группы наблюдения отмечено расширение общего желчного протока. Изучение химического состава печеночной желчи пациентов обеих групп выявило повышение холестерина, общих сиаловых кислот и общего белка, снижение желчных кислот, фосфолипидов, холато-холестеринового и фосфолипидно-холестеринового коэффициентов. При исследовании физических свойств установлено сгущение желчи и повышение ее вязкости. Оценка липидного спектра крови выявила то, что нарушения липидного обмена, имеющиеся у пациентов с ЖКБ, сохраняются и после холецистэктомии. **Заключение.** После холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни желчь по-прежнему секретруется склонной к камнеобразованию, о чем свидетельствуют измененные ее физико-химические показатели. Больные после холецистэктомии нуждаются в использовании профилактических мероприятий с целью предупреждения формирования литогенной желчи.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчный пузырь, холецистэктомия, литогенные свойства желчи, липидный обмен

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Максимова Т.Ю. ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 285-290. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-285-290

Abstract

The aim. To study the physico-chemical properties of hepatic bile and the state of lipid metabolism before and after cholecystectomy for cholelithiasis. **Material and methods.** 210 patients with stage I cholelithiasis (comparison group) and 90 patients who underwent cholecystectomy for stage II and III of the cholelithiasis (observation group) were examined. The groups were balanced by gender and age. In verification of the diagnosis, in addition to general clinical data, the results of ultrasound examination of the biliary system were used. A duodenal sounding was carried out followed by a macroscopic, microscopic examination of the hepatic portion of bile, determination of its physical properties and chemical composition. Lipid blood metabolism was studied with an estimate of the coefficient of atherogenicity. **Results.** With ultrasound of the biliary system, signs of biliary sludge were found in 86% of the comparison group patients, in 37% of the patients in the observation group there was an increase in the common bile duct. The study of the chemical composition of the hepatic bile of patients of both groups revealed an increase in cholesterol, total sialic acids and total protein, a decrease in bile acids, phospholipids, cholate-cholesterol and phospholipid-cholesterol coefficients. In the study of physical properties, a thickening of bile and an increase in its viscosity were established. Evaluation of the lipid spectrum of blood revealed that lipid metabolism disorders, which are present in patients with cholecystectomy, are preserved after cholecystectomy. **The conclusion.** After cholecystectomy for cholelithiasis,

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

bile is still secreted prone to stone formation, as evidenced by its altered physico-chemical parameters. Patients after cholecystectomy need to use preventive measures to prevent the formation of lithogenic bile.

Key words: *cholelithiasis, gall bladder, cholecystectomy, lithogenic properties of bile, lipid metabolism*

For citation: Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Maksimova T.Yu. STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF BILE AFTER CHOLECYSTECTOMY ON CHOLELITHIASIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 285-290. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-285-290

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-285-290

$VZ_{ж}$ — вязкость желчи, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЖП — желчный пузырь, КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОБ_ж — общий белок желчи, ПН_ж — поверхностное натяжение желчи, $pH_{ж}$ — кислотность желчи, СК_ж — общие сиаловые кислоты желчи, ТГ — триглицериды, УВ_ж — удельный вес желчи, ФЛ_ж — фосфолипиды желчи, ФЛХК_ж — фосфолипидно-холестериновый коэффициент, ХС_ж — холестерин желчи, ХС_{кр} — общий холестерин крови, ХХК_ж — холато-холестериновый коэффициент, ХЭ — холецистэктомия

Введение

По данным мировой статистики, заболеваемость холелитиазом удваивается каждое десятилетие [1, 2]. В России желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по праву считается одной из самых частых патологий, достигая распространенности от 5 до 40% в зависимости от региона проживания [3, 4]. Основным методом лечения ЖКБ был и остается хирургический — холецистэктомия (ХЭ), уступающая в общехирургической практике место лишь грыжесечению и аппендэктомии [5, 6, 7]. Считается, что выполненная по показаниям своевременная ХЭ, улучшая клиническую симптоматику, приводит к полному восстановлению трудоспособности и качества жизни пациентов [8]. Между тем, удаление желчного пузыря (ЖП) лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, поэтому в большинстве случаев не может считаться окончательным этапом лечения [9, 10, 11]. Высока вероятность развития постхолецистэктомического синдрома, проявлениями которого, в частности, являются холангиолитиаз и холедохолитиаз, развивающиеся у 30% пациентов и становящиеся наиболее частой причиной рецидива болей и повторных операций.

До сегодняшнего дня патогенетические механизмы литогенеза остаются недостаточно изученными, вероятной причиной рассматривается сохраняющаяся дисхолия желчи [6]. Развитие проблемы в этом аспекте позволило бы расширить профилактические возможности после проведения ХЭ.

Цель исследования

Изучить физико-химические свойства печеночной желчи и состояния липидного обмена до и после холецистэктомии по поводу ЖКБ.

Материал и методы

Обследовано 240 больных (группа сравнения) с I (докаменной) стадией ЖКБ (согласно классифика-

ции ЦНИИГ, 2001) [4] и 90 больных (группа наблюдения), перенесших холецистэктомию по поводу II и III (каменной) стадии ЖКБ. Группы были уравновешены по полу и возрасту. Средний возраст пациентов группы наблюдения составил 58 ± 6 лет, среди них было 37 мужчин и 53 женщины, давность холецистэктомии составила 3-8 лет. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 54 ± 8 лет, среди них было 84 мужчины и 126 женщин. Обследование больных осуществлялось при обязательном подписании ими информированного добровольного согласия согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия. Объем обследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы Л. Закса. Формирование групп больных проведено методом случайной и типологической выборки.

В верификации диагноза использованы анамнестические данные, результаты ультразвукового исследования (УЗИ) билиарной системы на аппарате S-ДН-500. Всем больным проводилось дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим исследованием печеночной порции желчи («С»), определением ее физических свойств (удельный вес — УВ_ж, поверхностное натяжение — ПН_ж, вязкость — $VZ_{ж}$, кислотность — $pH_{ж}$) и биохимического состава (суммарная концентрация желчных кислот — ЖК_ж, содержание холестерина — ХС_ж и фосфолипидов — ФЛ_ж [12, 13]). Проведено вычисление холатохолестеринового коэффициента (ХХК_ж) и фосфолипидно-холестеринового коэффициента (ФЛХК_ж), являющихся индексами литогенности желчи. Определение в желчи общих сиаловых кислот (СК_ж) проводилось с использованием сиалотеста [14], общего белка (ОБ_ж) — на анализаторе ФП 901(М) фирмы «Labsystems» (Finland).

Оценка липидного обмена проводилась по содержанию в плазме крови общего холестерина (ХС_{кр}), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), тригли-

церидов (ТГ). Уровень ОХ, ЛПВП, ТГ определяли на анализаторе FP-901(М) фирмы «Labsystems» (Finland). ЛПОНП, ЛПНП рассчитывали по формуле: ЛПОНП=ТГ/2, ЛПНП=ОХ-(ЛПОНП+ЛПВП). В соответствии с полученными данными определяли коэффициент атерогенности (КА) по формуле $КА=ОХ-ЛПВП/ЛПВП$.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере AMD Sempron mobile x86 с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel версия XP для MS Windows XP Professional с использованием библиотеки статистических функций Biostat. Математический аппарат включал традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$). В ряде случаев использовали правило исключения «выскакивающих» значений. Достоверность данных оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона-Вилкок при нормальном распределении выборки. Разница считается достоверной при $p < 0,05$.

Вычисляли коэффициент корреляции Пирсона по формуле

$$r = \frac{\Sigma(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\Sigma(x - \bar{x})^2 \Sigma(y - \bar{y})^2}}$$

где r — коэффициент корреляции;

x, y — переменные;

\bar{x}, \bar{y} — средние значения переменных.

Корреляция считается достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При УЗИ билиарной системы у 86% пациентов группы сравнения в желчном пузыре (ЖП) обнаружены признаки билиарного сладжа (микролитиаз, эхонеоднородная желчь со сгустками). У пациентов группы наблюдения (с удаленным ЖП) в 37% отмечено расширение общего желчного протока (до 10-12 мм). Макроскопически печеночная порция желчи всех обследованных пациентов была не текучая, неоднородная, с хлопьями, при исследовании микроскопических свойств в ней найдены кристаллы холестерина, микролиты. Результаты исследования химического состава желчи порции «С» приведены в таблице 1. Судя по данным таблицы, содержание ХС_ж было значительно повышено, а содержание ЖК_ж и ФЛ_ж, стабилизирующих желчь, препятствующих осаждению кристаллов холестерина — уменьшено. Литогенность желчи подтверждается резко сниженными ХХК_ж и ФЛХК_ж. Уровень СК_ж, являющийся показателем воспаления слизистой оболочки желчевыводящих путей, был повышен. Воспаление приводит к замедленному всасыванию белков, ускоряющих процессы нуклеации холестерина [15], доказательством чего является обязательное присутствие данных белков в центре холестериновых камней [16, 4]. Возможна также роль белка как цементирующего фактора при образовании желчных камней [17].

При исследовании физических свойств желчи в обеих группах больных установлено повышение УВ_ж, ВЗ_ж и ПН_ж, снижение рН_ж (табл. 2). Сгущение желчи и повышение ее вязкости снижает раствори-

Таблица 1. Результаты химического исследования печеночной желчи

Table 1. The results of a chemical study of hepatic bile

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n=50)	Группа наблюдения/ Observation group (n=90)	Группа сравнения/ Comparison group (n=210)	p_1	p_2	p_{12}
ХС _ж , ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	3,65±0,06	13,74±0,46	16,38±0,54	$5,0 \times 10^{-27}$	$1,3 \times 10^{-22}$	0,07
ЖК _ж , ммоль/л/ Bile acids, mmol/l	20,76±0,20	13,84±0,52	15,44±0,59	$4,9 \times 10^{-15}$	$3,1 \times 10^{-15}$	0,40
ФЛ _ж , ммоль/л/ Phospholipids, mmol/l	0,39±0,00	0,19±0,01	0,21±0,02	$9,9 \times 10^{-27}$	$1,0 \times 10^{-21}$	0,69
ХХК _ж , ед/ Cholate-cholesterol ratio, UOM	6,14±0,10	1,06±0,05	1,14±0,05	$6,5 \times 10^{-28}$	$1,3 \times 10^{-22}$	0,99
ФЛХК _ж , ед/ Phospholipid-cholesterol ratio, UOM	0,11±0,002	0,02±0,002	0,02±0,002	$8,4 \times 10^{-34}$	$9,0 \times 10^{-25}$	0,06
ОБ _ж , г/л/ Total protein, g/l	3,50±0,03	12,71±0,29	14,51±0,28	$4,2 \times 10^{-28}$	$1,3 \times 10^{-22}$	0,4
СК _ж , ммоль/л/ Sialic acids, mmol/l	1,85±0,09	3,92±0,11	4,24±0,08	$3,6 \times 10^{-25}$	$7,7 \times 10^{-19}$	0,06

Примечание/Note: n — число наблюдений/the number of observations; p_1 — достоверность различий группы сравнения по отношению к контрольной/reliability of differences in the comparison group relative to the control group; p_2 — достоверность различий группы наблюдения по отношению к контрольной/reliability of differences in the observation group relative to the control group; p_{12} — достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения/the reliability of the differences between the observation group and the comparison group

Таблица 2. Результаты исследования физических свойств желчи порции «С»
Table 2. The results of the study of the physical properties of the bile portion «С»

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n=50)	Группа наблюдения/ Observation group (n=90)	Группа сравнения/ Comparison group (n=210)	P_1	P_2	P_{12}
$УВ_{ж}$, ед/ Specific gravity, UOM	1010,22±0,18	1031,71±0,92	1029,52±0,58	$5,8 \times 10^{-27}$	$1,4 \times 10^{-22}$	0,06
$ВЗ_{ж}$, ед/ Viscosity, UOM	2,52±0,02	6,64±0,40	6,82±0,15	$5,1 \times 10^{-28}$	$1,3 \times 10^{-22}$	0,06
$ПН_{ж}$, мкН/м/ Surface tension, mkN/m	22,05±0,14	40,15±0,66	41,84±0,54	$2,6 \times 10^{-27}$	$1,3 \times 10^{-22}$	0,07
$\rho H_{ж}$, ед/ Acidity, UOM	7,62±0,06	10,96±0,21	10,33±0,17	$4,3 \times 10^{-14}$	$7,4 \times 10^{-21}$	0,22

Примечание/Note: n — число наблюдений/the number of observations; p_1 — достоверность различий группы сравнения по отношению к контрольной/reliability of differences in the comparison group relative to the control group; p_2 — достоверность различий группы наблюдения по отношению к контрольной/reliability of differences in the observation group relative to the control group; p_{12} — достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения/the reliability of the differences between the observation group and the comparison group

Таблица 3. Корреляция между индексами литогенности и физико-химическими показателями печеночной желчи при ЖКБ

Table 3. Correlation between lithogenicity indices and physico-chemical parameters of hepatic bile in cholelithiasis

Показатель/ Parameter	$УВ_{ж}$ / Specific gravity	$ВЗ_{ж}$ / Viscosity	$ПН_{ж}$ / Surface tension	$ОБ_{ж}$ / Total protein	$СК_{ж}$ / Sialic acids
$ХХК_{ж}$ / Cholate-cholesterol ratio	$r = -0,36$	$r = -0,26$	$r = -0,43$	$r = -0,44$	$r = -0,31$
ρ	0,08	$9,70 \times 10^{-17}$	$1,23 \times 10^{-44}$	$1,84 \times 10^{-47}$	0,08
$ФЛХК_{ж}$ / Phospholipid-cholesterol ratio	$r = -0,33$	$r = -0,31$	$r = -0,41$	$r = -0,48$	$r = -0,35$
ρ	0,03	0,001	0,0001	0,0004	0,0001

Примечание/Note: r — корреляция/correlation; ρ — достоверность корреляции/reliability of correlation

мость в ней различных компонентов, в частности обеспечивает осаждение кристаллов холестерина [18, 19, 20, 21].

Отсутствие достоверной разницы между показателями физико-химического состояния желчи у пациентов групп наблюдения и сравнения свидетельствует в пользу того, что после проведения ХЭ состав печеночной желчи существенно не изменяется, желчь по-прежнему остается склонной к камнеобразованию. Методом корреляционного анализа (табл. 3), проведенного в обеих группах больных, установлена отрицательная связь между удельным весом, вязкостью, поверхностным натяжением, уровнем общего белка, уровнем сиаловых кислот и индексами литогенности; между кислотностью желчи и индексами литогенности корреляция была положительная. Причем результаты корреляционных исследований в группах сравнения и наблюдения были однонаправленными. Следовательно, склонность желчи к камнеобразованию усиливается при сгущении желчи (повышении ее $УВ_{ж}$, $ВЗ_{ж}$, $ПН_{ж}$), при прогрессировании воспалительного процесса в желчных путях (при повышении уровня $СК_{ж}$ и $ОБ_{ж}$).

Учитывая высокую долю холестерина в составе желчных камней, согласно современной теории патогенеза ЖКБ, немаловажное место среди причин желч-

ного камнеобразования занимают нарушения липидного обмена. Как показано в таблице 4, в обеих группах пациентов выявлены однотипные изменения липидного спектра крови в сторону уменьшения ЛПВП и увеличения ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, соответственно, наблюдается значительное увеличение КА. Отсутствие достоверной разницы между показателями у пациентов группы наблюдения и группы сравнения свидетельствует в пользу того, что нарушения липидного обмена, имеющиеся у пациентов с ЖКБ, сохраняются и после ХЭ.

Как показывают данные табл. 5, нарушение липидного обмена в процессах формирования литогенной желчи существенно. Так, склонность желчи к камнеобразованию увеличивается при снижении в крови неатерогенных фракций холестерина (ЛПВП) и при повышении атерогенных фракций холестерина (ЛПНП и ТГ). Следовательно, чем выше КА крови, тем больше литогенность желчи.

Заключение

Резюмируя полученные данные можно отметить, что после ХЭ по поводу ЖКБ желчь по-прежнему секретируется склонной к камнеобразованию, о чем

Таблица 4. Показатели липидного обмена крови
Table 4. Indicators of lipid blood metabolism

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n=50)	Группа наблюдения/ Observation group (n=90)	Группа сравнения/ Comparison group (n=210)	ρ_1	ρ_2	ρ_{12}
ХС _{кр} , ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	5,22±0,07	5,75±0,15	5,75±0,18	0,03	0,36	0,41
ЛПОНП, ммоль/л/ Very low-density lipoproteins, mmol/l	0,40±0,00	0,90±0,05	0,76±0,02	1,1×10 ⁻¹⁸	1,2×10 ⁻¹⁷	0,003
ЛПНП, ммоль/л/ Low-density lipoproteins, mmol/l	3,34±0,07	3,97±0,14	4,05±0,18	0,001	0,02	0,23
ЛПВН, ммоль/л/ High-density lipoproteins, mmol/l	1,38±0,01	0,85±0,02	0,92±0,01	3,5×10 ⁻²²	1,1×10 ⁻²⁷	0,3
ТГ, г/л/ Triglycerides, g/l	0,83±0,02	1,97±0,10	1,91±0,18	3,3×10 ⁻¹⁹	2,4×10 ⁻¹⁹	0,07
КА, ед/ The coefficient of atherogenicity, UOM	2,62±0,04	5,77±0,21	5,32±0,19	7,8×10 ⁻²¹	1,8×10 ⁻²²	0,07

Примечание/Note: n — число наблюдений/the number of observations; ρ_1 — достоверность различий группы сравнения по отношению к контрольной/reliability of differences in the comparison group relative to the control group; ρ_2 — достоверность различий группы наблюдения по отношению к контрольной/reliability of differences in the observation group relative to the control group; ρ_{12} — достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения/the reliability of the differences between the observation group and the comparison group

Таблица 5. Корреляция между показателями липидного обмена и индексами литогенности желчи
Table 5. Correlation between lipid metabolism indices and bile lithogenicity indices

	ЛПВП/ High-density lipoproteins	ЛПНП / Low-density lipoproteins	ТГ/ Triglycerides	КА/ The coefficient of atherogenicity
ХХК _ж / Cholate-cholesterol ratio	$r = 0,39$	$r = -0,07$	$r = -0,34$	$r = -0,32$
ρ	2,22×10 ⁻¹⁶	0,02	0,0004	2,22×10 ⁻¹⁵
ФЛХК _ж / Phospholipid-cholesterol ratio	$r = 0,41$	$r = -0,14$	$r = -0,31$	$r = -0,39$
ρ	0,0005	0,08	0,08	0,008

Примечание/ Note: r — корреляция correlation; ρ — достоверность корреляции/reliability of correlation

свидетельствуют измененные ее физико-химические показатели, сохраняются нарушения липидного обмена. Поскольку нет «резервуара для хранения желчи», каковым является желчный пузырь, то возникает опасность формирования конкрементов в желчных протоках.

Из полученных нами данных следует, что больные после холецистэктомии нуждаются в использовании профилактических мероприятий с целью предупреждения формирования литогенной желчи.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

1. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск: Типография УДГУ. 2014; 132 с.

Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu. Gallstone disease (epidemiology, early diagnosis, clinical examination). Izhevsk: Printing house of UdSU. 2014; 132 p. [In Russian].

2. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. Терапевтический архив. 2015; 2: 54-58. DOI: 10.17116/terarkh201587254-58
Vakhrushev Ya.M., Gorbunov A.Yu., Tronina D.V., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease as a possible manifestation of the systemic pathology of the digestive system. Therapeutic archive. 2015; 2: 54-58 [In Russian]. DOI: 10.17116/terarkh201587254-58
3. Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 64-68.
Grigoryeva I.N., Malyutina S.K., Voevoda M.I. The role of hyperlipidemia in cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2010; 4: 64-68 [In Russian].
4. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011; 880 с.
Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. A guide for doctors. Moscow: MIA. 2011; 880 p. [In Russian].

