

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

2018 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТОМ 8

№ 5

К 80-летию со дня рождения профессора ИГОРЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА МОРОЗОВА



10 октября 2018 г. Игорю Александровичу Морозову — ученому, одному из ведущих исследователей в области экспериментальной патоморфологии и гастроэнтерологии, замечательному человеку исполняется 80 лет со дня рождения. Профессор Морозов И.А. является автором двух открытий, множества изобретений, десятка монографий и сотен научных статей.

В ИММИ им. И.М. Сеченова он пришел опытным взрослым человеком после нелегкой военной службы на полигонах Новой Земли и работы по электротехнической специальности. В 1969 г., закончив медицинский институт, Игорь Александрович начал свой путь исследователя, освоив сложнейшие электронно-микроскопические методы, в должности старшего лаборанта в ЦНИЛ ИМОЛМИ им. И.М. Сеченова. Пылливость, колоссальная работоспособность и целеустремленность позволили ему в 1973 г. защитить кандидатскую, а в 1977 г. — докторскую диссертации.

Более 20 лет Игорь Александрович проработал в Институте питания, пройдя путь от старшего научного сотрудника до заместителя директора института по научной работе. Являясь руководителем лаборатории электронной микроскопии, профессор Морозов И.А. сосредоточил свои интересы на изучении структурных и функциональных особенностей органов пищеварения в норме и патологии, внёс существенный вклад в раскрытие механизмов секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка, механизмов пристеночного пищеварения и везикулярного транспорта пищевых ингредиентов. Эти исследования стали классическими работами отечественной и мировой науки в области физиологии пищеварения.

Игорь Александрович в последующие годы работал главным научным сотрудником патологоанатомического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и руководителем отдела экспериментальной и клинической патологии ЦНИИ гастроэнтерологии. В этот же период одновременно являлся директором Академической Школы-семинара РАН им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения» и президентом Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Очень важно отметить, что Игорь Александрович первым в России (1974 г.), еще за 8 лет до открытия *Helicobacter pylori* и определения его роли, увидел и описал эту спиралевидную бактерию в просвете секреторных канальцев париетальной клетки. Это уникальное наблюдение было признано Барри Маршаллом, лауреатом Нобелевской

премии за 2005 г., и описано в его книге «*Helicobacter pioneers*» (2002 г.)

Профессор Морозов И.А. в этот период времени интенсивно занимался цитологическим методом диагностики хеликобактерной инфекции, его внедрением в реальную клиническую практику, исследовал механизмы бациллярно-кокковой трансформации *Helicobacter pylori* при нерациональной антихеликобактерной терапии, разрабатывал эффективные методы эрадикационной терапии.

Перейдя на работу в Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, с 2007 г. Игорь Александрович с творческим азартом углубился в изучение вирусной патологии печени. Его работы по изучению роли анелловирусов и латентных инфекций, вызванных вирусами гепатитов, являются абсолютно новыми в вирусологии, имеют существенную клиническую значимость, поражают четкой логикой и яркой наглядностью.

Выступления профессора Морозова И.А., благодаря великолепному ораторскому мастерству, способности просто и понятно излагать сложные биологических процессы собирают полные аудитории слушателей. Игорь Александрович по-прежнему является генератором новых идей. Его высочайшая эрудированность, широта научного кругозора, творческий азарт привлекают к себе молодых исследователей и опытных коллег. Под руководством профессора Морозова И.А. защищено 28 кандидатских и докторских диссертаций. Ученики Игоря Александровича в настоящее время работают во многих научных и медицинских центрах различных регионов России и за рубежом.

Сегодня в условиях реформирования науки и здравоохранения огромный опыт профессора Морозова И.А. особенно востребован в сфере научно-организационной и административной работы.

Многолетний безупречный добросовестный труд и научно-практические достижения Игоря Александровича отмечены многочисленными премиями Академии медицинских наук, Правительства Москвы, Министерства Здравоохранения и правительственными наградами.

Профессор Морозов И.А. в свой 80-летний юбилей продолжает активно трудиться заместителем руководителя Института в ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», является руководителем и ответственным исполнителем ряда научных тем государственного задания.

Редколлегия журнала «Архивъ внутренней медицины», друзья, коллеги и ученики в этот знаменательный день сердечно поздравляют дорогого Игоря Александровича с юбилеем и желают новых научных достижений, благополучия, бодрости и крепкого здоровья