5. Селезнева Э.Я., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни. Российский медицинский журнал. 2015; 23 (13):730-737.
Selezneva E.Ya., Bystrovskaya E.V., Orlova Yu.N. et al. Algorithm of diagnosis and treatment of cholelithiasis. Russian medical journal. 2015; 23 (13): 730-737 [In Russian].
6. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012; 2: 83-87.
Bystrovskaya E.V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of the problem. Medical advice. 2012; 2: 83-87 [In Russian].
7. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю. Сравнительная оценка различных способов консервативной терапии больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 6: 7-10.
Vakhrushev Ya.M., Gorbunov A.Yu. Comparative evaluation of various methods of conservative therapy in patients with early stage of cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 6: 7-10 [In Russian].
8. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. 2008; 18 (2): 330-334 [In Russian].
9. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Летальные исходы от патологии органов пищеварения в ЛПУ Удмуртской Республики: анализ за 2005-2010 годы. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2012; 1: 33-36.
Shklyayev A.E., Malakhova I.G. Lethal outcomes from the pathology of the digestive system in the LPU of the Udmurt Republic: analysis for 2005-2010. Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2012; 1: 33-36 [In Russian].
10. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Совершенствование организации и проведения диспансеризации пациентов с желчнокаменной болезнью. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013; 4: 42-46.
Khokhlacheva NA, Suchkova EV, Vakhrushev Ya.M. Improvement of the organization and conduct of clinical examination of patients with cholelithiasis. Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2013; 4: 42-46 [In Russian].
11. Лукашевич А.П., Сучкова Е.В., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Практическая медицина. 2015; 7(92): 115-119.
Lukashevich A.P., Suchkova E.V., Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu. Predicting the development of cholelithiasis in patients with pathology of the hepatobiliary system. Practical medicine. 2015; 7 (92): 115-119 [In Russian].
12. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лабораторное дело. 1978; 3: 149-153.
Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.L., Kasatkina M.G. et al. The determination of the content of bile acids and cholesterol in bile. Laboratory work. 1978; 3: 149-153 [In Russian].
13. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю. и др. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогапатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 2: 105-111.
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Gorbunov A.Yu. et al. Intestinal mechanisms in the violation of enterohepatic circulation of fatty acids in cholelithiasis. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017; 2: 105-111 [In Russian].
14. Скорняков В.И., Саяпин А.В., Кожемякин Л.А. Метод определения сиаловых кислот. Лабораторное дело. 1989; 2: 32-34.
Skornyakov V.I., Sayapin A.V., Kozhemyakin L.A. Method for the determination of sialic acids. Laboratory affair. 1989; 2: 32-34 [In Russian].
15. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В. и др. Влияние холецистэктомии на течение желчнокаменной болезни. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2016; 2: 39-43.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V. et al. Effect of cholecystectomy on the course of cholelithiasis. Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2016; 2: 39-43 [In Russian].
16. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Архивъ внутренней медицины. 2016; 3(29): 30-35.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, features of the clinical course, prevention. Archive of internal medicine. 2016; 3 (29): 30-35 [In Russian].
17. Иванченкова Р.А., Егоров А.В., Леонович А.Е. и др. Инновации в диагностике и лечении желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 66-73.
Ivanchenkova R.A., Egorov A.V., Leonovich A.E. et al. Innovations in the diagnosis and treatment of cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2012; 4: 66-73 [In Russian].
18. БузOVERЯ М.Э., Щербак Ю.П., Шишпор И.В. и др. Микроструктурный анализ биологических жидкостей. Журнал технической физики. 2012; 82 (7): 123-128 [In Russian].
Buzoverya M.E., Shcherbak Yu.P., Shishpor I.V. et al. Microstructural analysis of biological fluids. Journal of Technical Physics. 2012; 82 (7): 123-128 [In Russian].
19. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Пенкина И.А. Влияние холецистэктомии на течение желчнокаменной болезни. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2016; 2: 39-43.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V., Penkina I.A. Effect of cholecystectomy on the course of cholelithiasis. Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2016; 2: 39-43 [In Russian].
20. Неронов Б.А., Максимов Б.А., Чернышев А.Л. и др. Нарушение внешнесекреторной функции печени у больных, перенесших холецистэктомию. Дневник казанской медицинской школы. 2013; 2 (2): 23-27.
Neronov B.A., Maksimov B.A., Chernyshev A.L. et al. Violation of the exocrine function of the liver in patients who underwent cholecystectomy. Diary of the Kazan Medical School. 2013; 2 (2): 23-27 [In Russian].
21. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Кукош М.В. Желчнокаменная болезнь: возможности дифференцированного подхода к лечению и нерешенные вопросы. Медицинский альманах. 2011; 2: 78-82.
Firsova VG., Parshikov VV, Kukosh MV Gallstone disease: the possibilities of a differentiated approach to treatment and unresolved issues. Medical almanac. 2011; 2: 78-82 [In Russian].



Статья получена/Article received 26.04.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
05.06.2018 г.

Е.С. Кылбанова¹, Э.В. Гурьева*^{1,2}, А.В. Павлова^{1,2}¹ — ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия² — ГБУ РСЯ «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ЯКУТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ПОЗИТИВНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

E.S. Kylbanova¹, E.V. Guryeva*^{1,2}, A.V. Pavlova^{1,2}¹ — «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov», Yakutsk, Russia² — «Republican Hospital № 2 — Center for Emergency Medical Care», Yakutsk, Russia

FREQUENCY OF OCCURRENCE OF RISK FACTORS AND ADHERENCE TO DRUG THERAPY IN YAKUTS WHO UNDERWENT Q-POSITIVE MYOCARDIAL INFARCTION

Резюме

Целью статьи являлось изучение в течение 12 месяцев приверженности к медикаментозной терапии и частоты встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов якутской национальности, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда. **Материалы и методы.** В анализ включены 113 пациентов из г. Якутска (средний возраст которых 59 [51;64] лет) с Q-позитивным острым инфарктом миокарда. **Результаты.** Большинство пациентов якутской национальности, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда, имеет высокую частоту встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Среди обследованных нами через 6 месяцев пациентов получена низкая приверженность к приему назначенных препаратов: клопидогрел/тикагрелол (снижение на 9,9%), ингибиторы АПФ/сартаны (на 18%), β-адреноблокаторы (на 24,6%), статины (на 46,7%). На 12-ый месяц после повторной консультации было отмечено повышение приверженности к приему статинов на 33,3% и β-адреноблокаторов на 17,8%. Артериальная гипертензия является хорошо контролируемым фактором риска, у большинства пациентов наблюдается эффективное снижение высоких показателей артериального давления с первых месяцев. Средние показатели ОХС, ХСЛНП и частота ГХС, ГХСЛНП на 12-ый месяц после перенесенного инфаркта миокарда снизились, но не достигнуты целевые значения в связи с низкой приверженностью к приему статинов. **Заключение.** В связи с низкой приверженностью к медикаментозной терапии и недостаточной коррекцией факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда, отмечены повторные госпитализации по поводу повторного острого коронарного синдрома, декомпенсации хронической сердечной недостаточности и летальные случаи/исходы, независимо от этнической принадлежности, что требует усиления мер по диспансеризации на уровне первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: вторичная профилактика, комплаентность, инфаркт миокарда

Для цитирования: Кылбанов Е.С., Гурьева Э.В., Павлова А.В. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ЯКУТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ПОЗИТИВНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 291-299. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-291-299

Abstract

The **aim** of the article was to study for 12 months the adherence to drug therapy and the incidence of cardiovascular risk factors in Yakutia patients who underwent Q-positive myocardial infarction. **Materials and methods.** The analysis included 113 patients from Yakutsk with Q-positive acute myocardial infarction, the average age is 59 [51;64] years old. **Results.** The following conclusions are obtained: The majority of patients of Yakut nationality who underwent Q-positive myocardial infarction have a high incidence of cardiovascular risk factors. Among the examined patients of this category after 6 months was received a low adherence to prescription drugs: clopidogrel /ticagrelor (by 9.9%), ACE inhibitors / sartans (by 18%), β-adrenoblockers (by 24.6%), statins (by 46.7%). For the 12th month after a second consultation, there was an increased adherence to taking the statins by 33.3% and beta-blockers by 17.8%. AH is a well-controlled risk factor, in most patients there is an effective reduction in high blood pressure

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

values from the first months. The mean of total cholesterol, cholesterol — LDL and the frequency of hypercholesterinemia, hypercholesterinemia LDL for 12 months after a recent MI is decreased, but the target values were not achieved due to low adherence to taking statins. **Conclusion.** Due to the low adherence to drug therapy and the insufficient correction of risk factors for CVD after MI there was noted repeated hospitalizations for repeated ACS, decompensation of CHF, and fatal cases/outcomes, regardless of ethnicity, which requires intensification of the measures for dispenserization, at the primary level health.

Key words: secondary prevention, compliance, myocardial infarction

For citation: Kylbanov E.S., Guryeva E.V., Pavlova A.V. FREQUENCY OF OCCURRENCE OF RISK FACTORS AND ADHERENCE TO DRUG THERAPY IN YAKUTS WHO UNDERWENT Q-POSITIVE MYOCARDIAL INFARCTION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 291-299. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-291-299

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-291-299

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, БАР — блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ГХС — гиперхолестеринемия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНК с ГРИТ — отделение неотложной кардиологии с группой интенсивной терапии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, РБ № 2 — ЦЭМП — центр экстренной медицинской помощи Республиканской больницы № 2, РСЦ — региональный сосудистый центр, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболизисная терапия, ЧКВ — чрескожное вмешательство

Введение

Несмотря на значительный прогресс современной медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются наиболее актуальной медико-социальной проблемой, влияющей на все ведущие медико-демографические показатели (заболеваемость, смертность, инвалидность, продолжительность жизни населения и т. д.). В структуре ССЗ основную угрозу общественному здоровью представляет ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее острые формы, прежде всего, инфаркт миокарда (ИМ). В экономически развитых странах за последние 30 лет наблюдается устойчивое снижение смертности от ССЗ [6, 13]. В России с 2012 г. показатели заболеваемости и смертности, в т.ч. и от ССЗ, остаются высокими, но с тенденцией к снижению. В Республике Саха (Якутия) в последние годы отмечается снижение данного показателя на 13,8%: с 443,1 до 367,5 случаев на 100 000 населения.

По данным Всероссийской переписи населения 2010 г., в Республике Саха (Якутия) доля коренного населения составила 53,9% (якуты, эвенки, эвены и т.д.). В настоящее время процессы индустриализации и урбанизации, изменения образа жизни и питания, приводят к сбою эволюционно сложившихся механизмов адаптации к экстремальным условиям проживания и ведут к развитию патологических состояний среди коренного населения. Об этом свидетельствует низкая продолжительность жизни, высокие показатели заболеваемости и смертности от ССЗ среди населения северных регионов [1, 5, 10]. Одной из причин высоких показателей смертности от ССЗ, в том числе от повторного ИМ, в нашей республике может быть недостаточная профилактическая активность, направленная на предупреждение развития и прогрессирования заболевания, которая должна строиться на научной концепции устранения факторов риска и приема лекарств [12]. Отказ от приема препаратов у пациентов с низкой приверженностью вызывает утяжеление течения забо-

левания и развитие его осложнений [13]. Среди коренного населения Якутии исследования по оценке приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией ранее не проводились.

В связи с вышесказанным, **целью** нашего исследования явилось изучение в течение 12 месяцев приверженности к медикаментозной терапии и частоты встречаемости факторов риска ССЗ у пациентов якутской национальности, перенесших Q-положительный инфаркт миокарда.

Материалы и методы

Набор клинического материала проводился в отделении неотложной кардиологии с группой интенсивной терапии (ОНК с ГРИТ) Регионального сосудистого центра (РСЦ) Республиканской больницы № 2 — центра экстренной медицинской помощи (РБ № 2 — ЦЭМП). Общее количество пациентов с Q-положительным ИМ в возрасте 30-74 лет, госпитализированных в отделение с января 2013 г. по июль 2014 г., соответствующих критериям включения и исключения в данном исследовании составило 171 человек, из них 58 человека отказались от участия в данном исследовании. В связи с этим в анализ включены 113 пациентов из г. Якутска с Q-положительным острым ИМ. Средний возраст обследованных составил 59 [51;64] лет. Все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. Из 113 пациентов чрескожное вмешательство (ЧКВ) проведено у 99 (87,6%) человек. Не проведено ЧКВ у 14 пациентов по причинам: абсолютные противопоказания — у 1 чел. (аллергия на йод), письменный отказ от ЧКВ — 6 чел., технические неполадки с ангиографической установкой на момент госпитализации — 7 чел. Догоспитальная тромболизисная терапия (ТЛТ) проведена у 15 чел. (15,3%).

Критерии включения пациентов в исследование:

- диагноз ОИМ, выставленный согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2012 г.) на основании совокупности следующих признаков: достоверного повышения уровня кардиоспецифических ферментов в крови; клинических данных; результатов электрокардиографии; наличия зон асинергии по результатам эхокардиографии [9];
- возрастной диапазон: от 30 до 74 лет;
- согласие на данное исследование.

Критерии исключения пациентов из исследования: перенесенное в течение последних 12 месяцев острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); коматозное состояние пациента; сопутствующая патология (злокачественная опухоль с метастазами); иногородние пациенты; отказ от исследования.

Критерием деления пациентов на группы послужила этническая принадлежность. В I группу включены представители коренного населения (якуты) — 47 пациентов, средний возраст которых составил 55,1 [48;62] лет. Во II группу (группу сравнения) включены 66 пациентов европеоидной принадлежности (в основном русские). Средний возраст — 59,2 [53;65] года.

В стационаре пациентам с ОИМ в соответствии со стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом проводили лечение: нитраты, не фракционированный и низкомолекулярный гепарины (под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)), препараты, блокирующие β -адренергические рецепторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция и статины. Чрескожные коронарные вмешательства проводились непосредственно после выполнения диагностической СКАГ. При суждении о частоте нарушений липидного профиля пользовались рекомендациями Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО) 2012 года. В связи с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у обследованных нами пациентов, к дислипидемии относили значения ОХС $\geq 4,0$ ммоль/л, ХС ЛНП — $\geq 1,8$ ммоль/л, ХС ЛВП — $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л [3].

По рекомендациям Комитета экспертов ВНОК (2011 г.), основным признаком центрального ожирения (абдоминального ожирения) считали окружность талии (ОТ) > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин [2].

Индекс массы тела (ИМТ) оценивали на основании вычисления индекса Кетле II, рассчитанного по формуле: вес (кг)/рост (m^2). За нормальную массу тела принимали значения ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/ m^2 ; за избыточную массу тела (предожирение) — от 25–29,9 кг/ m^2 ; ≥ 30 кг/ m^2 — ожирение [4]. За артериальную гипертензию считали значения АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или постоянный прием пациентом антигипертензивных препаратов (ВНОК, 2010).

Регулярным курильщиком считали обследуемого, выкуривающего по крайней мере, одну сигарету в день в течение последних 12 мес.

За нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) принимали значения глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах от $\geq 7,8$ до $\leq 11,1$ ммоль/л, диагноз сахарного диабета (СД) устанавливали при показателях: глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л, натощак $\geq 7,0$ ммоль/л [8].

При выписке из стационара всем пациентам даны подробные рекомендации о необходимости проведения профилактических мероприятий, изменения образа жизни, а также приема всех рекомендованных лекарственных препаратов: ацетилсалициловая кислота, клопидогрель/тикагрелор, статины, β -адренблокаторы, ингибиторы РААС/сартаны, нитраты, диуретики.

Контроль общего состояния и исходов проводился через 6 и 12 месяцев. При повторном осмотре после выписки пациентам проводились следующие методы исследования: ЭКГ, ЭХОКГ, контроль анализов липидного профиля, АЛТ, АСТ, КФК, сахара крови, мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS 19. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Так как распределение количественных признаков не подчинялось законам нормальности меры центральных тенденций, рассеяния представлены в виде медианы и интерквартильных размахов в формате Me (Q25; Q75). Для достоверности различий между группами использовались непараметрические методы: для 2-х независимых групп — Манна-Уитни, таблица сопряженности, Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми принимали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно литературным данным в Российской Федерации ежегодно ИМ развивается у 0,2–0,6% мужчин в возрасте 40–59 лет; у мужчин старшей возрастной группы (60–64 лет) заболеваемость ИМ возрастает до 1,7% [6, 14]. Женщины в молодом и среднем возрасте заболевают примерно в 2,5–5 раз реже мужчин, что связано с более поздним развитием у них атеросклероза. После наступления менопаузы гендерная разница в заболеваемости существенно нивелируется [9], что связано со снижением у женщин защитной роли эстрогенов [11, 12] (таб. 1).

В нашем исследовании в обеих этнических группах большинство пациентов составили лица мужского пола (68,1%). В клинической характеристике пациентов, перенесших Q-позитивный ИМ, из перенесенных заболеваний у пациентов I группы постинфарктный кардиосклероз в анамнезе встречался у 25,5%, во II-ой группе — 34,8%. Стенокардия напряжения выявлена до поступления в стационар у каждого второго пациента обеих групп: 53,2% в I группе, у II группы — 53% (табл. 1).

Важность вторичной профилактики была доказана во многих исследованиях, показавших, что лечебные мероприятия после ОКС спасают столько же жизней, сколько лечение в острый период заболевания. Мероприятия по вторичной профилактике включают немедикаментозные и медикаментозные воздействия: модификация образа жизни (отказ от курения; нормализация массы тела и показателей артериального давления, липидного обмена), контроль факторов риска и применение лекарственных средств: статинов, антиагрегантов, β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонистов минералкортикоидных рецепторов [6, 13].

На момент госпитализации у обследованных нами пациентов с Q-позитивным ИМ, выявлена высокая частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от этнической принадлежности. Отягощенную наследственность по ИБС имел почти каждый 3-й пациент якутской

национальности — 36,2%. Курение выявлено у более чем половины — 57,4%.

По данным ранее проведенного исследования среди коренного населения Якутии по наличию артериальной гипертензии и ожирения установлено, что 40% сельского населения имеют АГ и 52% абдоминальное ожирение. Уровень артериального давления положительно коррелирует с индексом массы тела и окружностью талии [10]. В нашем исследовании 82,7% якутов имеют АГ, 76,6% — абдоминальное ожирение и ожирение по ИМТ — 76,6%, каждый третий пациент из первой группы имел нарушение углеводного обмена [10].

Анализ нарушений липидного обмена у якутов показал очень высокие цифры дислипидемии, однако многих исследований у коренного населения Севера липидный профиль в целом расценивается как благоприятный: высокое содержание ХС ЛВП, низкие значения ТГ и индекса атерогенности. Высокие показатели ОХС среди якутов бывают обусловлены повышенной концентрацией ХС ЛВП в крови [1, 4, 10]. Среди пациентов с Q-позитивным ИМ гиперхолестеринемия (ГХС) встречается у 87,2%, ГХС ЛНП у 93,6% пациентов и при этом гипо-ХС ЛВП имеется почти у каждого четвертого пациента — 25,5%. Гипертриглицеридемия при поступлении в стационар отмечена у 29,8% пациентов. Частота ДМП у пациентов коренного населения не отличалась от аналогичных показателей у пациентов европеоидов.

Таким образом, большинство пациентов, перенесших Q-позитивный ИМ, нуждаются в комплексном лечении 3-х и более факторов риска ИБС.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда, при поступлении в стационар

Table 1. Clinical characteristics of patients, who underwent Q-positive myocardial infarction, upon admission to hospital

Показатель/Parameter	I группа/I group, n=47		II группа/II group, n=66		P
	N	%	N	%	
Мужской пол/Men	32	68,1	45	68,2	NS
Постинфарктный кардиосклероз (в анамнезе)/ Postinfarction cardiosclerosis	12	25,5	23	34,8	NS
ИБС. Стенокардия (в анамнезе)/IHD (in past history)	25	53,2	35	53	NS
ИБС в семье/IHD in idiotypic	17	36,2	26	39,4	NS
Гипертоническая болезнь/Hypertensive disease	41	87,2	61	92,4	NS
ГХС/Hypercholesterolemia	41	87,2	54	81,8	NS
ГХС ЛНП/Hypercholesterolemia LDL	44	93,6	61	92,4	NS
Гипо-ХСЛВП/Hypocholesterolemia HDL	12	25,5	26	39,4	NS
Гипертриглицеридемия/Hypertriglyceridemia	14	29,8	29	43,9	NS
Курение/Smoking	27	57,4	44	66,7	NS
Нарушение углеводного обмена (СД, НТГ)/ Diabetes mellitus or impaired glucose tolerance	17	36,2	20	30,3	NS
ИМТ ≥ 30 кг/м ² /BMI ≥ 30 kg/m ²	14	29,8	29	43,9	NS
Абдоминальное ожирение/Abdominal obesity	36	76,6	53	80,3	NS

Примечание: ГХС — гиперхолестеринемия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Гипо-ХСЛВП — гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности, СД — сахарный диабет, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ — индекс массы тела, n — общее количество пациентов

Note: IHD — Ischemic heart disease, LDL — low density lipoproteins, HDL — high density lipoproteins, BMI — body mass index, n — total number of patients

После выписки из стационара при контрольном осмотре через 6 месяцев число больных, продолжающих принимать назначенные препараты, существенно снизилось. В той или иной степени, снижение частоты приема препаратов относилось ко всем основным группам лекарственных средств (табл. 2). Значимыми явились снижения приема бета-адреноблокаторов на 25%, ингибиторов АПФ на 25% и клопидогреля/тикагрелолола на 19%. В первой группе наибольшая потеря зарегистрирована в отношении статинов — практически каждый второй в данной группе пациентов якутской этнической группы прекратил их принимать. При сравнении аналогичных данных со II-ой группой различий не получено (табл. 2).

Через 12 месяцев число пациентов, принимающих рекомендованные препараты, несколько увеличилось в отношении клопидогреля/тикагрелолола, бета-адреноблокаторов и статинов. Мы считаем, что положительная динамика по приему препаратов, возможно, произошла за счет проведения повторной консультации, беседы и повторного назначения препаратов на 6-м месяце. Но вместе с тем, по сравнению с назначенной терапией при выписке из стационара и через 12 месяцев, низкая приверженность к терапии сохраняется. Снижение частоты приема относилось также к препаратам всех

основных групп: клопидогреля/тикагрелолола — на 11%, бета-адреноблокаторов — на 7%, ИАПФ — на 27%, статинов — на 14% среди пациентов I группы (табл. 2).

Согласно литературным данным у пациентов после перенесенного Q-позитивного ИМ в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию, прогрессирует сердечная недостаточность.

В нашем исследовании у проанализированных пациентов, перенесших ИМ, также нарастали признаки сердечной недостаточности в связи с чем к лечению на амбулаторном этапе были добавлены диуретики. Так, за 12 месяцев произошло увеличение приема диуретиков в I группе до 48,9% (табл. 2). Ввиду ухудшения клинического течения ИБС — нарастания функционального класса стенокардии напряжения — увеличился прием препаратов из группы нитратов. Во II группе пациентов получены аналогичные данные.

В динамике через 6 и 12 месяцев после перенесенного Q-позитивного ИМ частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний сохраняются на высоких показателях, несмотря на рекомендации по модификации факторов риска (табл. 3). Через 6 месяцев после выписки доля лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в обеих группах осталась высокой: у якутов — 26,7%, у европеоидов

Таблица 2. Частота приема лекарственных средств на момент выписки, в течение 6 и 12 месяцев после перенесенного Q-позитивного инфаркта миокарда

Table 2. The frequency of taking medicines at the time of discharge and for 6, 12 months after a Q-positive myocardial infarction

Препараты/ Prescribed drugs	Рекомендовано при выписке из стационара (1)/ Data on admission to hospital		P	Принимал через 6 месяцев (2)/ Group data after 6 months		p	Принимал через 12 месяцев (3)/ Group data after 12 months		P	P1-2		P1-3		P 2-3	
	I гр. n=47 (%)	II гр. n=66 (%)		I гр. n=45 (%)	II гр. n=64 (%)		I гр. n=45 (%)	II гр. n=64 (%)		I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
Аспирин/Aspirin	47 (100)	66 (100)	*	45 (100)	64 (100)	*	45 (100)	64 (100)	*	*	*	*	*	*	*
Клопидогрел/ тикагрелол Clopidogrel/ ticagrelol	47 (100)	66 (100)	*	41 (91,4)	50 (80,6)	NS	40 (88,9)	50 (80,6)	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	NS	NS
β-адреноблокатор/ β-adrenoblocker	46 (97,9)	66 (100)	NS	33 (73,3)	47 (75,8)	NS	41 (91,4)	54 (87,4)	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ИАПФ/сартаны ACE inhibitors/ sartans	44 (93,6)	65 (98,5)	NS	34 (75,6)	41 (66,4)	NS	33 (73,3)	43 (69,4)	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	NS	NS
Статины/Statins	47 (100)	66 (100)	*	24 (53,3)	28 (45,2)	NS	39 (86,7)	50 (80,6)	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Диуретики/ Diuretics	12 (25,5)	21 (31,8)	NS	15 (33,3)	25 (40,3)	NS	22 (48,9)	29 (46,8)	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	NS
Нитраты Nitratates	5 (10,6)	11 (16,7)	NS	5 (11,4)	16 (25,8)	NS	8 (17,8)	18 (29,0)	<0,05	<0,05	NS	NS	<0,05	NS	NS

Примечания/Note: NS — нет достоверных статистических различий/no significant differences

несколько выше — 40,3%, но достоверных различий не получено. Через 12 месяцев показатели сохраняются в обеих этнических группах. Частота абдоминального ожирения осталась практически на прежнем уровне через 6 и 12 месяцев. От курения отказались — 41% среди якутов, во II-ой группе — 23% пациентов (табл. 3).

У большинства пациентов дислиппротеидемия остается высокой, несмотря на прием гиполипидемических препаратов. В первой группе через 6 мес. после выписки ГХС составила 73%, ГХС ЛНП — 80%, гипо-ХСЛВП — 46,7%, гипертриглицеридемия — 48,3%. Через 12 месяцев ГХС выявлена у 62,2% пациентов, ГХС ЛНП — у 66,7%, гипо-ХСЛВП — 35,6%, гипертриглицеридемия — 15,6% пациентов. Различий между этническими группами по ДДП не получено [4, 4, 10]. По нарушениям углеводного обмена в двух группах в проспекции через 6 и 12 месяцев изменений также не выявлено.

Но вместе с тем, следует отметить, что имеется тенденция к незначительному снижению факторов

риска, таких как отказ от курения, снижение ГХС и ГХС ЛНП в значительной степени у якутов.

Анализ показателей липидного профиля у больных через 6 и 12 месяцев после перенесенного Q-позитивного инфаркта миокарда представлен в таблице 4. Через 6 месяцев после перенесенного Q-позитивного инфаркта миокарда целевые уровни ОХС, ХС ЛНП, ТГ не достигнуты. Данный результат можно объяснить самостоятельной отменой приема статинов у большинства пациентов обеих этнических групп.

Через 12 месяцев после повторного назначения и коррекции дозы статинов, целевой уровень ТГ достигнут в обеих группах, имеется повышение показателей ХС ЛВП. Целевые показатели ОХС, ХС ЛНП не достигнуты, но имеется четкая тенденция снижения их уровня.

В двух группах большинство пациентов в течение всего наблюдения принимали аторвастатин, в меньшей степени розувастатин. При расчете дозировок аторвастатина при выписке из стационара средняя доза

Таблица 3. Частота встречаемости модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний через 6 и 12 месяцев после перенесенного Q – позитивного инфаркта миокарда

Table 3. The incidence of modifiable cardiovascular risk factors at 6 and 12 months after a previous Q – positive myocardial infarction

Показатель/ Index	Данные при поступлении в стационар (1)/ Data on admission to hospital		P	Данные группы через 6 мес. (2)/ Group data after 6 months		P	Данные группы через 12 мес. (3)/ Group data after 12 months		P	P 1-2		P 1-3		P 2-3	
	I гр. n=47 (%)	II гр. N=66 (%)		I гр. n=45 (%)	II гр. N=64 (%)		I гр. n=45 (%)	II гр. n=64 (%)		I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
ГХС/ Hypercholesterolemia	87,3	81,8	NS	73,3	82,5	NS	62,2	72,6	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ГХС ЛНП/ Hypercholesterolemia LDL	93,6	92,4	NS	80	79,2	NS	66,7	67,7	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Гипо-ХСЛВП/Гипо- cholesterolemia HDL	25,5	39,4	NS	46,7	41,9	NS	35,6	33,9	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	NS	NS
Гипертриглицери- демия/ Hypertriglyceridemia	29,8	43,9	NS	48,9	50	NS	15,6	33,9	<0,05	<0,05	NS	NS	NS	<0,05	<0,05
Курение/Smoking	57,4	66,7	NS	55,6	43,5	NS	46,7	43,5	NS	NS	<0,05	NS	<0,05	NS	NS
Нарушение угле- водного обмена (СД, НТГ)/ Diabetes mellitus or impaired glucose tolerance	36,2	30,3	NS	35,6	31,3	NS	35,6	31,3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ИМТ ≥30 кг/м ² / BMI ≥ 30 kg / m ²	29,8	43,9	NS	26,7	40,3	NS	26,7	40,3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Абдоминальное ожирение/ Abdominal obesity	76,6	80,3	NS	77,8	85,5	NS	75,6	83,9	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ГХС — гиперхолестеринемия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Гипо-ХСЛВП — гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности, СД — сахарный диабет, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ — индекс массы тела, NS — нет достоверных статистических различий

Note: LDL- low density lipoproteins, HDL- high density lipoproteins, BMI — body mass index, n- total number of patients, NS — no significant differences

среди пациентов I группы составила 22,13±6,23 мг, у пациентов II группы — 22,79±5,49 мг. По истечению 6 месяцев после выписки дозировка препаратов осталась практически неизменной. Через 12 месяцев средняя доза статинов у якутов составила 24±6,22 мг, среди европеоидов — 22,22±8,66 мг. Все пациенты, которые принимали розувастатин, принимали его в дозировке 10 мг.

Прием статинов не только приводит к снижению уровня ОХС, ХС ЛНП, общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но и к регрессу атеросклеротической бляшки. По данным исследования ASTEROID лечение розувастатином в дозе 40 мг в сутки в течение двух лет привело не только к снижению ХС ЛНП на 53,2%, увеличению ХС ЛВП на 14,7%, но и к уменьшению объема атероматозных бляшек на 0,79% [7]. Возможность обратного развития атеросклеротической бляшки в коронарных артериях, по данным внутрисосудистого УЗИ, на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг в течение 18 месяцев было также показано в исследовании REVERSAL. Имеющиеся данные указывают на то, что результаты лечения во многом не зависят

от типа используемых статинов, а зависят от их способности снижать уровень ХС ЛНП и от дозы, что и следует учитывать при выборе статина для достижения целевого уровня ХС ЛНП [7].

Следует отметить, что артериальная гипертензия явилась наиболее хорошо контролируемым фактором риска ИБС, приверженность к эффективному контролю которой сохранилась в течение всего периода наблюдения у достоверно большего числа пациентов. Так, артериальная гипертензия I-III степени выявлена при госпитализации у всех пациентов I группы, через 6 месяцев данный показатель снизился до 48,9%, через 12 месяцев — до 17%. Такие показатели получены и у пациентов II группы. Таким образом, медикаментозно нормализовали показатели артериального давления до целевого уровня большинство пациентов (табл. 5), что говорит о хорошей приверженности к приему гипотензивных препаратов. Возможно, это связано еще и с тем, что данный фактор риска пациенты могут контролировать в домашних условиях.

Прекращение медикаментозной терапии после перенесенного ИМ ассоциирована с повышением

Таблица 4. Данные липидного профиля через 6 и 12 месяцев после перенесенного Q-позитивного инфаркта миокарда

Table 4. Lipid profile results at 6 and 12 months after a Q-positive myocardial infarction

Показатель/ Index	При поступлении (1) Data on admission to hospital		P	Через 6 мес. (2) After 6 months		P	Через 12 мес. (3) After 12 months		P	P 1-2		P 1-3		P 2-3	
	I группа n=47	II группа n=66		I группа n=45	II группа n=64		I группа n=45	II группа n=64		I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
	ОХС/TC	5,6 [4,39; 6,66]		5,31 [4,42; 6,18]	NS		4,99 [3,87; 6,35]	5,34 [4,1; 6,7]		NS	4,24 [3,66; 4,7]	4,46 [3,7; 4,94]	NS	NS	NS
ХС ЛПНП/ LDL	3,6 [2,63; 4,47]	3,34 [2,5; 3,94]	NS	2,66 [1,8; 3,29]	3,02 [1,77; 3,9]	NS	2,23 [1,74; 2,7]	2,5 [1,7; 3,14]	NS	<0,05	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ХС ЛПВП/ HDL	1,24 [1; 1,4]	1,18 [0,91; 1,32]	NS	1,19 [1; 1,38]	0,9 [1,2; 1,4]	NS	1,09 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	NS	NS	NS	<0,05	NS	NS	<0,05
ТГ/TG	1,63 [1,09; 1,95]	1,71 [0,99; 2,12]	NS	1,78 [1,29; 2,7]	1,7 [1,08; 2,3]	NS	1,32 [0,95; 1,64]	1,53 [1,17; 1,73]	NS	NS	NS	<0,05	NS	<0,05	<0,05

Примечание: ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, NS — нет достоверных статистических различий, n — общее количество пациентов
Note: TC - total cholesterol, TG - triglyceride, LDL - low density lipoproteins, HDL - high density lipoproteins, n - total number of patients, NS — no significant differences.

Таблица 5. Уровни артериальной гипертензии через 6 и 12 месяцев после перенесенного Q-позитивного инфаркта миокарда

Table 5. Levels of arterial hypertension after 6 and 12 months after a Q-positive myocardial infarction

	При поступлении/ Data on admission to hospital		Через 6 месяцев/ After 6 months		Через 12 месяцев/ After 12 months	
	I группа n=47(%)	II группа n=66(%)	I группа n=45(%)	II группа n=64(%)	I группа n=45(%)	II группа n=64(%)
АГ I ст./АHT I	6 (12,8)	6 (9,1)	12 (25,5)	11 (16,7)	8 (17,0)	14 (21,2)
АГ II ст./АHT II	15 (31,9)	14 (21,2)	5 (10,6)	8 (12,1)	0	1 (1,5)
АГ III ст./АHT III	20 (42,6)	41 (62,1)	6 (12,8)	11 (16,7)	0	0
Всего/Total	47 (100)	66 (100)	23 (48,9)	29 (45,5)	8 (17,0)	15 (22,7)

Примечание/Note: АГ — артериальная гипертензия/АHT — Arterial hypertension

Таблица 6. Уровень САД и ДАД при поступлении в стационар в динамике через 6 и 12 месяцев
Table 6. The level of SBP and DBP when entering the hospital, in dynamics after 6 and 12 months

	При поступлении (1)/ Data on admission to hospital		P	Через 6 месяцев (2)/ After 6 months		ρ	Через 12 месяцев (3)/ After 12 months		P	ρ(1-2)		P(1-3)		P(2-3)	
	I гр.	II гр.		I гр.	II гр.		I гр.	II гр.		I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
САД/SBP, мм рт.ст.	133 [110;150]	156 [120;162]	NS	123 [110;135]	126 [110;140]	NS	114 [110;130]	118 [110;136]	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	NS
ДАД/DBP, мм рт.ст.	77 [70;90]	81 [70;90]	NS	75 [70;80]	75 [70;80]	NS	72 [65;80]	74 [70;80]	NS	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	NS

Примечание/Note: САД — систолическое артериальное давление/SBP — systolic blood pressure, ДАД — диастолическое артериальное давление, NS — нет достоверных статистических различий/DBP — diastolic blood pressure, NS — no significant differences

Таблица 7. Анализ умерших и повторных госпитализаций у пациентов, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда в течение 12 месяцев

Table 7. Analysis of deceased and repeated hospitalizations in patients who underwent Q-positive myocardial infarction within 12 months

Данные/Data (n- 113)	I группа		II группа		P
	n	%	N	%	
Умершие/Died	2	4,3	4	6,1	NS
Повторная госпитализация по поводу ОКС через 6 мес./ Repeated hospitalization with ACS after 6 months	4	8,5	7	10,6	NS
Повторная госпитализация по поводу ХСН через 6 мес./ Repeated hospitalization with CHF after 6 months	3	6,4	6	9,1	NS
Повторная госпитализация по поводу ОКС через 12 мес./ Repeated hospitalization with ACS after 12 months	1	2,1	1	1,5	NS
Повторная госпитализация по поводу ХСН через 12 мес./ Repeated hospitalization with CHF after 12 months	2	4,3	4	6,1	NS

Примечание/Note: ОКС — острый коронарный синдром/ACS — acute coronary syndrome, ХСН — хроническая сердечная недостаточность/CHF — chronic heart failure, NS — нет достоверных статистических различий/NS — no significant differences

риска смерти: отмена трех препаратов (аспирин, β-адреноблокаторы, статины) — ОР 3,81; одного препарата аспирина — ОР 1,82; β-адреноблокатора — ОР 1,96; статинов — ОР 2,86 [15].

Среди рассмотренных пациентов по окончании стационарного лечения наблюдались в поликлинике на 6 месяц -100% пациентов, а на 12 месяц 50% пациентов в обеих группах. Анализ повторных госпитализаций и смертности в течении 12 мес. у пациентов, перенесших Q-позитивный ИМ, не показал статистически значимых различий по этнической принадлежности. Из числа обследованных пациентов в течении 12 месяцев — 10 пациентов из I группы (21,3%) госпитализированы в стационар по поводу повторного ОКС или декомпенсации ХСН. За период наблюдения имелись летальные исходы: 2 человека (4,3%), из них 1 чел. умер в стационаре с диагнозом повторный инфаркт миокарда и 1 чел. умер дома по причине внезапной сердечной смерти (табл. 7).

Выводы

1. Большинство пациентов якутской национальности, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда,

имеет высокую частоту встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дислипотеидемия, висцеральное ожирение, ожирение по ИМТ, артериальная гипертензия и табакокурение.

2. Среди обследованных нами пациентов данной категории через 6 месяцев получена низкая приверженность к приему назначенных препаратов: клопидогрел/тикагрелол (на 9,9%), ИАПФ/сартаны (на 18%), β-адреноблокаторы (на 24,6%), статины (на 46,7%). На 12-ый месяц после повторной консультации отмечается повышение приверженности к приему статинов на 33,3% и β-адреноблокаторов на 17,8%.

3. АГ является хорошо контролируемым фактором риска, у большинства пациентов наблюдается эффективное снижение высоких показателей артериального давления с первых месяцев.

4. Средние показатели ОХС, ХСЛНП и частота ГХС, ГХСЛНП на 12 месяц после перенесенного ИМ снизились, но не достигнуты целевые значения в связи с низкой приверженностью к приему статинов.

5. В связи с низкой приверженностью к медикаментозной терапии и недостаточной коррекцией факторов риска ССЗ после ИМ отмечены повторные госпитализации по поводу повторного ОКС, декомпенсации ХСН и летальные случаи/исходы, независимо от этнической принадлежности, что требует усиления мер по диспансеризации, на уровне первичного звена здравоохранения.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

- Алексеев В.П., Иванов К.И., Константинов В.В., Жданов В.С., Акимов А.И., Осипова О.Н., Кривошапкин В.Г. Эпидемиология ишемической болезни сердца и особенности атеросклероза у мужчин Якутска. Терапевтический архив. 2001; 73(1): 12-18. Alekseev V.P., Ivanov K.I., Konstantinov V.V. et al. Epidemiology of ischemic heart disease and peculiarities of atherosclerosis in male residents of Yakutsk. Therapeutic archive. 2001; 73(1): 12-18 [In Russian].
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Практическая медицина. 2010; 5(44): 81-101
Recommendations of the experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome. The second revision. Practical medicine. 2010; 5 (44): 81-101 [In Russian].
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации VI пересмотра. 2017; 3: 6-22.
Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations of the VI revision. 2017; 3: 6-22 [In Russian].
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V пересмотр. Российское кардиологическое общество (РКО). Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА). Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Российский кардиологический журнал. 2012; 4(96): 32 с.
Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations V revision. Russian Cardiology Society. National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA). Russian Society of Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOKR). Russian Cardiology Journal. 2012; 4(96): 32 p. [In Russian].
- Климова Т.М., Федорова В.И., Балтахинова М.Е., Кривошапкин В.Г. Липидный профиль и дислипотеинемии у коренного сельского населения Якутии. Сибирский медицинский журнал. 2012; 27(3): 142-146.
Klimova T.M., Fedorova V.I., Baltahinova M.E. and others. Lipid profile and dyslipoproteinemia in the indigenous rural population of Yakutia. Siberian Medical Journal. 2012; 27(3): 142-146 [In Russian].
- Кулешова Э.В., Панов А.В. Лечение и вторичная профилактика после инфаркта миокарда. Медицинский совет. 2014; 4: 39.
Kuleshova E.V., Panov A.V. Treatment and secondary prevention after myocardial infarction. — Medical advice. 2014; 4: 39 [In Russian].
- Оганов Р.Г. Статины — препараты первой линии в профилактике и лечении атеросклероза. Медицинский алфавит. 2013; 1(4): 12-15.
Oganov R.G. Statins — first-line drugs in the prevention and treatment of atherosclerosis. Medical alphabet. 2013; 1(4): 12-15 [In Russian].
- Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2014; 3 (107): 7-61.
Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Russian Cardiology Journal. 2014; 3 (107): 7-61 [In Russian].
- Руда М.Я. Острый коронарный синдром: система организации лечения. Кардиология. 2011; 3: 4-9.
Ruda M.Y. Acute coronary syndrome: the system of treatment organization. Cardiology. 2011; 3: 4-9 [In Russian].
- Федорова В.И., Климова Т.М., Балтахинова М.Е., Кривошапкин В.Г. Артериальное давление и ожирение среди сельской коренной популяции. Якутский медицинский журнал. 2014; 1 (45): 4-6.
Fedorova V.I., Klimova T.M., Baltahinova M.E., Krivoschapkin V.G. Arterial pressure and obesity among the rural indigenous population. Yakut medical journal. 2014; 1 (45): 4-6 [In Russian].
- Шпектор А., Васильева Е. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2014; 2: 71-80.
Shpektor A., Vasilieva E. Modern approaches to secondary prevention of acute myocardial infarction. Creative Cardiology. 2014; 2: 71-80 [In Russian].
- Эрлих А.Д. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. Кардиология. 2011; 12: 11-16.
Erllich AD Results of a six-month observation of patients with acute coronary syndromes in the Russian registry RECORD. Cardiology. 2011; 12: 11-16 [In Russian].
- Эрлих А.Д. Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2009; 7: 4-12.
Erllich A.D. Gratsiansky N.A. and participants in the RECORD register. Register of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. Cardiology. 2009; 7: 4-12 [In Russian].
- Bonow R., Mann D., Zipes D., Libby P. et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 9th ed. Philadelphia: SaundersElsevier; 2012.
- Spertus J.A., Masoudi F.A., Reid K.J., Peterson E.D., Magid D.J., Krumholz H.M. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. Arch. Intern. Med. 2006; 166(17): 1842-7.

Ⓐ

Статья получена/Article received 07.11.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
21.05.2018 г.

Е.В. Ивахненко*Городская инфекционная больница, отделение интенсивной терапии,
Севастополь, Россия

ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ НА ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИМ ШОКОМ

E.V. Ivakhnenko*

City Infectious Diseases Hospital, Intensive Care Unit, Sevastopol, Russia

BLOOD AND URINE ELECTROLYTES DYNAMIC PATTERN OBSERVED AT DIFFERENT MONITORING STAGES IN PATIENTS SUFFERING FROM TOXIC SHOCK SYNDROME AND UNDERGOING VARIOUS TYPES OF INFUSION THERAPY

Резюме

Актуальным вопросом на сегодня является необходимость в изучении особенности влияния инфузионной терапии на показатели электролитного состава крови, что позволит получить необходимые ответы, и воплотить в практику наиболее эффективные на данный момент типы инфузионной терапии у пациентов с тяжелыми расстройствами гемодинамики, сопровождающимися ИТШ. В работе проанализированы и обобщены результаты обследования и лечения 111 пациентов с различными формами тяжелой инфекционной патологии, которая была осложнена развитием инфекционно-токсического шока. В результате проведенного исследования определено, что инфузионная терапия с использованием комбинации гипертонических и коллоидных растворов достоверно способствует быстрому восстановлению электролитного состава и корректирует ацидоз. Учитывая эти данные, комбинацию 10% раствора хлорида натрия с 6% коллоидным раствором можно считать приоритетным типом раствора для стартовой инфузионной терапии у пациентов с ИТШ.

Ключевые слова: *инфекционно-токсический шок, инфузионная терапия, электролитный состав крови*

Для цитирования: Ивахненко Е.В. ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ НА ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИМ ШОКОМ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 300-303. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-300-303

Abstract

The need to study how the infusion therapy affects the electrolyte composition of blood is a topical issue nowadays. Such a study will provide the necessary answers and help us to introduce the most effective infusion therapy strategies for patients suffering from severe hemodynamic disorders accompanying toxic shock syndrome (TSS). The study analyzes and summarizes the examination and treatment results of 111 patients suffering from various forms of severe infectious disease complicated by TSS. As a result of the study, it was determined that infusion therapy using a combination of hypertensive and colloidal solutions significantly contributes to the rapid restoration of electrolyte composition and compensates for acidosis. Given these data, a combination of 10% sodium chloride solution with 6% colloidal solution can be considered a preferable solution for initial infusion therapy in patients suffering from TSS.

Key words: *toxic shock syndrome, infusion therapy, electrolyte composition of blood*

For citation: Ivakhnenko E.V. BLOOD AND URINE ELECTROLYTES DYNAMIC PATTERN OBSERVED AT DIFFERENT MONITORING STAGES IN PATIENTS SUFFERING FROM TOXIC SHOCK SYNDROME AND UNDERGOING VARIOUS TYPES OF INFUSION THERAPY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 300-303. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-300-303

*Контакты/Contacts. E-mail: 7e7e7e@rambler.ru

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-300-303

ИТШ — инфекционно–токсический шок

Актуальность

Капиллярная органная перфузия определяется тремя факторами: уровнем давления изгнания, просветом артериол и реологическими свойствами крови [7]. В случае восстановления перфузии тканей после длительной ишемии и гипотензии возникают три реперфузионных парадокса — кальциевый, кислородный и осмоляльный — характеризующиеся резким ростом потребления постишемическими тканями ионов кальция, кислорода и значительным повышением внутриклеточной осмоляльности [6].

Главными целями инфузионной терапии шока должно быть: достижение нормоволемии и гемодинамической стабилизации, коррекция кислотно-щелочного равновесия, компенсация потерь жидкости из интерстициального и внутриклеточного секторов, поддержание адекватного градиента между коллоидно-осмотическим давлением плазмы и давлением заклинивания легочных капилляров, улучшение микрососудистого кровотока, предотвращение активации каскадных механизмов и гиперкоагуляция, нормализация доставки кислорода тканям и, таким образом, поддержка клеточного метаболизма и функции органов, предотвращение реперфузионного повреждения органов [4].

Актуальным вопросом на сегодня является необходимость в изучении особенности влияния инфузионной терапии на показатели электролитного состава крови, что позволит получить необходимые ответы, и воплотить в практику наиболее эффективные на данный момент типы инфузионной терапии у пациентов с тяжелыми расстройствами гемодинамики, сопровождающимися инфекционно–токсический шок (далее — ИТШ).

Целью данного исследования было изучить ответную реакцию гемодинамических показателей при различных вариантах инфузионной терапии.

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы и обобщены результаты обследования и лечения 111 больных с различными формами тяжелой инфекционной патологии, которая была осложнена развитием инфекционно-токсического шока. Средний возраст составлял $69,35 \pm 3,17$ года. Мужчин — 66 (59,5%), женщин — 45 (40,5%). Пациенты были разделены на четыре группы. Группа 1 — 45 (40,5%) больных получала в качестве стартовой жидкостной инфузионной терапии изотонические солевые растворы в дозе $21,9 \pm 1,9$ мл/кг массы тела. Группа 2 — 17

(15,3%) больных, в качестве стартового раствора для жидкостной инфузионной терапии, получали 6% раствора желатина с молекулярным весом 200 000, степенью замещения 0,5 в дозе 8 мл/кг массы тела. Больным группы 3 — 19 (17,2%) пациентов, стартовая инфузия проводилась комбинацией раствора декстрана 40 с 10% раствором NaCl, в соотношении 1:1 в суммарной дозе 8 мл/кг массы тела. Последняя, 4 группа — 30 (27,0%) больных, получала стартовую инфузию комбинацией 6% раствор желатина 200 с 10% раствором NaCl в соотношении 1:1 в суммарной дозе 8 мл/кг массы тела.

Оценка pH и содержания электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) в плазме и моче выполнялось с помощью анализатора «Siemens 400/405» (Германия), с последующим расчетом клиренса натрия, калия и свободной воды; содержание Cl плазмы с помощью меркуриметрического метода.

Полученные данные обработаны на программе «Microsoft Works 2014» и «Statistic 2.2.». Корреляцию определяли по критерию Пирсона. Оценка достоверности коэффициента корреляции проводилась с помощью стандартных таблиц. При $p < 0,05$ — коэффициент корреляции указывал на статистически достоверную корреляционную зависимость между величинами.

Обсуждение полученных результатов

После завершения стартовой инфузионной терапии в 1 группе, уровень натрия в плазме достоверно превышал уровень, предшествовавший инфузии на вторые и четвертые сутки. Уровень натрия в моче и калия в плазме достоверно не изменялись. Зато уровень калия в моче достоверно снижался на четвертые и пятые сутки, что предположительно характеризует уменьшение гиперальдостеронизма.

Уровень Cl достоверно повышался на 2-е сутки наблюдения и оставался достоверно выше в течение следующих 4-х суток. Уровень ионизированного кальция достоверно снижался на четвертые и пятые сутки наблюдения. На 5 сутки был ниже нормы ($1,1-1,3$ ммоль/л).

Показатель pH в течение наблюдения достоверно не отличался от исходного — то есть на протяжении всего времени наблюдения сохранялся некомпенсированный ацидоз.

Уровень натрия в плазме во 2-ой группе достоверно возрастал сразу после завершения инфузии и превышал пределы нормы — то есть сразу после окончания инфузии была зарегистрирована умеренная гипернатриемия, но на последующих этапах наблюдения этот показатель достоверно не превышал начального уровня.

Концентрация натрия в моче на этапах наблюдения достоверно не менялась. Уровень калия плазмы достоверно возрастал на второй день, а на других этапах достоверно не отличался от исходного. Концентрация калия в моче достоверно не менялась. Хлориды плазмы достоверно возрастали на 2-е сутки наблюдения и превышали норму. На других этапах этот показатель достоверно не отличался от исходного уровня и нормы. Ионизированный Ca^{2+} плазмы не претерпевал достоверных изменений и оставался в пределах нормы. Показатель рН крови достоверно не менялся на протяжении наблюдения, оставаясь ниже нормы, то есть сохранялся некомпенсированный ацидоз.

Уровень натрия в плазме в 3 группе достоверно возрастал лишь на третий день лечения и в течение всего времени исследования достоверно не отличался от плазматического уровня натрия в других группах ($p < 0,05$). Концентрация натрия в моче достоверно не менялась и не отличалась от других групп. Уровень калия в плазме в течение 5-и дней достоверно не изменялся. Концентрация калия в моче достоверно снизилась на пятый день исследования и была достоверно ниже концентрации в крови и моче во 2, 3 и 4 группах ($p < 0,001$). Уровень хлоридов плазмы достоверно превышал исходный уровень на вторые, третьи и четвертые сутки от начала инфузии, уровень хлоридов в 1 группе на четвертые и пятые сутки лечения ($p < 0,05$). Уровень ионизированного кальция в течение наблюдения достоверно не изменялся, хотя в последний день исследования его концентрация была несколько ниже нормы. Достоверных различий в других группах по уровню кальция также не наблюдалось. Третья группа исследования, как и предыдущие, характеризовалась наличием некомпенсированного ацидоза, сохранявшийся в течение 5-и дней исследования и показатель рН достоверно не изменялся. Таким образом, данный тип инфузионной терапии также не способствовал быстрому и достаточно существенному улучшению перфузии тканей и восстановлению аэробного метаболизма.

В 4 группе натрий плазмы достоверно возрастал сразу после завершения инфузии и оставался достоверно выше предыдущего значения на протяжении 2-4 суток, но, начиная со 2-го дня, он достоверно не отличался от нормы ($p > 0,05$), то есть существенной и пролонгированной гипернатриемии не возникало. Достоверных различий по уровню натрия между 4 группой и другими группами на этапах наблюдения не было ($p > 0,05$). Уровень натрия мочи достоверно возрастал сразу после инфузии и на вторые и пятые сутки наблюдения, и достоверно не отличался от других групп ($p < 0,05$). Уровень калия плазмы и мочи достоверно не изменялись. На вторые сутки исследования уровень калия плазмы был достоверно ниже, чем во 2 группе ($p < 0,01$), но оставался в пределах нормы. Других достоверных различий по уровню этого показателя на этапах наблюде-

ния между группами не было. Уровень калия мочи достоверно превышал этот показатель в 3 группе ($p < 0,01$) на пятые сутки наблюдения. Хлориды плазмы достоверно повышались сразу после инфузии и оставались на достоверно высоком уровне до 5-го дня наблюдения, но концентрация хлоридов плазмы оставалась на верхней границе нормы, то есть гиперхлоремии не возникало. Уровень ионизированного кальция достоверно не изменялся. Что касается показателя рН крови, то он вероятно превышал исходное значение, начиная со 2-го дня наблюдения, что свидетельствует о существенном улучшении кислородного обеспечения и, как следствие, устранение некомпенсированного ацидоза. В 4 группе показатель рН был достоверно выше этого показателя в 3 группе на второй и четвертый день ($p < 0,05$) и в 1 группе — на вторые и пятые сутки исследования ($p < 0,05$).

Выводы

Исходя из результатов исследования можно определить что по сравнению со стандартными растворами для инфузионной терапии шоковых состояний, комбинация 10% раствора хлорида натрия с коллоидами не ухудшает показателей водно-электролитного баланса. Инфузионная терапия с использованием комбинации гипертонических и коллоидных растворов достоверно способствует быстрому восстановлению электролитного состава и корректирует ацидоз. Учитывая эти данные, комбинацию 10% раствора хлорида натрия с 6% коллоидным раствором можно считать приоритетным типом раствора для стартовой инфузионной терапии у пациентов с инфекционно-токсическим шоком.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

1. Волмар Б. Гипертонический раствор гидроксиэтилкрахмала восстанавливает микроциркуляцию в печени при геморрагическом шоке. Травма: Пер. с англ. — Киев: Вища школа. 2013; 153 с. Volmar B. Hypertensive solution of hydroxyethyl starch restores microcirculation in the liver with hemorrhagic shock. Injury: Trans. with English. — Kiev: High school. 2013; 153 p. [In Russian].
2. Maciel F., Mook M., Zhang H., et al. Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. Shock. 2014; 1: 33-39.
3. Беляев А.В. Роль гипертонического раствора хлорида натрия в устранении гиповолемии и его влияние на водно-электролитный баланс. Клиническая хирургия. 2010; 1: 24-25. Belyaev A.V. The role of hypertonic sodium chloride solution in the elimination of hypovolemia and its effect on the water-electrolyte balance. Clinical surgery. 2010; 1: 24-25 [In Russian].

4. Борисов В.В. Нарушения осмолярности крови ликвора, внутрижелудочкового давления головного мозга и дифференцированная интенсивная терапия при коматозных состояниях у детей с менингококковой инфекцией. Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.37/ХИУВ. Харьков. 2017; 24 с.
Borisov V.V. Violations of osmolarity of the blood of the cerebrospinal fluid, intraventricular pressure of the brain and differentiated intensive therapy for comatose conditions in children with meningococcal infection. The Author's abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.00.37 / HIEW. Kharkiv. 2017; 24 p. [In Russian].

5. Попова Л.М. Нейрореаниматология. М.: Медицина. 2012; 272 с.
Popova L.M. Neuroreanimatology. M.: Medicine. 2012; 272 p. [In Russian].

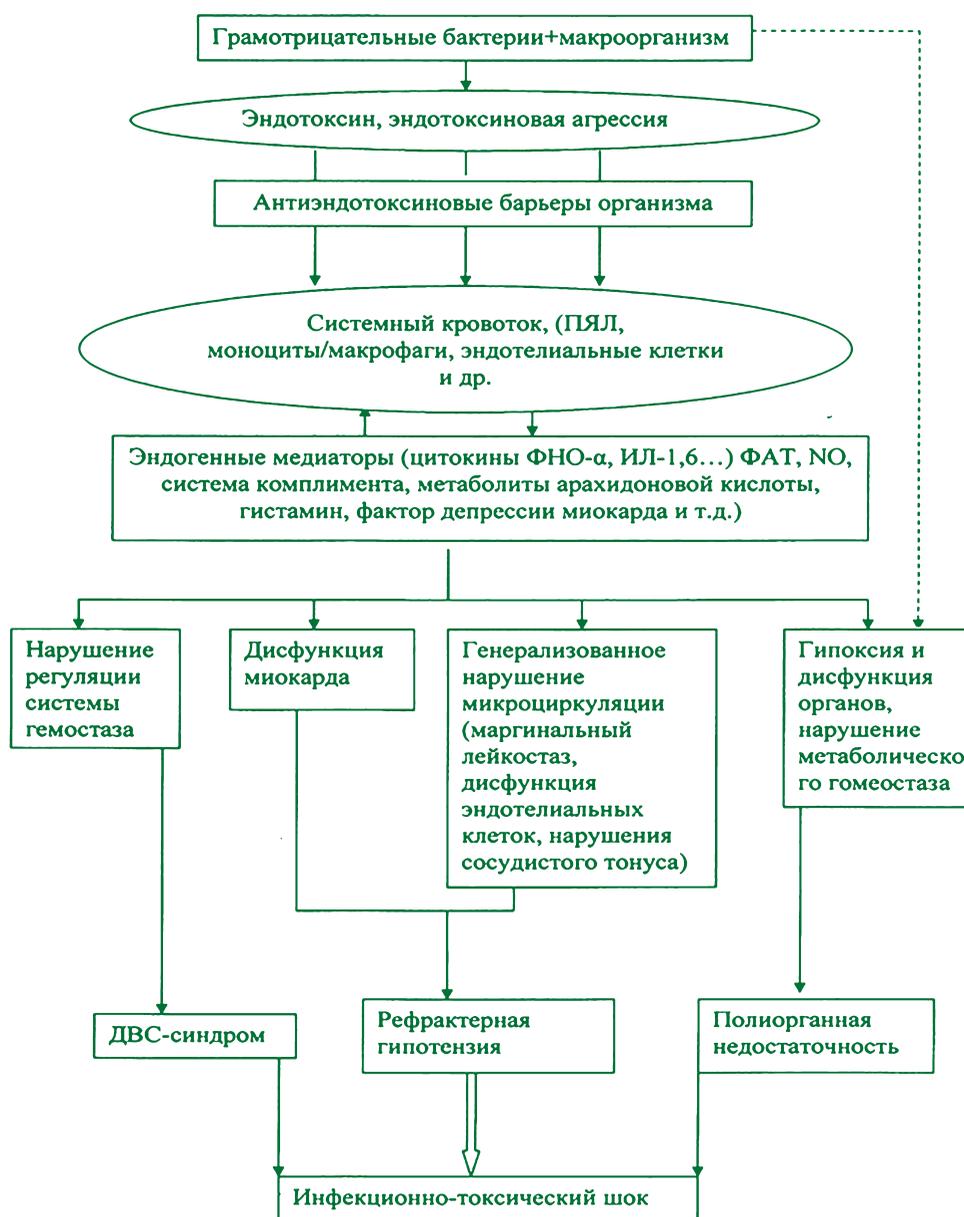
6. Мармароу А. Травматический отек мозга. Травма: Пер. с нем. Киев: Вища школа. 2016; 26 с.
Marmarou A. Traumatic edema of the brain. Injury: Trans. from German. Kiev: High school. 2016; 26 p. [In Russian].

7. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионная терапия у детей. Санкт-Петербург. 2015; 157 с.
Aleksandrovich Yu.S., Pshenysnov K.V. Infusion therapy in children. St. Petersburg. 2015; 157 p. [In Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 22.03.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 18.06.2018 г.

Схема основных этапов развития инфекционно-токсического шока



Неотложные состояния и дифференциальная диагностика в клинике инфекционных болезней: учебное пособие / Под ред. профессора Л.И. Ратниковой. — Челябинск: ГОУ ВПО «ЧелГМА», 2009 — 112 с.

**И.А. Крылова*, А.Л. Слободянюк, В.И. Купаев,
М.С. Нурдина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА СУБОПТИМАЛЬНЫЙ СТАТУС ЗДОРОВЬЯ

I.A. Krylova*, A.L. Slobodjanjuk, V.I. Kupaev, M.S. Nurdina

Samara State Medical University, Samara, Russia

THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON SUBOPTIMAL HEALTH STATUS

Резюме

Пациент, имеющий факторы риска, но считающий себя здоровым, не обращается к врачу, но при этом находится в состоянии субоптимального статуса. Изучение самочувствия пациента при разных уровнях физической активности является актуальным вопросом профилактической медицины. **Целью исследования** явилось изучение влияния физической активности на возникновение субоптимального статуса здоровья во взаимосвязи с другими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев. **Материал и методы.** Было обследовано 351 чел. (133 мужчин и 218 женщин) в возрасте от 18 до 75 лет после получения добровольного информированного согласия на исследование. Пациенты были разделены на 8 групп согласно международной анкете физической активности. Помимо классического клинико-лабораторного обследования, пациенты прошли анкетирование с помощью опросников: субоптимального статуса здоровья (SHSQ-25), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), анкеты подверженности стрессу (PSS). Статистическая обработка проводилась программами Microsoft Excel 2010 и Statistica 10,0. **Результаты исследования.** При изучении фактических значений выявлены достоверные различия по некоторым показателям: повышенное артериальное давление в 3 и 4 группах физической активности, повышение массы тела во 2, 3, 5 и 8 группах физической активности, что доказывает взаимосвязь наличия факторов риска и уровня физической активности пациента. Выявлены достоверные отличия фактических значений среднего возраста и уровня тревоги в группах с высоким и низким показателями субоптимального статуса. Выявлены достоверные отличия по показателю субоптимального статуса, которые отражали наличие факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в группах с различной физической активностью (возраст женщин старше 45 лет, избыточная масса тела, ежемесячное употребление алкоголя, наличие гиперхолестеринемии и высокого уровня депрессии). Выявлены достоверные отличия в группах с высоким и низким показателями субоптимального статуса по наличию факторов риска хронических неинфекционных заболеваний: возраст старше 45 лет, наличие повышенного систолического и диастолического артериального давления, высокий уровень тревоги. Достоверно отличались по показателям субоптимального статуса группы физической активности: 2, 3, 6 и 7. **Заключение.** В группах пациентов, считающих себя здоровыми и не обращающихся к врачу в течение 3 месяцев и более, выявлены факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, чаще встречающиеся в группах пациентов, не занимающихся физической активностью. Выявлены отличия в показателях субоптимального статуса здоровья при наличии факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Опросник SHSQ-25 объективно отразил основные скрининговые показатели наличия факторов риска хронических заболеваний, он прост для применения в первичном звене здравоохранения, является экономичным и эффективным инструментом скрининга субклинических, обратимых этапов хронических заболеваний.

Ключевые слова: физическая активность, субоптимальный статус, факторы риска, скрининг

Для цитирования: Крылова И.А., Слободянюк А.Л., Купаев В.И., Нурдина М.С. ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА СУБОПТИМАЛЬНЫЙ СТАТУС ЗДОРОВЬЯ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 304-312. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-304-312

Abstract

The patient, who has risk factors but considers himself / herself to be healthy, does not consult a doctor, but is in a suboptimal status. The study of the patient's health at different levels of physical activity is an important issue of preventive medicine. **Material and methods.** 351 people (133 men and 218 women) aged 18 to 75 years after obtaining voluntary informed consent to the study were examined. Patients were divided into 8 groups according to the international physical activity questionnaire (IPAQ). In addition to the classic clinical and laboratory examination, patients were interviewed using questionnaires: suboptimal health status (SHSQ-25), hospital anxiety and depression scale (HADS), stress susceptibility questionnaire (PSS). Statistical processing was carried out by programs Microsoft Excel 2010 and Statistica 10,0. **Research result.** When studying the values of discovering

*Контакты/Contacts. E-mail: raznoe.2009@list.ru

the fact of the differences in some indicators: increase of arterial pressure in 3 and 4 group physical activity, age of women, increasing of body mass in the 2, 3, 5 and 8 groups physical activity that proves the relationship of the presence of risk factors and physical activity level of the patient. Significant differences between the actual values of the mean age and the alarm level in groups with high and low suboptimal status were revealed. Significant differences in suboptimal status were revealed, which reflected the presence of risk factors for chronic noncommunicable diseases in groups with different physical activity (age of women over 45 years old, overweight, monthly use of alcohol, the presence of hypercholesterinemia and high level of depression). Significant differences in groups with high and low indicators of suboptimal status in the presence of risk factors for chronic noncommunicable diseases are revealed: age over 45 years, increased systolic and diastolic blood pressure, high levels of anxiety. Significantly differed in the indicators of suboptimal status of the group of physical activity: 2, 3, 6 and 7. **Conclusion.** In groups of patients who consider themselves healthy and do not see a doctor for 3 months or more, the risk factors of chronic non-communicable diseases, more common in groups of patients who are not engaged in physical activity, were identified. Differences in indicators of suboptimal health status in the presence of risk factors of chronic noncommunicable diseases are revealed. The SHSQ-25 questionnaire objectively reflected the main screening indicators of chronic disease risk factors, it is simple to use in primary health care, it is an economical and effective tool for screening subclinical, reversible stages of chronic diseases.

Key words: *physical activity, suboptimal status, risk factors, screening*

For citation: Krylova I.A., Slobodjanjuk A.L., Kupaev V.I., Nurdina M.S. THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON SUBOPTIMAL HEALTH STATUS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 304-312. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-304-312

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-304-312

SHSQ-25 — опросник субоптимального статуса здоровья, IPAQ (ФАВР) — международная анкета физической активности, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии, PSS — анкета подверженности стрессу, ИМТ — индекс массы тела,

Важнейшей причиной преждевременной смерти в настоящее время являются хронические неинфекционные заболевания [1, 2, 3]. Определяющими факторами риска развития этих заболеваний являются гиподинамия, избыточная масса тела, повышение артериального давления, курение, психосоциальный дистресс [1, 4]. Пациент, имеющий указанные факторы риска, но считающий себя здоровым, не ощущает изменений и не предъявляет активных жалоб, вследствие чего субъективно не видит достаточных оснований для обращения к врачу [3]. Этот факт делает невозможным своевременное выявление и профилактику хронических неинфекционных заболеваний.

Низкий уровень физической активности — один из факторов риска хронических неинфекционных заболеваний [1, 2, 4]. С момента опубликования исследований групп Морриса (Morris) и Паффенбаргера (Paffenbarger) связь между физической активностью и хроническими неинфекционными заболеваниями считают подтвержденной. Поддержание адекватной физической активности снижает риск возникновения хронических неинфекционных заболеваний вне зависимости от остальных факторов риска. Риск развития заболеваний сердца и сосудов увеличивается почти в полтора раза у людей, ведущих неактивный образ жизни [2, 4]. Гиподинамия является распространенной проблемой: около 60% населения не получает рекомендуемый минимум в виде 30-минутной нагрузки средней интенсивности в день. Доля лиц, не проявляющих в течение недели никакой физической активности, может достигать 25% [1, 2, 4, 6]. Регулярные физические упражнения снижают риск развития инфаркта миокарда и оказывают положительное влияние на снижение заболеваемости и смертности от хронических неинфекционных заболеваний [2, 4, 5]. Кроме того, адекватная физическая нагрузка под-

держивает оптимальную массу тела, оказывает положительное влияние на метаболизм организма, снижает уровень артериального давления, благотворно влияет на состояние кардиореспираторной системы пациента, улучшает самочувствие и физиологический сон [2, 4, 5, 6].

Автором Wei Wang предложен способ определения субоптимального статуса здоровья [3, 7]. Под субоптимальным статусом здоровья подразумевается физическое состояние между здоровьем и болезнью, которое характеризуется наличием незначительных жалоб на здоровье, общей слабостью и утомляемостью в течение 3 месяцев; считается субклиническим, реверзibelным (обратимым) этапом хронического заболевания [3]. Обычно у пациентов с субоптимальным статусом здоровья имеется один или более факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, устранение которого(ых) может перевести его в состояние оптимального здоровья.

Цель исследования

Изучение влияния физической активности на возникновение субоптимального статуса здоровья во взаимосвязи с другими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев.

Материал и методы

В период с сентября 2017 по февраль 2018 г., в специально организованном исследовании использована методика тотальной выборки на основании списков пациентов, прикрепленных к участкам врача

общей практики, подлежащих периодическим медицинским осмотрам. Исследование проведено на базах лечебных учреждений Самарской области командой первичной медико-санитарной помощи, в которую вошли преподаватели кафедры семейной медицины ИПО СамГМУ и врачи общей практики Самарской области. Первоначальная выборка составила 1 027 человек. Из них на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний наблюдались 422 человека. За медицинской помощью в течение последних 3 месяцев обратились 231 чел., 23 чел. не дали согласие на участие в исследовании. Получено добровольное информированное согласие у 351 амбулаторного пациента (133 мужчины и 218 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст составил 37,9 (30,-48,0). Критерии включения: пациенты, считавшие себя здоровыми или не обращавшиеся за медицинской помощью в течение последних 3 месяцев. Критерии исключения: пациенты с клинически значимыми нарушениями здоровья и имеющимися выявленными заболеваниями.

Изучены показатели: антропометрия (измерение роста, веса, окружности талии), артериальное давление, общий холестерин, стандартные клинические и лабораторно-инструментальные исследования, курение и употребление алкоголя, наличие субоптимального статуса здоровья, уровень физической активности, уровни тревоги и депрессии.

На основании полученных данных при антропометрии высчитывался индекс массы тела (ИМТ) Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$), который оценивался согласно рекомендациям ВОЗ (ИМТ менее $18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ — дефицит массы тела, $18,5\text{—}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ — нормальный индекс массы тела, $25,0\text{—}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ — предожирение, $30,0\text{—}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ — ожирение I степени, $35,0\text{—}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ — ожирение II степени, более $40,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ — ожирение III степени; абдоминальное ожирение при окружности талии у мужчин $\geq 94 \text{ см}$, у женщин — $\geq 80 \text{ см}$).

В соответствии с Национальными рекомендациями «Кардиоваскулярная профилактика 2017» и целевыми уровнями факторов риска, определенными Методическими рекомендациями министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России «Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения» (Москва, 2013) диагностировалось повышенное артериальное давление при значениях $\geq 140/90 \text{ мм рт.ст.}$; повышенный уровень холестерина при значениях выше $5 \text{ ммоль}/\text{л}$; наличие курения вне зависимости от его степени/тяжести оценивалось как фактор кардиоваскулярного риска для дальнейшего определения персонализированной стратегии по отказу от курения; чрезмерное употребление алкоголя диагностирова-

лось при потреблении опасных доз — для мужчин 30 мл, для женщин 20 мл в пересчете на чистый этанол.

Наличие субоптимального статуса здоровья выявлялось с помощью международного опросника SHSQ-25. Опросник состоит из 25 вопросов с 5 вариантами ответов на каждый вопрос: никогда, редко, часто, очень часто, всегда, которым присваиваются баллы от 0 до 4, соответственно; по шкалам: усталость, жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны пищеварительной системы, иммунной системы и психического состояния. Опросник валидизирован в России, по нему при сумме баллов более 14 определяется состояние субоптимального статуса, требующее проведения более тщательного обследования пациента [8].

Физическая активность оценивалась по стандартной международной анкете физической активности ФАВР (IPAQ, International physical activity questionnaire), где пациент выбирает одно из восьми утверждений, отражающих регулярность и частоту его физических нагрузок, рекомендованной для практически здоровых пациентов, имеющих и не имеющих факторы риска. Безопасным и информативным методом оценки физической активности является стандартный опросник оценки повышенного риска смерти или травм при занятиях физической активностью [2, 4, 9, 12, 13]. Уровни тревоги и депрессии определялись госпитальной шкалой тревоги и депрессии HADS (содержит 14 утверждений для двух подшкал: «тревога» и «депрессия» с результатом по каждой из них, для трех областей значений: 0–7 — норма, отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии; 8–10 — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия); шкалой PSS определялся уровень подверженности стрессу (низкий уровень 0–6 баллов, нормальный — 7–19 баллов, высокий 20–30 баллов, очень высокий 31–40 баллов).

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10,0, при статистической обработке данных, оценкой на нормальность распределения. В связи с чем, нами были использованы χ^2 , критерии Манна-Уитни, Краскен-Уоллиса. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования выявлены факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у 267 чел. (78,1%): повышенное артериальное давление диагностировано у 23 чел. (6,6%), гиподинамия у 238 чел. (67,8%), избыточная масса тела у 121 чел. (37,5%), курение у 64 чел. (18,2%), избыточное употребление алкоголя у 88 чел. (25,1%), гиперхолестеринемия у 116 чел. (33,04%), высо-

кий уровень тревоги у 46 чел. (13,1%), депрессии у 32 чел. (9,1%).

В зависимости от уровня физической активности согласно международной анкеты физической активности (IPAQ, ФАВР), пациенты разделены на 8 групп: *1 группа* (58 чел.: 21 мужчин, 37 женщин) — не занимающиеся интенсивной или умеренной физической активностью регулярно и не собираются начинать в ближайшие 6 месяцев; *2 группа* (41 чел.: 14 мужчин, 27 женщин) — не занимаются интенсивной или умеренной физической активностью регулярно, но думают о том, чтобы начать в ближайшие 6 месяцев; *3 группа* (72 чел.: 29 мужчин, 43 женщины) — пытаются начать занятия интенсивной или умеренной физической активностью, но не регулярно; *4 группа* (67 чел.: 29 мужчин, 38 женщин) занимаются интенсивной физической активностью

менее 3-х раз в неделю (или) умеренной физической активностью менее 5-и раз в неделю; *5 группа* (19 чел.: 3 мужчин, 16 женщин) занимаются умеренной физической активностью по 30 минут в день 5 дней в неделю в течение последних 1-5 месяцев; *6 группа* (37 чел.: 10 мужчин, 27 женщин) занимаются умеренной физической активностью по 30 минут в день 5 дней в неделю в течение последних 6 (или более) месяцев; *7 группа* (15 чел.: 8 мужчин, 7 женщин) занимаются интенсивной физической активностью 3 или более раз в неделю в течение 1-5 месяцев; *8 группа* (42 чел.: 27 мужчин, 15 женщин) занимаются интенсивной физической активностью 3 или более раз в неделю в течение последних 6 (или более) месяцев.

После разделения пациентов по характеру физической активности (по шкале ФАВР) на 8 групп, по

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп по фактическим значениям

Table 1. Characteristics of the studied groups by actual values

Признак/ Sign	1 группа/ 1 group n=58	2 группа/ 2 group n=41	3 группа/ 3 group n=72	4 группа/ 4 group n=67	5 группа/ 5 group n=19	6 группа/ 6 group n=37	7 группа/ 7 group n=15	8 группа/ 8 group n=42	Досто- верность/ Reliability
МедианаSHS/ Me(IQR)SHS	12,0 (1,0-33,0)	16,0 (4,0-39,0)	15,0 (0,0-49,0)	11,5 (1,0-43,0)	20,0 (2,0-55,0)	9,0 (0,0-45,0)	5,0 (0,0-24,0)	8,5 (0,0-60,0)	z=1,85; ρ>0,05
Мужчин медиана возраст/ (Me(IQR)) Male age	49 (29,0- 52,0)	42,5 (32,0- 58,0)	41,0 (31,0- 47,0)	36,0 (30,0- 45,0)	41,0 (33,0- 45,0)	39,5 (39,0- 51,0)	35 (24,5- 48,0)	35 (27,0- 48,0)	z=0,71; ρ>0,05
Женщин медиана возраст/ (Me(IQR)) Age for women	44,0 (38,5- 56,5)	42 (34,0- 49,0)	35 (23,0- 49,0)	38,5 (30,0- 48,0)	43 (24,0- 51,0)	45,5 (33,0- 53,0)	40 (23,0- 52,0)	36 (24,0- 47,0)	z=0,74; ρ<0,05
Средний возраст/ Age (Me(IQR))	43,0 (35,0- 53,0)	42,16 (34,0- 50,0)	38,18 (25,0- 49,0)	37,9 (30,0- 48,0)	41,0 (33,0- 51,0)	41,5 (30,0- 53,0)	41,5 (30,0- 53,0)	37,0 (23,0- 49,0)	z=1,32; ρ>0,05
Повышенное артериальное давление/ Highbloodpressure (Me(IQR))	120 (120- 128)	120 (110- 127,5)	120 (110- 122,5)⁵	120 (110- 120)⁶	120 (110- 140)	120 (110- 120)	120 (110- 120)	120 (110- 120)	
Индекс массы тела/ Overweight (BMI) (Me(IQR))	24,5 (23,0- 27,5)	24,6 (22,9- 27,0)^{1*}	24 (22,0- 27,4)²	25,3 (22,9- 28,0)	30,3 (25,7- 33,2)³	24 (21,0- 26,0)	24 (22,0- 25,2)	23 (20,0- 25,0)⁴	
Значения ОХС/ Total cholesterol (Me(IQR))	4,4 (4,0-5,0)	4,4 (4,4-5,5)	4,4 (4,4-4,7)	4,4 (4,4-5,4)	5,5 (4,4-6,2)	4,8 (4,4-5,5)	4,6 (4,3-5,0)	4,4 (4,0-4,6)	z=0,414; ρ>0,05
Уровень тревоги (выше 7 баллов) / Alarm anxiety (above 7 points) (Me(IQR))	7,0 (5,0-9,0)	6,7 (4,7-8,7)	7,0 (5,1-9,0)	6,5 (4,5-8,5)	6,6 (6,0-10,1)	5,0 (4,0-8,0)	5,1 (4,4-5,0)	6,6 (4,5-8,5)	z=0,7042; ρ>0,05
Уровень депрессии (выше 7 баллов) / The level of depression (above 7 points) (Me(IQR))	8,3 (6,0-11,5)	8,7 (6,7-11,7)	8,3 (6,1-11,0)	7,5 (4,5-9,5)	7,6 (5,0-10,1)	5,0 (4,0-8,0)	5,1 (4,4-5,0)	3,6 (2,5-7,5)	z=0,7102; ρ>0,05

Примечание/Note: *жирным шрифтом обозначены достоверные результаты / inbold, reliable result sare indicated

¹Достоверные отличия между группами 2 и 5 z=3,443730; ρ=0,016065/ Significant differences between groups 2 vs 5 z=3,443730; ρ=0,016065

²Достоверные отличия между группами 3 и 5 z=3,765397; ρ=0,004656/ Significant differences between groups 3 vs 5 z=3,765397; ρ=0,004656

³Достоверные отличия между группами 5 и 6 z=3,929309; ρ=0,002585/ Significant differences between groups 5 vs 6 z=3,929309; ρ=0,002585

⁴Достоверные отличия между группами 5 и 8 z=4,850237; ρ=0,00003/ Significant differences between groups 5 vs 8 z=4,850237; ρ=0,00003

⁵Достоверные отличия между группами 3 и 8 z=4,230237; ρ=0,00022/ Significant differences between groups 3 vs 8 z=4,230237; ρ=0,00022

⁶Достоверные отличия между группами 4 и 8 z=4,673306; ρ=0,00003/ Significant differences between groups 4 vs 8 z=4,673306; ρ=0,00003

фактическим значениям значимых различий в группах по наличию субоптимального статуса выявлено не было (медианы в 1 группе 12,0 (1,0-33,0); во 2 группе 16,0 (4,0-39,0); в 3 группе 15,0 (0,0-49,0); в 4 группе 11,5 (1,0-43,0); в 5 группе 20,0 (2,0-55,0); в 6 группе 9,0 (0,0-45,0); в 7 группе 5,0 (0,0-24,0); в 8 группе 8,5 (0,0-60,0); $z=1,85$; $p>0,05$). Достоверные отличия фактических значений отмечены у женщин по возрасту (медианы в 1 группе 44,0 (38,5-56,5); во 2 группе 42 (34,0-49,0); в 3 группе 35 (23,0-49,0); в 4 группе 38,5 (30,0-48,0); в 5 группе 43 (24,0-51,0); в 6 группе 45,5 (33,0-53,0); в 7 группе 40 (23,0-52,0); в 8 группе 36 (24,0-47,0); $z=0,74$; $p<0,05$). Достоверно отличались пациенты в некоторых группах

по массе тела: определены достоверные отличия между группами 2 (медиана составила 24,6 (22,9-27,0)) и 5 (медиана 30,3 (25,7-33,2)); $z=3,443730$; $p=0,016065$. Достоверно отличались группы 3 (медиана 24 (22,0-27,4)) и 5 (медиана 30,3 (25,7-33,2)); $z=3,765397$; $p=0,004656$; группы 5 (медиана 30,3 (25,7-33,2)) и 6 (медиана 24 (21,0-26,0)); $z=3,929309$; $p=0,002385$; группы 5 (медиана 30,3 (25,7-33,2)) и 8 (медиана 23 (20,0-25,0)); $z=4,830237$; $p=0,00003$; группы 3 (медиана 24 (22,0-27,4)) и 8 (медиана 23 (20,0-25,0)); $z=4,230237$; $p=0,00022$; группы 4 (медиана 25,3 (22,9-28,0)) и 8 (23 (20,0-25,0)); $z=4,673306$; $p=0,00003$. По другим показателям достоверных отличий не было (Таблица 1).

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп по факторам риска хронических неинфекционных заболеваний
Table 2. Characteristics of the studied groups according to the risk factors of chronic noninfectious diseases

Признак/ Sign	1 группа/ 1 group n=58	2 группа/ 2 group n=41	3 группа/ 3 group n=72	4 группа/ 4 group n=67	5 группа/ 5 group n=19	6 группа/ 6 group n=37	7 группа/ 7 group n=15	8 группа/ 8 group n=42	Досто- верность/ Reliability
SHS больше 13/ SHS more than 13	19 (32,75)	20 (48,8)	42 (58,3)	24 (35,8)	11 (57,9)	4 (10,8)	2 (13,3)	13 (30,9)	$\chi^2 =$ 34,837 ; $p<0,01$
Мужчин старше 45 лет/ Age of men more than 45 years	16 (27,6)	8 (19,5)	10 (13,9)	13 (19,4)	3 (15,8)	6 (16,2)	3 (20,0)	8 (19,0)	$\chi^2 = 4,321$; $p>0,05$
Женщин старше 45 лет / Age of women more than 45 years	19 (32,8)	13 (31,7)	15 (20,8)	14 (20,9)	7 (36,8)	16 (43,2)	3 (20,0)	5 (11,9)	$\chi^2 =$ 15,385 $p<0,05$
Повышенное артериальное давление / High blood pressure	4 (6,7)	2 (4,9)	4 (5,6)	3 (4,5)	4 (21,1)	0	0	1 (2,4)	$\chi^2 = 13,869$; $p>0,05$
Избыточная масса тела (ИМТ) / Overweight (BMI)	17 (29,3)	14 (34,1)^{1*}	28 (38,9)²	25 (37,3)	12 (63,2)³	14 (37,8)	4 (26,7)	7 (16,7)⁴	
Курение / Smoking	13 (22,4)	6 (14,6)	17 (23,6)	12 (17,9)	2 (10,6)	3 (8,1)	3 (20,0)	8 (19,0)	$\chi^2 = 5,789$; $p>0,05$
Употребление алкоголя в эквиваленте >30 (20) мл этанола / The use of alcohol equivalent to >30 (20) ml of ethanol	9 (15,5)	14 (34,1)	15 (20,8)	20 (29,9)	4 (21,1)	5 (13,5)	7 (46,7)	14 (33,3)	$\chi^2 =$ 14,163 ; $p<0,05$
Гиперхолестери- немия (ОХС выше 5,0 ммоль/л) / Hypercholesterolemia	18 (31,03)	19 (46,3)	15 (20,8)	24 (35,8)	17 (89,5)	13 (35,1)	4 (26,7)	6 (14,3)	$\chi^2 =$ 43,939 ; $p<0,01$
Высокий уровень тревоги / Alarmanxiety	8 (13,8)	8 (19,5)	7 (9,7)	7 (10,5)	4 (21,1)	5 (26,3)	3 (20,0)	4 (9,5)	$\chi^2 = 4,8$; $p>0,05$
Высокий уровень депрессии / The level of depression	9 (15,5)	8(19,5)	6(8,3)	8(11,9)	1(5,3)	0(0)	0 (0)	0 (0)	$\chi^2 =$ 18,683 $p<0,01$

Примечание/Note: * жирным шрифтом обозначены достоверные результаты/ **inbold** reliable results are indicated

¹Достоверные отличия между группами 2 и 5 $z=3,443730$; $p=0,016065$ / Significant differences between groups 2 vs 5 $z=3,443730$; $p=0,016065$

²Достоверные отличия между группами 3 и 5 $z=3,765397$; $p=0,004656$ / Significant differences between groups 3 vs 5 $z=3,765397$; $p=0,004656$

³Достоверные отличия между группами 5 и 6 $z=3,929309$; $p=0,002385$ / Significant differences between groups 5 vs 6 $z=3,929309$; $p=0,002385$

⁴Достоверные отличия между группами 5 и 8 $z=4,830237$; $p=0,00003$ / Significant differences between groups 5 vs 8 $z=4,830237$; $p=0,00003$

Таблица 3. Сравнительный анализ изученных в группах с высоким и низким показателем субоптимального статуса здоровья по средним значениям исследуемых показателей факторов риска хронических неинфекционных заболеваний

Table 3. Comparative analysis of chronic noninfectious diseases risk factors studied in groups with high and low indices of suboptimal health status by average values of studied indices

Показатель / Indicator	Балл SHS Mean + Std (равно и меньше 13) n= 194, (Me(IQR))	Высокий балл SHS Mean + Std (больше 13) n= 157, (Me(IQR))	Достоверность/ Reliability
Мужчины/ Menfolk	38 (27,0-50,5)	43 (33,5-54,0)	U=0,0; z=0,0; p=1,0
Женщины/ Women	37 (25,0-46,0)	48 (35,5-55,5)	U=6,0; z=0,0; p=1,0
Средний возраст/ Middle age	38,6 (19-75)	45,04 (18-75)	z=4,104009; p=0,000041*
Артериальное давление/ Blood pressure	118,6 (110-120)	123,8 (112,5-130)	U=0,0; z=0,0; p=1,0
Масса тела/ Body weight	92,6 (67,1-120,4)	89,3 (70,3-103,6)	U=0,0; z=0,0; p=1,0
ОХС/ total cholesterol	4,4 (4,4-5,4)	4,4 (4,4-5,2)	U=0,0; z=0,0; p=1,0
Уровень тревоги/ Level of anxiety	3,6(2,5-7,5)	8,7 (6,7-11,7)	z=4,00034; p=0,028*
Уровень депрессии/ Level of depression	8,7 (6,5-11,5)	8,3 (6,1-11,0)	U=0,0; z=0,0; p=1,0

Примечание/Note: * жирным шрифтом обозначены результаты с достоверностью $p < 0,05$ / results with $p < 0,05$ are indicated in bold

Однако при анализе факторов риска в исследуемых группах оказалось, что они значительно отличались по наличию субоптимального статуса: в 1 группе у 19 чел. (32,75%); во 2 группе у 20 чел. (48,8%); в 3 группе у 42 чел. (58,3%); в 4 группе у 24 чел. (35,8%); в 5 группе у 11 чел. (57,9%); в 6 группе у 4 чел. (10,8%); в 7 группе у 2 чел. (13,3%); в 8 группе у 13 чел. (30,9%); $\chi^2 = 34,837$; $p < 0,01$. Женщины старше 45 лет достоверно чаще встречались в группах с низкой физической активностью: в 1 группе 19 чел. (32,75%); во 2 группе 13 чел. (31,7%); в 3 группе 15 чел. (20,8%); в 4 группе 14 чел. (20,9%); в 5 группе 7 чел. (36,8%); в 6 группе 16 чел. (43,2%); в 7 группе 3 чел. (20,0%); в 8 группе 5 чел. (11,9%); $\chi^2 = 15,385$; $p < 0,05$. Ежемесячное употребление алкоголя, наличие гиперхолестеринемии и высокий уровень депрессии также оказались достоверно различными в зависимости от уровня физической активности ($\chi^2 = 14,163$; $p < 0,05$; $\chi^2 = 43,939$; $p < 0,01$; $\chi^2 = 18,683$; $p < 0,01$, соответственно). Отмечены достоверные различия показателя избыточная масса тела между группами 2 и 5 ($z=3,443730$; $p=0,016065$), группами 3 и 5 ($z=3,765397$; $p=0,004656$), между группами 5 и 6 ($z=3,929309$; $p=0,002385$) и между группами 5 и 8 ($z=4,830237$; $p=0,00003$) (Таблица 2).

При анализе средних значений исследуемых показателей в сравнительном анализе групп с высоким и низким показателями субоптимального статуса достоверные различия были обнаружены в значениях среднего возраста: медиана показаний субоптимального статуса меньше 13 баллов составила 38,6 (19-75), медиана показаний субоптимального статуса больше 13 баллов составила 45,04 (18-75); $z=4,104009$; $p=0,000041$. Уровень тревоги при низких значениях субоптимального статуса составил 3,6 (2,5-7,5), а при высоких 8,7 (6,7-11,7); $z=4,00034$;

$p=0,028$. По другим значениям достоверных отличий не выявлено (Таблица 3).

Однако при сравнительном анализе факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в группах с высоким и низким показателем субоптимального статуса здоровья обнаружены существенные различия по возрасту: у 26 мужчин старше 45 лет показатель субоптимального статуса составил меньше 13 баллов, а у 21 чел. составил больше 13 баллов ($\chi^2=6,309$; $p=0,013$); у 35 женщин старше 45 лет показатель субоптимального статуса составил меньше 13 баллов, а у 57 чел. составил больше 13 баллов ($\chi^2=4,324$; $p=0,038$). Достоверно отличалось количество пациентов в группах низкого показателя субоптимального статуса по параметрам систолического артериального давления: 4 чел. в сравнении с высоким показателем субоптимального статуса у 19 чел. ($\chi^2=14,487$; $p < 0,001$) и диастолического артериального давления: 1 чел. с показателем субоптимального статуса ниже 13 баллов и 31 чел. с показателем субоптимального статуса выше 13 баллов ($\chi^2=38,727$; $p < 0,001$). Значительно чаще был повышен уровень тревоги в группе с высоким показателем субоптимального статуса, чем с низким (27 чел. и 18 чел., соответственно; $\chi^2=4,869$; $p=0,028$). По показателям субоптимального статуса достоверно отличались группы физической активности: во 2 группе низкий показатель субоптимального статуса обнаружен у 16 чел., высокий — у 25 чел. ($\chi^2=4,956$; $p=0,026$); в 3 группе низкий показатель субоптимального статуса обнаружен у 28 чел., высокий — у 44 чел. ($\chi^2=9,833$; $p=0,002$); в 6 группе низкий показатель субоптимального статуса выявлен у 32 чел., высокий — у 5 чел. ($\chi^2=16,302$; $p < 0,001$); в 7 группе низкий показатель субоптимального статуса обнаружен у 13 чел., высокий — у 2 чел. ($\chi^2=6,248$; $p=0,013$) (Таблица 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ изученных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в группах с высоким и низким показателем субоптимального статуса здоровья

Table 4. The comparative analysis of the studied risk factors of chronic noninfectious diseases in groups with a high and low rate of the suboptimum status of health

Показатель / Indicator	Балл SHS Mean + Std (равно и меньше 13) Балл SHS Mean + Std (равно и меньше 13) n= 194, (Me(IQR))	Высокий балл SHS Mean + Std (больше 13) n= 157, (Me(IQR))	Достоверность/ Reliability
Мужчин старше 45 лет / Age of men more than 45 years	26	21	$\chi^2=6,309$; $p=0,013^*$
Женщин старше 45 лет / Age of women more than 45 years	35	57	$\chi^2=4,324$; $p=0,038$
Пациенты с повышенным систолическим артериальным давлением / Patients with the Elevated systolic blood pressure	4 чел.	19 чел.	$\chi^2=14,487$; $p<0,001$
Пациенты с повышенным диастолическим артериальным давлением / Patients with the Increased diastolic blood pressure	1 чел.	31 чел.	$\chi^2=38,727$; $p<0,001$
Избыточная масса тела / Overweight	103 чел.	95 чел.	$\chi^2=1,941$; $p=0,164$
Курение / Smoking	7 чел.	6 чел.	$\chi^2=0,011$; $p=0,917$
Употребление алкоголя в эквиваленте >30 (20) мл этанола / The use of alcohol equivalent to >30 (20) ml of ethanol	50 чел.	42 чел.	$\chi^2=0,043$; $p=0,836$
Гиперхолестеринемия (ОХС выше 5,0 ммоль/л) / Hypercholesterolemia	65	51	$\chi^2=0,044$; $p=0,840$
Высокий уровень тревоги (выше 7 баллов) / Alarm anxiety (above 7 points)	18	27	$\chi^2=4,869$; $p=0,028$
Высокий уровень депрессии (выше 7 баллов) / The level of depression (above 7 points)	16	16	$\chi^2=0,396$; $p=0,053$
Физическая активность / Physical activity			
1 группа / 1 group	30	28	$\chi^2=0,354$; $p=0,553$
2 группа / 2 group	16	25	$\chi^2=4,956$; $p=0,026$
3 группа / 3 group	28	44	$\chi^2=9,833$; $p=0,002$
4 группа / 4 group	40	27	$\chi^2=0,658$; $p=0,418$
5 группа / 5 group	9	10	$\chi^2=0,507$; $p=0,477$
6 группа / 6 group	32	5	$\chi^2=16,302$; $p<0,001$
7 группа / 7 group	13	2	$\chi^2=6,248$; $p=0,013$
8 группа / 8 group	26	16	$\chi^2=0,849$; $p=0,357$

Примечание/Note: * жирным шрифтом обозначены результаты с достоверностью $p<0,05$ / results with $p<0,05$ are indicated in bold

Обсуждение результатов

Пациенты с различным уровнем физической активности, включенные в исследование, были сопоставимы по основным клиническим показателям. Фактические значения изучаемых показателей практически не отличались. Однако, по показателям субоптимального статуса при наличии факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в этих группах выявлены достоверные различия.

При изучении фактических значений выявлены достоверные различия в группах по некоторым показателям: повышенное артериальное давление в 3 и 4 группах физической активности, достоверно отличался в группах возраст женщин, повышен-

ная масса тела во 2, 3, 5 и 8 группах физической активности, что доказывает взаимосвязь наличия факторов риска и уровня физической активности пациента. Полученные данные согласуются с опубликованными данными по итогам международных, российских исследований и рандомизированных клинических испытаний [2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 14, 15], которые также показали достоверные отличия по этим показателям. Выявлены достоверные отличия фактических значений среднего возраста и уровня тревоги в группах с высоким и низким показателями субоптимального статуса.

При анализе групп физической активности по факторам риска хронических неинфекционных заболеваний выявлены достоверные отличия по показате-

лю субоптимального статуса, которые отражали наличие этих факторов риска в группах с различной физической активностью (возраст женщин старше 45 лет, избыточная масса тела, ежемесячное употребление алкоголя, наличие гиперхолестеринемии и высокого уровня депрессии). Выявлены существенные отличия в группах с высоким и низким показателями субоптимального статуса по наличию факторов риска хронических неинфекционных заболеваний: возраст старше 45 лет, наличие повышенного систолического и диастолического артериального давления, высокий уровень тревоги. Достоверно отличались по показателям субоптимального статуса группы с низкой и высокой физической активностью (группы 2, 3, 6 и 7).

Заключение

В группах пациентов, считающих себя здоровыми и не обращающихся к врачу в течение 3 месяцев и более, выявлены факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, чаще встречающиеся в группах пациентов с низкой физической активностью. Выявлены отличия в показателях субоптимального статуса здоровья при наличии факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Оценка субоптимального статуса здоровья с помощью опросника SHSQ-25 [Yu-Xiang, Yan. 2009] проводится как по сумме баллов всего опросника, так и по 5 отдельным его шкалам: «сердечно-сосудистая система», «пищеварение», «иммунитет», «психический статус» и «усталость». Данный опросник прост для применения в первичном звене здравоохранения, является экономичным и эффективным инструментом скрининга субклинических, обратимых этапов хронических заболеваний. Новизна исследований, связанных с изучением субоптимального статуса здоровья у пациентов с различным уровнем физической активности как фактора риска ХНИЗ не изучалась и полученные нами данные интересны для дальнейшего научного поиска.

Результаты исследования рекомендуется учитывать в практике первичного звена здравоохранения, необходимо продолжить научные изыскания в отношении применения опросника SHSQ-25.

Выводы

1. В группах пациентов, считающих себя здоровыми и не обращающихся к врачу в течение 3 месяцев и более, часто встречаются факторы риска хронических неинфекционных заболеваний.

2. У пациентов с различным уровнем физической активности и наличием факторов риска хронических неинфекционных заболеваний выявлены различия показателей субоптимального статуса здоровья.

3. У пациентов с различным уровнем субоптимального статуса выявлены достоверные различия по наличию факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

4. Полученные данные показывают, что определение показателей субоптимального статуса здоровья приобретает особую значимость в выявлении ранних этапов развития хронических неинфекционных заболеваний.

Благодарности /Acknowledgments

Авторы выражают благодарность врачам общей практики медучреждений Самарской области: Александровой С.Н., Безвительнову С.В., Бормотовой Н.В., Васюткину Н.А., Галицкому Д.Е., Графчевой С.А., Журиленко В.И., Железникову С.А., Ивановой О.В., Ильиной Г.Ф., Карташеву И.Е., Карпуниной И.Е., Костиной Т.С., Кононовой О.А., Ковалевой Л.Ю., Кудряшовой З.С., Лаврентьевой И.И., Латыш Е.В., Логиновой Л.А., Лежень Н.К., Лановенко Л.С., Мигачевой Л.С., Павловой О.Ю., Солиной Е.В., Седовой И.А., Туманиной В.П., Хивинцевой О.А., Холомейдо Ю.А., Чаплагиной Н.Р., Щепкиной И.М., Авдеевой Т.А., Акулову Д.А., Алкурди М.А., Апанасик Л.В., Бабаеву О.О., Валову Е.С., Виноградовой Н.В., Владимировой Н.В., Воробьеву С.И., Гореховой И.В., Евлаховой И.Б., Ермаковой Е.В., Жегалиной И.Н., Заколюкиной О.В., Каменевова Н.А., Каштановой Н.В., Князевой И.А., Ковалевой Е.Ю., Козловой Е.В., Кострикиной Т.В., Лопатиной Н.С., Майстришиной Л.Ш., Мухрановой О.С., Новиковой В.С., Новоселовой Н.Ф., Патрушевой З.А., Рудаковой Т.П., Сальникову А.П., Сивцовой Н.П., Супрунову А.И., Тростянскому Б.В., Цымбалистой В.Н., Юрицину Н.С. за помощь в подготовке статьи.

The authors Express the ingratitude o the Generalpractitioners of the medical institutions of the Samararegion for assistance: Aleksandrovoj S.N., Bezvitel'novu S.V., Bormotovoj N.V., Vasjutkinu N.A., Galickomu D.E., Grafchevoj S.A., Zhurilenko V.I., Zheleznikovu S.A., Ivanovoj O.V., Il'inoj G.F., Kartashev I.E., Karpuninoj I.E., Kostinoj T.S., Kononovoj O.A., Kovalevoj L.Ju., Kudrjashovoj Z.S., Lavrent'evoj I.I., Latysh E.V., Loginovoj L.A., Lezhen' N.K., Lanovenko L.S., Migachevoj L.S., Pavlovoj O.Ju., Solinoj E.V., Sedovoj I.A., Tumaninoj V.P., Hivincevoj O.A., Holomejdo Ju.A., Chaplagingoj N.R., Shhepkinoj I.M., Avdeevoj T.A., Akulovu D.A., Alkurdi M.A., Apanasik L.V., Babaevu O.O., Valovu E.S., Vinogradovoj N.V., Vladimirovoj N.V., Vorob'evu S.I., Gorohovoj I.V., Evlahovoj I.B., Ermakovoj E.V., Zhegalinoj I.N., Zakoljukinoj O.V., Kamenevoj N.A., Kashtanovoj N.V., Knjazevoj I.A., Kovalevoj E.Ju., Kozlovvoj E.V., Kostrikinovoj T.V., Lopatinoj N.S., Majstrishinoj L. Sh., Muhranovoj O.S., Novikovoj V.S., Novoselovoj N.F., Patrushevoj Z.A., Rudakovoj T.P., Sal'nikovu A.P., Sivcovoj N.P., Suprunovu A.I., Trostjanskomu B.V., Cymbalistoij V.N., Juricinu N.S. in the preparation of this article.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

- The global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 — URL: 2013/ who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_russian.
- Данилова Е.С., Потемкина Р.А., Попович М.В. и др. Процесс реализации региональных программ профилактики неинфекционных заболеваний: двухлетние итоги. *Профилактическая медицина*. 2015; 18(4): 17-22. Danilova E.S., Potemkina R.A., Popovich M.V. The process of implementation of regional programs of prevention of non-communicable diseases: two-year results. *Profilakticheskaja medicina*. 2015; 18(4): 17-22 [In Russian].
- Wei Wang, Yu-Xiang Yan. Suboptimal Health: a new health dimension for translational medicine. *Clinical and translational medicine*. 2012; 1(28): 2-6.
- Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. и др. Комплексная программа профилактики неинфекционных заболеваний: планирование, реализация, оценка. *Профилактическая медицина*. 2012; 15(Прил. 1): 3-18. Bojcov S.A., Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. et al. Comprehensive programme for the prevention of non-communicable diseases: planning, implementation, and assessment. *Profilakticheskaja medicina*. 2012; 15(1): 3-18 [In Russian].
- Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты). *Клиническая геронтология*. 2007; 13(1): 3-8. Lazebnik L.B., Il'chenko L.Ju. Age-related changes in the liver (clinical and morphological aspects). *Klinicheskaja gerontologija*. 2007; 13(1): 3-8 [In Russian].
- Стельмах В.В., Козлов В.К. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. *Тер. архив*. 2013; 4: 71-76. Stel'mah V.V., Kozlov V.K. Metabolic correction of dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease as a new treatment strategy. *Ter. arhiv*. 2013; 4: 71-76 [In Russian].
- Yan Y.X., Liu Y.Q., Li M., Hu P.F., Guo A.M., Yang X.H., Qiu J.J., Yang S.S., Wang W. Development and evaluation of a questionnaire for measuring suboptimal health status in urban Chinese. *J. Epidemiol.* 2009; 19(6): 333-341.
- Марутина Е.Ю. Выявление предикторов артериальной гипертензии в городской популяции через оценку субоптимального статуса здоровья: автореф. дис. канд.мед. наук. Самара. 2016; 20 с. Marutina E.Yu. The identification of predictors of hypertension in the urban population through an assessment of the suboptimal health status: avtoref. dis. cand. med. sciences. Samara. 2016; 20 p. [In Russian].
- Потемкина Р.А. Физическая активность и питание. Руководство для врачей. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2010; 96 с. Potemkina R.A. Physical activity and nutrition. A guide for doctors. М.: «GEOTAR-Media». 2010; 96 p. [In Russian].
- Азизова И.А. Проблемы пожилых мужчин в общей врачебной практике: первичный скрининг. *Аспирантские чтения — 2002. Сборник тезисов докладов межрегиональной конференции молодых исследователей*. Самара: СамГМУ. 2002: 14-15. Azizova I.A. Problems of elderly men in general medical practice: primary screening. *Aspirantskie chteniya*. 2002. Abstracts of the inter-regional conference of young researchers. Samara: SamGMU. 2002: 14-15 [In Russian].
- Макарова А.В. Актуальность скрининговых исследований и неинвазивного метода определения эндотелиальной дисфункции в профилактической работе специализированного консультативно-диагностического центра. *Аспирантские чтения-2017: Материалы науч.-практ. конф. с международным участием. «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны»* [Ред. кол.: Г.П. Котельников, Ю.В. Шукин, И.Л. Давыдкин и др.]. Самара: ООО «Офорт». 2017; 262 с. Makarova A.V. The relevance of screening studies and a non-invasive method for determining endothelial dysfunction in the preventive work of a specialized consultative and diagnostic center. *Aspirantskie chteniya-2017: Materials of the scientific-practical conference with international participation. "Scientific achievements of young scientists of the XXI century in the framework of the priority directions of the strategy of scientific and technological development of the country* [Editors: G.P. Kotel'nikov, Yu.V. Shchukin, I.L. Davydkin et al.]. Samara: ООО «Ofort». 2017; 262 p. [In Russian].
- Potemkina R.A., Boytsov S.A. Exercise in medicine in Russia. *Schweizerische Zeitschrift fur Sportmedizin und Sport traumatologie*. 2014; 62(2): 35-37.
- Healthier Food Retail: Beginning the Assessment Process in Your State or Community. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Available at: <http://www.cdc.gov/obesity/downloads/HFRassessment.pdf>. Accessed March 26, 2018.
- Ильченко Л.Ю. Влияние дозированной физической нагрузки на функциональные и гемодинамические показатели у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: дисс. канд. мед. наук. М. 1990. Il'chenko L.Ju. Influence of dosed physical load on functional and hemodynamic parameters in patients with chronic diffuse liver diseases: diss. Candidate of Medical Sciences. М. 1990 [In Russian].
- Заплутанов В.А., Спикина А.А., Белов В.Г. и др. Возрастная специфика метаболической терапии алкогольной зависимости у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей. *Успехи геронтол.* 2015; 2: 374-380. Zaplutanov V.A., Spikina A.A., Belov V.G. et al. Age — specific metabolic therapy of alcohol dependence in elderly patients, taking into account their acmeological features. *Uspehi gerontol.* 2015; 2: 374-380 [In Russian].

A

Статья получена/Article received 23.05.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
09.07.2018 г.

**И.В. Рыбакова*, И.В. Королева, А.В. Хижняк,
О.В. Сидорович, С.Ю. Елизарова**

Кафедра факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России»,
Саратов, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ (СИНДРОМА КАРТАГЕНЕРА)

**I.V. Rybakova*, I.V. Koroleva, A.V. Khizhniak,
O.V. Sidorovich, S.Iu. Elizarova**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN PATIENT WITH A PRIMARY CILIARY DYSKINESIA (KARTAGENER SYNDROME): CASE REPORT

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия относится к орфанным заболеваниям. Симптомы данной патологии варьируют, что обусловлено генетической неоднородностью заболевания. Распространенное проявление болезни у детей — частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Классической формой первичной цилиарной дискинезии является синдром Зиверта-Картагенера, который включает в себя обратное расположение внутренних органов, хронические бронхоэктазы, гипоплазию пазух носа или синусит. Согласно зарубежным исследованиям значение медианы возраста установления диагноза «Первичная цилиарная дискинезия» в странах Западной и Восточной Европы составляет в среднем 5 лет. В России диагноз устанавливается гораздо позже. Недостаточная осведомленность врачей первичного звена о данной нозологии приводит к несвоевременной постановке диагноза, что в дальнейшем способствует высокой инвалидизации пациентов.

В статье приведены особенности клиники, диагностики и лечения пациента с первичной цилиарной дискинезией (синдром Картагенера). Обращает внимание отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матери и неблагоприятное течение данной беременности. До 11 месяцев ребенок неоднократно получал амбулаторное лечение по поводу респираторной инфекции. Диагноз «синдром Картагенера» был установлен в стационаре на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. При проведении инструментальных методов исследования выявлено полное обратное расположение внутренних органов. В дальнейшем диагноз подтвержден исследованием биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа.

Приведенный клинический случай демонстрирует сложность постановки диагноза «синдром Картагенера» на амбулаторном этапе. А достаточно ранняя диагностика и своевременно проводимая терапия в условиях стационара позволили минимизировать развитие осложнений заболевания.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера

Для цитирования: Рыбакова И.В., Королева И.В., Хижняк А.В., Сидорович О.В., Елизарова С.Ю. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ (СИНДРОМА КАРТАГЕНЕРА). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 313-316. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-313-316

Abstract

Primary ciliary dyskinesia is a rare orphan disease known for its multiple and variable symptoms caused by the marked genetic heterogeneity beyond. As per the abundant symptoms in pediatric patients, a frequent inflammatory diseases of both upper and lower respiratory tract segments are the key points. A Sieberth-Kartagener Syndrome is a classical form of the primary ciliary dyskinesia covered such symptoms as the reversal placement

*Контакты/Contacts. E-mail: ribka1027@mail.ru

of internal organs, chronic bronchoectases, nasal cavity hypoplasia and/or sinusitis. According to some foreign research, the age mediana value estimated in Eastern and Western European countries for a "Primary Ciliary Dyskinesia" diagnosis is equal to about 5 years. A lack of early diagnosis is nothing but a direct consequence of the poor level of awareness, so common for a primary health care system. This itself leads to increased rates of patients disability. This report deals with clinical peculiarities, diagnostics and treatment details observed and administered in a primary ciliary dyskinesia (Kartagener Syndrome) patient. Noteworthy, both mother's tough obstetric-gynecological profile and a harsh course of this particular pregnancy were indeed taken into account. Up until 11 months, this patient was subjected to a non-clinical treatment on numerous respiratory infection occasions. A "Kartagener Syndrome" diagnosis was estimated in our clinic on the basis of laboratory and instrumental tests data. Thus, the latter prove a complete reversal of internal organs placement. Further, this diagnosis was re-confirmed by histomorphological patterns revealed in the nasal epithelial biopsy study. A difficulty to come up with the Kartagener Syndrome diagnosis at the pre-hospital treatment stage is in a focus of this specific case report. Noteworthy, we have succeed with the early diagnosis of Kartagener Syndrome and then with a following efficient therapy conducted in our clinic.

Key words: *Primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome*

For citation: Rybakova I.V., Koroleva I.V., Khizhniak A.V., Sidorovich O.V., Elizarova S.Iu. EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN PATIENT WITH A PRIMARY CILIARY DYSKINESIA (KARTAGENER SYNDROME): CASE REPORT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 313-316. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-313-316

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-313-316

ПЦД — первичная цилиарная дискинезия

Введение

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — это генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежат врожденные дефекты строения ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных структур, приводящих к нарушению их двигательной активности [1, 2]. Это достаточно редкая патология, которая встречается с частотой 1:30 000 до 1:50 000 новорожденных [3]. Но несвоевременная диагностика и лечение ПЦД неизбежно приводят к ранней инвалидизации.

Наиболее частой и классической формой ПЦД является синдром Зиверта-Картагенера (обратное расположение внутренних органов, хронические бронхоэктазы, гипоплазия пазух носа или синусит). На его долю приходится 50-60% этой патологии [2]. Неоднократно предпринимались попытки расшифровать генез бронхоэктазов у лиц с обратным расположением внутренних органов. Высказывалось предположение, что это сочетание является результатом нарушения внутриутробного развития. Однако истинная природа бронхолегочной патологии при синдроме Картагенера была установлена лишь в 70-е гг., когда R.Eliasson, B.Afzelius выявили у этих больных дефект строения аксоном ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что при наличии ультраструктурных дефектов далеко не всегда наблюдается полная утрата подвижности ресничек, а лишь нарушается активность биения, оно становится замедленным, хаотичным [4, 5].

Генетически детерминированный ультраструктурный дефект носит распространенный характер, поскольку цилиарный эпителий выстилает не только респираторный тракт, но и клетки Кортиева органа уха, и жгутики сперматозоидов, и реснитчатые клетки эндимы желудочков головного мозга, фо-

торецепторы сетчатки глаза, клетки, выстилающие желчевыводящие пути, клетки почечных канальцев, клетки, выстилающие фаллопиевы трубы.

Кроме того, существуют реснички, расположенные на эмбриональном узле, которые обеспечивают поворот внутренних органов в периоде внутриутробного развития, вследствие чего у половины больных наблюдается обратное расположение внутренних органов [6, 7].

Принято считать, что ПЦД наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Но не исключено, что цилиарные дефекты могут быть следствием свежей мутации [2].

Согласно данным зарубежных исследований, значение медианы возраста установления диагноза ПЦД в странах Западной и Восточной Европы составляет 5,3 лет, при этом при наличии situs inversus диагноз устанавливается раньше (медиана 3,5 года), чем без обратного расположения внутренних органов (5,8 лет) [8].

В России медиана возраста установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской и соответствует 4 годам, тогда как диагностика ПЦД у пациентов без situs inversus производится позже (медиана возраста — 7,6 лет) [9].

При классическом развитии заболевания уже с первых дней жизни отмечается затруднение носового дыхания (сопение), гнойное отделяемое из носа, частое развитие отита, повторные бронхиты и пневмонии. Позднее обнаруживается гнойный или слизисто-гнойный эндобронхит, затем развивается ограниченный пневмосклероз с деформацией бронхов. В дальнейшем это может привести к формированию бронхоэктазов. В старшем возрасте выявляется нарушение репродуктивной функции (у мужчин — снижение подвижности сперматозоидов, гипоспермия, бесплодие, у женщин — внематочная беременность и бесплодие) [4].

Лечение симптоматическое. Основное внимание уделяется противовоспалительной терапии и поддержанию дренажной функции бронхов (постуральный дренаж, ингаляционная терапия, трансназальный дренаж бронхов, санация пазух, массаж грудной клетки, физиотерапия). При обострении хронической респираторной инфекции — антибиотикотерапия [10].

Прогноз зависит от тяжести бронхолегочного процесса. При локализованных бронхоэктазах, отсутствии дыхательной недостаточности, ранней постановке диагноза и своевременно начатом лечении прогноз для жизни благоприятный. При распространенном процессе в легких довольно быстро развивается дыхательная недостаточность, формируется легочное сердце, выражена гнойная интоксикация, отставание в физическом развитии, — т.е. инвалидность. Некоторые больные погибают уже в детском возрасте [2].

Описание случая

Мальчик Т., 11 лет, наблюдается и проходит лечение в клинике факультетской педиатрии с диагнозом: Врожденная аномалия легких и сердца. Первичная цилиарная дискинезия (С. Картагенера): situs viscerum inversus. Хронический обструктивный бронхит, непрерывно рецидивирующее течение. Двусторонний хронический гайморит, непрерывно рецидивирующее течение. Двусторонний хронический экссудативный отит. Двусторонняя кондуктивная тугоухость.

Сопутствующее заболевание: Атопический дерматит, детская форма. МАРС: множественные хорды левого желудочка. Хронический гастродуоденит. Дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу. Дисметаболическая нефропатия. Сколиоз грудного отдела позвоночника 1 степени.

Мальчик от 3 беременности (первая и вторая беременности закончились внутриутробной гибелью плода на 12-13 неделях). Течение настоящей беременности осложнилось аппендэктомией на 12 неделе, опоясывающим лишаем в 17 недель, угрозой прерывания в 27-28 недель. Роды срочные. Ребенок родился с нормальными массово-ростовыми показателями. После настоящей беременности брак родителей расторгнут. Сведения о хронических заболеваниях со стороны отца отсутствуют. Наследственность по данной патологии со стороны матери не отягощена.

С 3-х месячного возраста у ребенка периодически отмечался кашель, рецидивировал обструктивный синдром с преобладанием пассивного механизма (густая гнойная мокрота). Наблюдался амбулаторно участковым педиатром, проводилась симптоматическая терапия. Однако инструментальные методы диагностики не были проведены. В 11 мес. ребенок впервые госпитализирован в наше отде-

ление, где на основании клинко-инструментальных данных был поставлен диагноз: первичная цилиарная дискинезия (полный синдром Картагенера). Проводилось комплексное лечение. С 1 года у ребенка диагностирован хронический синусит, аденоидит, обострения отмечались несколько раз в год. С 2 лет рецидивировали проявления атопического дерматита, усиливающегося на фоне приема коровьего молока и соевых продуктов. С 4 лет периодически беспокоят боли в животе. Выставлен диагноз: дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу. Тогда же (с 4 лет) диагностирован хронический гнойный гайморит, с 7 лет двусторонний рецидивирующий отит с формированием кондуктивной тугоухости. Неоднократно обследовался и лечился в ЛОР-клинике, проведена аденотомия. Рецидивы бронхиальной обструкции отмечались практически ежемесячно с обострением хронического бронхита. 6 раз перенес пневмонию. Дважды проводилась КТ легких: декстракardia с праволежащей дугой аорты и леворасположенной верхней полый веной, в прикорневых отделах усилен бронхосудистый рисунок, за счет сосудистого компонента корни легких мало-структурны, умеренно расширены. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка представлена на рисунке 1.

В июне 2017 г. мальчик обследовался и лечился в НИИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева (Россия, Москва) с диагнозом: Врожденный порок развития бронхолегочной системы: синдром Картагенера,

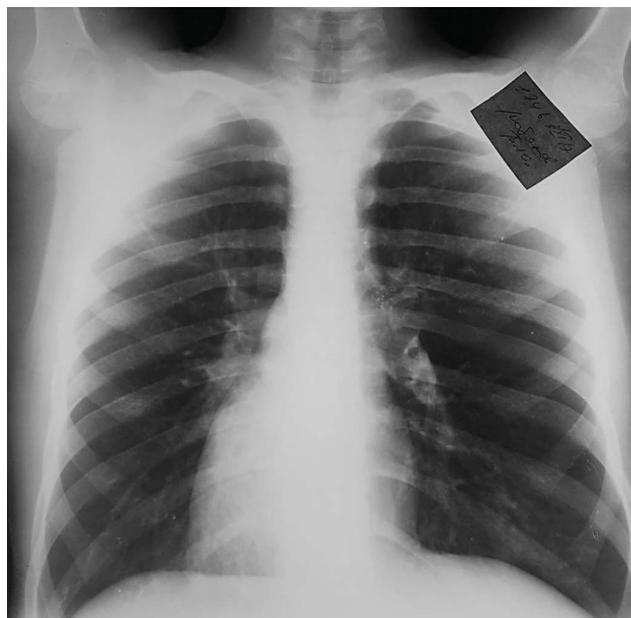


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки. Тень сердца смещена вправо. Усилен легочный рисунок в прикорневальной зоне

Figure 1. Radiograph of the chest. Shadow hearts is shifted to the right. Amplified pulmonary drawing in precorneal area

обострение хронического бронхита. Проведено исследование биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Заключение: резко выраженные нарушения цилиарной функции эпителия. Данные за первичную цилиарную дискинезию.

При осмотре: Кожный покров и видимые слизистые оболочки бледные, чистые, умеренной влажности. Дыхание через нос затруднено, отделяемого нет. В зеве гиперемии нет. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Грудная клетка нормостеническая, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. Перкуторно коробочный оттенок звука. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипов нет. Кашель влажный, с трудноотделяемой мокротой. Область сердца внешне не изменена. Границы относительной сердечной тупости перкуторно: правая — 1 см кнаружи от правой среднеключичной линии в V м/р, верхняя — по II м/р справа, левая — по левому краю грудины. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, выслушивается систолический шум с эпицентром на верхушке и точке Боткина. При пальпации живот мягкий, болезненный в левом подреберье и в эпигастрии. Печень выступает на 0,5 см. из-под левого края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное. Стул оформленный, регулярный.

Ребенок постоянно наблюдается и лечится в нашей клинике. Три раза в год проводятся курсы противорецидивной терапии. Они включают методы, улучшающие функцию бронхов: дренажный массаж, постуральный дренаж, ребенок обучен приемам дыхательной гимнастики. Проводятся ингаляции с муколитиками и бронхоспазмолитиками. Антибактериальная терапия назначается в соответствии с чувствительностью микрофлоры к препаратам, включая, при необходимости, антибиотики резерва. С целью профилактики развития бронхоэктазов, предупреждения развития симптомов нисходящей инфекции и уменьшения частоты обострений проводится иммуномодулирующая терапия внутривенными иммуноглобулинами.

Благодаря своевременной и адекватной консервативной терапии у данного пациента в настоящее время удалось достичь значительного улучшения общего состояния и облегчения симптоматики заболевания.

Вывод

Таким образом, представленный случай демонстрирует сложность диагностики синдрома Картагенера на амбулаторном этапе, что может быть связано с редкостью данного заболевания и недостаточной информированностью медицинского персонала. Ранняя постановка диагноза (до 1 года) в стационаре и вовремя начатая терапия позволили минимизировать развитие осложнений заболевания.

При наличии у детей частых рецидивов инфекции дыхательных путей необходимо проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки, что позволит вовремя диагностировать синдром Картагенера.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы/References:

1. Павлова Т.Б., Шинкарева В.М. Первичная цилиарная дискинезия. Клиническое наблюдение. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016; 1: 75 -77.
Pavlova T.B., Shinkareva V.M. Primary ciliary dyskinesia. Clinical observation. Bulletin VSSC of the RAMS. 2016; 1: 75 -77 [In Russian].
2. Розина Н.Н. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Вопросы современной педиатрии. 2003; 6: 28-32.
Rozinova N.N. Primary ciliary dyskinesia in children. Questions of modern pediatrics. 2003; 6: 28-32 [In Russian].
3. Джаксалькова К.К. Случай синдрома Картагенера у новорожденного ребенка. «Наука и здравоохранение». 2014; 5: 48-50
Dzhaksalakova K.K. Case of Kartagener's syndrome in a newborn child. The peer-reviewed medical scientific and practical journal Science and Health Care. 2014; 5: 48-50 [In Russian].
4. Eliasson R. The immotile — cilia syndrome. New-Engl. J. Med. 1977; 297: 1-6.
5. Afzelius B. Kartagener's syndrome does exit. Lancet. 1978; 28: 950 — 954.
6. Ernst Eber, Fabio Midulla (2013). Pediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st. European Respiratory Society: 719.
7. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. Chapter 12. Primary ciliary dyskinesia. European Respiratory Society. 2011; 54: 201-217.
8. Strippoli M.P., Frischer T., Barbato A., Snijders D., Maurer E., Lucas J.S., Eber E., Karadag B., Pohunek P., Zivkovic Z., Escribano A., O'Callaghan C., Bush A., Kuehni C.E. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. 2012; 39: 1482-1491.
9. Клинические рекомендации «Первичная цилиарная дискинезия у детей». 2016; 7-8.
Clinical recommendations «Primary ciliary dyskinesia in children». 2016; 7-8 [In Russian].
10. Лебеденко А.А., Козырева Т.Б., Шокарев А.В., Тараканова Т.Д., Касьян М.С., Носова Е.В., Козырева Н.О. Случай синдрома Картагенера у новорожденного ребенка. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013; 4: 58-61.
Lebedenko A.A., Kozyreva T.B., Shokarev A.V., Tarakanova T.D., Kasyan M.S., Nosova E.V., Kozyreva N.O. Case of Kartagener's syndrome in a newborn child. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2013; 4: 58-61 [In Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 05.02.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
20.03.2018 г.

Н.С. Чипигина*¹, Н.Ю. Карпова¹, Н.П. Леонтьева²,
В.И. Евдокимов¹, Н.М. Дубинин¹, А.С. Дубровина¹

¹ — Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² — ГБУЗ «ОКД № 1 ДЗМ», Москва, Россия

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ РЕДКИМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ BURKHOLDERIA CEPACIA

N.S. Chipigina*¹, N.Yu. Karpova¹, N.P. Leontieva²,
V.I. Evdokimov¹, N.M. Dubinin¹, A.S. Dubrovina¹

¹ — Chair of faculty therapy named after academician A.I. Nesterov Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — «Oncological Clinical Dispensary № 1 Department of Public Health of Moscow», Moscow, Russia

INFECTIOUS ENDOCARDITIS CAUSED BY A RARE AGENT BURKHOLDERIA CEPACIAN

Резюме

Введение. Инфекционный эндокардит (ИЭ), вызванный микроорганизмами *Burkholderia cepacia* — очень редкая и недостаточно охарактеризованная форма эндокардита. **Материал и методы.** Мы наблюдали случай позднего ИЭ протезированного митрального клапана вызванный *Burkholderia cepacia* у пациентки 34 лет. **Результаты.** Пациентка с врожденным дефектом межжелудочковой перегородки перенесла три операции на сердце, в том числе удаление вегетаций на митральном клапане в связи с ИЭ в 17 лет и протезирование митрального клапана с повторной пластикой ДМЖП в 33 года. Последняя операция осложнилась гнойным стерномедиастенитом, а через 10 месяцев после торакомиопластики у больной появилась лихорадка с ознобами, была выявлена крупная вегетация на протезе митрального клапана и при бактериологическом исследовании крови получен рост *Burkholderia cepacia* с мультирезистентностью к антибиотикам. После начала лечения триметопримом/сульфаметоксазолом наблюдалась нормализация температуры, однако течение ИЭ осложнилось тромбоэмболиями с летальным исходом. **Выводы.** Мультирезистентность возбудителя к антибиотикам, в том числе тем, которые эмпирически назначаются при ИЭ — основной фактор риска неблагоприятного исхода ИЭ, вызванного *Burkholderia cepacia*. Трудности лечения ИЭ, вызванного *Burkholderia cepacia* усугубляет отсутствие общепризнанных рекомендаций, определяющих дозы антибиотиков, которые назначаются в соответствии с чувствительностью выделенного возбудителя.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, эндокардит протеза клапана, *Burkholderia Cepacia*

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Леонтьева Н.П., Евдокимов В.И., Дубинин Н.М., Дубровина А.С. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ РЕДКИМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ BURKHOLDERIA CEPACIA. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 317-322. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322

Abstract

Introduction. Infectious endocarditis (IE) caused by microorganisms *Burkholderia cepacia* is a very rare and poorly characterized form of endocarditis. **Material and methods.** We observed a case of late prosthetic mitral valve IE caused by *Burkholderia cepacia* in a 34-year-old patient. **Results.** A patient with a congenital ventricular septum defect underwent surgery on the heart three times in past, including the resection of mitral valve vegetations due to IE at age 17 and mitral valve replacement plus ventricular septum defect plastic reconstruction at 33 years old. The last was complicated by postoperative purulent sterno-mediastinitis treated by thoracoplasty. 10 months later the fever with chills appeared again, a large vegetation on a mitral valve prosthesis was revealed, and *Burkholderia cepacia* bacteremia with multidrug resistance to antibiotics was found. After the start of treatment with trimethoprim / sulfamethoxazole, normal temperature was observed, but the course of IE was complicated by thromboembolism with a fatal outcome. **Conclusions.** Multidrug resistance of the pathogen to antibiotics, including those empirically prescribed for IE, is the main risk factor for the adverse outcome of IE caused by *Burkholderia cepacia*. The lack of generally accepted recommendations determining the doses of antibiotics prescribed in accordance with the microorganism sensitivity is the problem still present in *Burkholderia cepacia* IE treatment.

Key words: infectious endocarditis, endocarditis of the valve prosthesis, *Burkholderia Cepacia*

*Контакты/Contacts. E-mail: chipigina-natalia56@yandex.ru

For citation: Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Leontieva N.P., Evdokimov V.I., Dubinin N.M., Dubrovina A.S. INFECTIOUS ENDOCARDITIS CAUSED BY A RARE AGENT BURKHOLDERIA CEPACIAN. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 317-322. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322

ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ИЭ — инфекционный эндокардит

По современным оценкам 79,3 — 88% случаев инфекционного эндокардита (ИЭ) вызваны грамположительными кокками — стафилококками, стрептококками или энтерококками, и только около 5% приходится на грамотрицательные бактерии [1-6], в том числе 1,4 — 3% на грамотрицательные бактерии группы НАСЕК (*Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*) [7, 8] и около 2% на грамотрицательные бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК — *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Acinetobacter* и другие [4, 9]. По данным международного когортного исследования ICE-PCS ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК, в 57% случаев был ассоциирован с медицинскими вмешательствами и характеризовался высокой летальностью (24%), несмотря на частое хирургическое лечение (51%) [4].

Грамотрицательные аэробные бактерии *Burkholderia cepacia* (ранее *Pseudomonas cepacia*) — группа мало-вирулентных условных патогенов, повсеместно распространенных в окружающей среде (в земле, воде, на сельскохозяйственных культурах), способных вызывать тяжелые пневмонии у больных муковисцидозом [10], являются очень редким возбудителем ИЭ [11, 12]. Важнейшая особенность *Burkholderia cepacia* — природная мультирезистентность к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, бактерии могут сохраняться в фагоцитах, образовывать биопленки, обладают широким спектром факторов адгезии, и способны колонизировать эндокард, поверхности клапанных протезов и катетеров [9, 13, 14]. В литературе описано около 50 случаев ИЭ, вызванного *Burkholderia cepacia*, большинство из которых это эндокардит инъекционных наркоманов, протезный эндокардит или эндокардит у больных с иммунодефицитом [9, 11, 12, 15, 16]. Нами наблюдался ИЭ протеза митрального клапана, вызванный *Burkholderia cepacia*.

Больная Ц., 34 лет, госпитализирована с жалобами на потрясающие ознобы, лихорадку до 39,0°C, сухой кашель, слабость. В анамнезе у пациентки врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) с высокой лёгочной гипертензией, по поводу которой в возрасте 3 лет ей была проведена операция суживания лёгочной артерии. В 17 лет больная перенесла инфекционный эндокардит на митральном клапане, потребовавший хирургической коррекции: удаление вегетаций в сочетании

с пластикой межжелудочковой перегородки и лёгочной артерии. В 27 лет (2009 г.) — беременность без осложнений, роды в срок. В январе 2015 года на фоне удовлетворительного состояния при Эхо-КГ была выявлена реканализация дефекта межжелудочковой перегородки и митральная регургитация 3 степени. В марте того же года была проведена пластика митрального клапана протезом Sorin № 29 и пластика ДМЖП синтетической заплатой из дакрона с сохранением подклапанных структур задней митральной створки. Поздний послеоперационный период осложнился нагноением операционной раны с развитием свищевой формы хронического стерномедиастенита. В октябре 2015 было проведение частичное удаление рукоятки и тела грудины, в январе 2016 — торакомиопластика раны передней стенки грудной клетки местными тканями. Постоянно принимает варфарин (с МНО 2,5-3,5).

Настоящее ухудшение состояния с 10.11.2016, когда без видимой причины у больной появилась лихорадка, сначала субфебрильная, а через 2 дня фебрильная до 38,5°C с ознобами. Кроме того, 14.11.2016 отмечала кратковременный эпизод боли в пояснице справа, сопровождавшийся «темной» мочой. Амбулаторно принимала левофлоксацин без эффекта. С 18.11.16 появился сухой кашель, 20.11.16 повысилась температура до 39,0°C, была экстренно госпитализирована с подозрением на пневмонию.

При поступлении состояние средней тяжести. В сознании, контактна. Температура тела 38,5°C. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Цианоза, периферических отеков нет. Суставы внешне не изменены. Грудная клетка симметричная, на передней грудной стенке по срединной линии послеоперационный рубец без инфильтративных изменений. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, в нижних отделах грудной клетки с обеих сторон незвонкие влажные мелкопузырчатые хрипы. Ритм сердца правильный, тоны приглушены, во всех точках пансистолический шум с максимумом на верхушке и проведением в подмышечную область. Частота сердечных сокращений 90/мин, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под реберной дуги, пальпируется нижний полюс селезёнки. Дизурии нет. Стул регулярный, оформленный.

В общем анализе крови от 21.11.2016 г.: лейкоциты $22,1 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,27 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 91 г/л, тромбоциты $180 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы: 2%, сегментоядерные нейтрофилы 75%, лимфоциты 12%, моноциты 1%, СОЭ 76 мм/час.

В общем анализе мочи от 21.11.2016 г.: относительная плотность 1,018, белка нет, эпителий 1-2 в поле зрения, лейкоциты 2-4 в поле зрения, эритроциты 0-1 в поле зрения. При посеве мочи от 21.11 роста нет. Биохимический анализ крови от 21.11.2016 г.: креатинин 61,2 мкмоль/л, АЛТ 21 Ед/л, АСТ 24 Ед/л, С-реактивный белок 279,2 мг/л; МНО 3,62 отн. ед. При рентгенографии легких 20.11.2016 г. венозная гипертензия, очаговых инфильтративных изменений нет. При УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства: диффузные изменения поджелудочной железы, спленомегалия, патологии почек не выявлено. При ЭГДС дуодено-гастральный рефлюкс. При трансторакальной Эхо-КГ от 22.11.2016 и чреспищеводной от 25.11.2016 г. протез митрального клапана без нарушений функции, митральная регургитация 1 степени, подозрение на вегетацию или тромб на протезе МК (подвижное образование 0,9×1,2 см) (рис. 1). Терапия цефтриаксоном 2 г/сутки внутримышечно, первоначально назначенная в связи с предполагавшейся пневмонией, была неэффективной, сохранялась стойкая фебрильная лихорадка до 39°C с ознобами и интоксикацией.

В связи с выявлением подвижного образования на МК и сохраняющейся в течение 3 недель лихорадкой выше 38°C, которая не была объяснена какими-либо другими причинами, у больной с наличием предрасполагающего заболевания сердца в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества кардиологов 2015 г. [17] на пятые сутки лечения в стационаре был заподозрен вероятный ИЭ протезированного МК. С учетом современных рекомендаций эмпирической терапии ИЭ протезированного клапана, ассоциированного с предшествующей медицинской помощью, было начато лечение трехкомпонентной комбинацией антибиотиков,

включающей ванкомицин в дозировке 1,0 г 2 раза в день внутривенно капельно, гентамицин 80 мг 2 раза внутримышечно и рифампицин 0,3 г 3 раза в день внутрь [17]. Однако на фоне такого лечения в течение 5 дней сохранялась лихорадка с ежедневными подъемами до 39-39,5°C и потрясающими ознобами; в анализе крови в динамике сохранялся лейкоцитоз, гемоглобин снизился до 78 г/л; при трансторакальном Эхо-КГ исследовании от 29.11.2016 г. сохранялось подвижное образование прежних размеров на протезе МК, признаков дисфункции протеза не отмечено.

29.11.2016 г. были получены результаты микробиологического исследования крови от 22.11.2016 г. — в трех отдельных посевах крови, взятых с интервалом более 1 часа обнаружен рост грамотрицательного микроорганизма *Burkholderia cerasia*, резистентного к азлоциллину, амоксициллин/клавуланату, гентамицину, левофлоксацину, доксициклину, имипенему/циластатину, цефтриаксону, меропенему, нитрофурантоину, цефепиму, пиперациллин/тазобактаму, линезолиду и чувствительного только к хлорамфениколу — бактериостатику, который не рекомендуется для длительного лечения ИЭ. Поэтому согласно имеющимся литературным данным о чувствительности *Burkholderia cerasia* к ко-тримоксазолу и наибольшей эффективности лечения ИЭ, вызванного *Burkholderia cerasia*, ко-тримоксазолом внутривенно в дозах, соответствующих 4-15 мг/кг триметоприма и 20-75 мг/кг сульфаметоксазола [12, 15], с 30.11.2016 г. больной был назначен ко-тримоксазол в дозе 960 мг 3 раза в день внутривенно, а другие антибиотики отменены. В соответствии с наличием необходимых для достоверного диагноза ИЭ 1 большого диагностического критерия (вегетация на МК) и трех малых критериев (предрасполагающее заболевание сердца; лихорадка > 38°C; положительные результаты посева крови, не соответствующие большому бактериологическому критерию) диагностирован «Острый ИЭ протезированного МК, вторичный, врожденный порок сердца ДМЖП, перенесенный в 1999 инфекционный эндокардит, пластика дефекта межжелудочковой перегородки в 2015, механический протез митрального клапана типа Sorin, вторичная анемия; ХСН 2А, 2 функционального класса». 30.11.2016 г. больная была проконсультирована кардиохирургом, с учетом технических трудностей повторного кардиохирургического вмешательства и отсутствия дисфункции протеза, несмотря на наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений (вегетация размером более 10 мм и подозрение на уже перенесенную тромбоэмболию правой почечной артерии) рекомендовано продолжить антибактериальную терапию.

Уже на второй день терапии ко-тримоксазолом состояние пациентки значительно улучшилось: температура не превышала 37°C, прекратились ознобы, уменьшилась слабость, улучшился аппетит

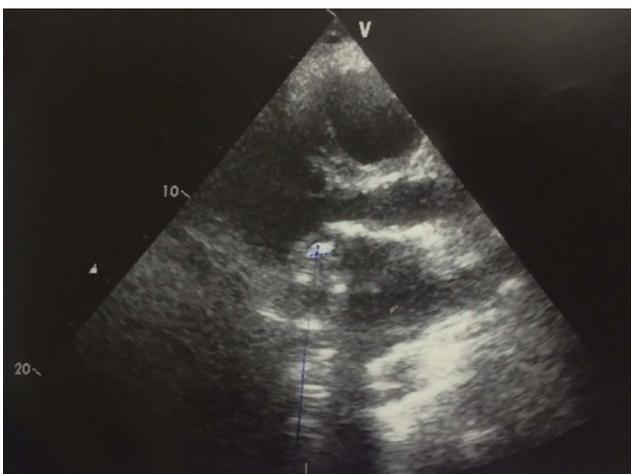


Рисунок 1. Трансторакальная эхокардиограмма больной Ц.: подвижное образование (0,9×1,2 см) на протезированном митральном клапане
Figure 1. Transthoracic echocardiogram of patient C.: a mobile vegetation (0,9 × 1,2 cm) on a prosthetic mitral valve



Рисунок 2. Узелок Ослера на пальце у больной Ц.
Figure 2. Osler's nodule on the finger of a patient С.

и самочувствие. На пятые сутки температура нормализовалась. Однако 07.12.2016 у больной возник резко болезненный узелок Ослера — типичное проявление ИЭ, обусловленное эмболией артериол подушечек пальцев рук (рис. 2), а 08.12.2016 развилось острое нарушение мозгового кровообращения в правой гемисфере с геморрагической трансформацией, которое стало причиной смерти пациентки через 3 суток.

Обсуждение

ИЭ, вызванный *Burkholderia Cereacia* был описан более 50 лет назад [15, 18]. Исходя из данных литературы и нашего клинического наблюдения, ИЭ вызванный этим редким возбудителем наиболее вероятен на протезированных клапанах сердца и внутрисердечных устройствах, либо у больных с иммунодефицитом или у инъекционных наркоманов [9, 11, 16, 19], хотя может возникать и на естественных клапанах при отсутствии каких-либо особых эпидемиологических ситуаций [20]. В последние годы все чаще сообщается об ассоциации инфицирования *Burkholderia cereacia*, в том числе с развитием бактериемии или ИЭ, с внутрибольничной медицинской помощью, особенно с установкой внутривенных катетеров, постоянных кардиостимуляторов, гемодиализом, протезированием клапанов сердца [21-24]. Shilpa Bhojraj и соавт. описано два случая протезного ИЭ, вызванного *Burkholderia cereacia* с вероятным общим источником внутрибольничного инфицирования [16]. Хотя признана вероятность передачи этой инфекции «от больного к больному» при муковисцидозе [10], механизмы инфицирования *Burkholderia cereacia* с развитием ИЭ пока недостаточно изучены.

В наблюдавшейся нами клинической ситуации неэффективность общепринятой стартовой эмпирической терапии ИЭ протезированного клапана комбинацией рифампицина, ванкомицина и гентамицина, назначенной согласно рекомендациям ЕОК в соответствии с наибольшей вероятностью инфи-

цирования грамположительными кокками [17], косвенно свидетельствовала о возможном нетипичном возбудителе, однако до получения результатов бактериологических исследований крови никаких предположений предполагать инфицирование *Burkholderia cereacia* не было.

Главной проблемой при лечении инфекций вызванных *Burkholderia Cereacia* является высокий уровень резистентности к большинству антибиотиков, в том числе к антибиотикам, обычно применяемым при лечении ИЭ [25]. Молекулярные механизмы резистентности микроорганизма включают эффлюкс помпы для хлорамфеникола, белки порины для аминогликозидов, а также бета-лактамазы и антибиотик-связывающие белки для самых различных антибиотиков, в том числе для рифампицина [13, 14, 18]. Возбудитель наиболее чувствителен к тикарцилину, карбапенемам (меропенему), цефалоспорином (цефтазидиму, цефепиму), фторхинолонам (левофлоксацину), пиперациллину [25, 26, 27], однако в наблюдавшемся нами случае к этим препаратам была выявлена резистентность *in vitro*. По литературным данным возбудитель также чувствителен в триметоприму-сульфаметоксазолу [18, 25, 26], лечение которым считается наиболее эффективным при ИЭ, вызванном *Burkholderia cereacia* [15, 20]. Чувствительность к ко-тримоксазолу *in vitro* в наблюдавшемся нами случае ИЭ не тестировалась, но клинически наблюдалась нормализация температуры и улучшение состояния пациентки через 5 суток после начала терапии ко-тримоксазолом.

В связи с редкостью заболевания рекомендаций по антибактериальной терапии ИЭ, вызванного *Burkholderia cereacia*, не существует; решение о выборе антибиотика должно осуществляться на основании результатов определения чувствительности выделенного возбудителя и литературных данных об эффективности его применения в случаях ИЭ [28]. Штаммы *Burkholderia cereacia*, выделенные у больных ИЭ, по данным литературы чаще всего чувствительны к триметоприму-сульфаметоксазолу и хлорамфениколу, и в большинстве наблюдений антибактериальная терапия без включения ко-тримоксазола оказывалась неэффективной [12]. В случаях, описанных в литературе триметоприм-сульфаметоксазол назначался в дозах, варьирующих от 960 до 8400 мг в сутки внутривенно как монотерапия, или в комбинации с канамицином и/или полимиксином В в течение от 10 дней до более 10 месяцев [12, 15, 18, 29]; описано также применение меропенема, цефтазидима (а также их комбинации), левофлоксацина, пиперациллина-тазобактама [12, 20]. С учетом высокой частоты рецидивов при лечении ИЭ, вызванного *Burkholderia cereacia*, считается оправданной продолжительность антибактериальной терапии не менее 8-10 недель с последующим регулярным наблюдением больного в течение 6-12 месяцев [12, 18].

Анализ случаев ИЭ вызванного *Burkholderia cereacia*, представленных в литературе, свидетельствует об

улучшении прогноза при комбинации антимикробной терапии с кардиохирургическим лечением, которое проводится примерно у половины больных [15]. Тем не менее более чем в 50% наблюдений ИЭ вызванного этим редким возбудителем отмечен летальный исход.

К сожалению, у наблюдавшейся нами пациентки, помимо редкого и резистентного к большинству антибиотиков возбудителя ИЭ, изначально определялся высокий риск тромбоэмболических осложнений и согласно современным рекомендациям, несмотря на сохранение функции протеза клапана, имелись показания к хирургическому лечению, от которого пришлось воздержаться из-за технических трудностей повторной операции на сердце [17, 30]. Снижение риска тромбоэмболий при ИЭ возможно через 2-3 недели эффективной антибактериальной терапии [31], однако у пациентки на 9 сутки лечения котримаксазолом возник ишемический инсульт с геморрагической трансформацией и последующим летальным исходом.

Заключение

ИЭ, вызванный *Burkholderia cepacia* — редкая и недостаточно изученная форма заболевания с относительно неблагоприятным прогнозом, что обусловлено мультирезистентностью возбудителя к антибиотикам, которые эмпирически назначаются при ИЭ, склонностью инфекции к рецидивам и наиболее частым возникновением заболевания у больных с протезированными клапанами сердца. Трудности лечения ИЭ, вызванного *Burkholderia cepacia* усугубляет отсутствие общепризнанных рекомендаций, определяющих необходимые дозы антибиотиков, которые следует назначать в соответствии с чувствительностью выделенного возбудителя. Длительность антибактериальной терапии ИЭ, вызванного *Burkholderia cepacia* также остается предметом дискуссий. Наше наблюдение иллюстрирует необходимость бактериологической верификации диагноза ИЭ, особенно в случаях резистентных к стандартной эмпирической терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Список литературы / References

- Munoz P., Kestler M., De Alarcon A. et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine*. 2015; 94(43): 1816.
- Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(5): 463-73.
- Vogkou C., Vlachogiannis N., Palaiodimos L., Kousoulis A. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 35(8): 1227-45.
- Morpeth S., Murdoch D., Cabell C.H. et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 829–35.
- Чипигина Н.С., Белостоцкий А.В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2010; 9 (4): 242-250.
- Chipigina N.S., Belostotsky A.V. Infective endocarditis: a change in predisposing factors and the evolution of pathogens. *Heart: a magazine for practicing doctors*. 2010; 9 (4): 242-250 [In Russian].
- Данилов А.И. и соавт. Этиология инфекционного эндокардита в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 17(1): 4-10.
- Danilov A.I. et al. Etiology of infective endocarditis in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2015; 17 (1): 4-10 [In Russian].
- Chambers S.T., Murdoch D., Morris A. et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multinational cohort. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63181.
- Revest M., Egmann G., Cattoir V., Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2016; 14(5): 523-30.
- Durante-Mangoni E., Andini R., Agrusta F., Iossa D., Mattucci I., Bernardo M., Utili R. Infective endocarditis due to multidrug resistant gram-negative bacilli: single centre experience over 5 years. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25(7): 657-61.
- Spencer R.C. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* and *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. *J. Hosp. Infect.* 1995; 30 Suppl:453-64
- Marco Russo, Paolo Nardi, Guglielmo Saitto et al. Paravalvular leak of a mechanical mitral valve prosthesis associated with *Burkholderia cepacia* subacute endocarditis: a rare case successfully treated by multidisciplinary approach. *Kardiochir. Torakochirurgia. Pol.* 2017; 14(3): 200–202.
- Aggarwal N., Garg S., Pannu H.S., Kler T.S. Fatal *Burkholderia cepacia* early prosthetic valve endocarditis: a very rare case and a review of the literature. *J. Heart. Valve Dis.* 2005; 14: 271–274.
- Valvano M.A., Intracellular survival of *Burkholderia cepacia* complex in phagocytic cells. *Can. J. Microbiol.* 2015; 61(9): 607-15.
- Ho B.T., Dong T.G., Mekelanos J.J. A View to Kill: The Bacterial Type VI Secretion System. *Cell Host Microbe*. 2014; 15(1): 9–21.
- Noriega E.R., Rubinstein E., Simberkoff M.S., Rahal J.J. Subacute and acute endocarditis due to *Pseudomonas cepacia* in heroin addicts. *Am. J. Med.* 1975; 59(1): 29-36.
- Shilpa Bhojraj, Zainulabedin Hamdulay, Mohammed Ali et al. Prosthetic valve endocarditis secondary to *Burkholderia cepacia*. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 23(1): 25–27.
- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *E. Heart Journal* 2015; 36(44): 3075–3128.
- Speller D.C.E. *Pseudomonas cepacia* endocarditis treated with cotrimazole and kanamycin. *Brit. Heart J.* 1972; 35: 47-48.
- Pasayan M.K., Cosca K., Domingo G., Saniel M. Infective endocarditis due to *Burkholderia cepacia* in a patient with a permanent pacemaker. *J. Infect. Dis.* 2010; 14, Supplement 2: S36

20. Ki H.K., Kim S.H., Han S.W., Cheong H.S. A case of native valve endocarditis caused by *Burkholderia cepacia* without predisposing factors. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 114.
21. Mann T., Ben-David D., Zlotkin A., Shachar D., Keller N., Toren A., Nagler A., Smollan G., Barzilai A., Rahav G. An outbreak of *Burkholderia cenocepacia* bacteremia in immunocompromised oncology patients. *Infection.* 2010; 38: 187-194.
22. Martino R., Gomez L., Pericas R., Salazar R., Sola C., Sierra J., Garau J. Bacteraemia caused by non-glucose-fermenting gram-negative bacilli and *Aeromonas* species in patients with haematological malignancies and solid tumours. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19: 320-323.
23. Kaitwatcharachai C., Silpapojakul K., Jitsurong S., Kalnauwakul S. An outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in hemodialysis patients: an epidemiologic and molecular study. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 199-204.
24. Yamunadevi, Ramasubramanian, Senthur Nambi P., Samundeewari, Ramakrishnan N. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteraemia in a tertiary care centre due to contaminated ultrasound probe gel. *J. Hosp. Infect.* 2018 Apr 20. pii: S0195 6701(18)30226-3. doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.014. [Epub ahead of print]
25. Speert D.P. Advances in *Burkholderia Cepacia* Complex. *Paediatr Respir Rev.* 2002; 3: 230-35.
26. Omar M. El-Halfawy, Marwa M. Naguib, Miguel A. Valvano Novel antibiotic combinations proposed for treatment of *Burkholderia cepacia* complex infections *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017; 6: 120.
27. Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Сидоренко С.В., Шагинян И.А., Гинцбург А.Л. Исследование динамики антибиотикорезистентности госпитальных штаммов *Burkholderia cepacia*, выделенных от больных из московских клиник. «Роль клинической микробиологии в профилактике внутрибольничных инфекций». Тезисы доклада Российской научно-практической конференции с международным участием. М. 2004; 93.
28. Centers for Disease Control and Prevention. *Burkholderia cepacia* in healthcare settings. 2016. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/bcepacia.html>. Accessed 16 Jan 2017.
29. Hamilton J., Burch W., Grimmett G., Orme K. et al. Successful Treatment of *Pseudomonas cepacia* Endocarditis with Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1973; 4(5): 551-554.
30. Baltimore R.S., Gewitz M., Baddour L.M. et al. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation.* 2015; 132: 1487-1515.
31. Chipigina N., Vinogradova T., Ozerecki K., Kulichenko V. Thromboembolic complications in Infective Endocarditis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 Abstract Supplement: 3456.

A

Статья получена/Article received 08.06.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
14.06.2018 г.

Модифицированные критерии Дьюка с дополнениями European Society of Cardiology 2015

Большие критерии

Положительная культура крови для ИЭ

- Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови:
 - Viridans streptococci*, *Streptococcus gallolyticus (bovis)*, группа НАСЕК, *Staphylococcus aureus* или внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции или
- Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из постоянно положительной культуры крови:
 - две и более положительные культуры из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов или
 - все три или большая часть 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученных с интервалом в 1 ч и более) или
- Единичная положительная культура крови на *Coxiella burnetii* или титр антител IgG 1 фазы >1:800

Методы визуализации, позитивные для ИЭ

- Позитивная эхокардиограмма для ИЭ:
 - вегетация
 - абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула
 - перфорация или аневризма клапана
 - новая частичная несостоятельность протезированного клапана.
- Аномальная активность вокруг места имплантации искусственного клапана, обнаруженная с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (только если протез был установлен более трех месяцев назад) или с помощью радиоактивно меченых лейкоцитов при выполнении ОФЭКТ/КТ.
- Выраженное паравальвулярное поражение, определяемое с помощью КТ.

Малые критерии

- Предрасположенность, такие как предшествующее состояние сердца или инъекционное применение наркотиков.
- Лихорадка, определяемая как температура выше 38° С.
- Сосудистые явления (включая диагностированные только с помощью методов визуализации): массивные артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джейнуэя.
- Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор.
- Микробиологические признаки: положительная культура крови, не соответствующая большому критерию, отмеченному выше, или серологические признаки активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ.

Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии:

- 2 больших критериев или
- 1 большого и 3 малых критериев или
- 5 малых критериев

Диагноз ИЭ считается возможным при наличии:

- 1 большого и 1 малого критерия или
- 3 малых критериев

Примечание: курсивом выделены дополнения European Society of Cardiology

Сокращения: ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, НАСЕК — *Naemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Источник: *Российский кардиологический журнал* 2016, 1 (129): 80-89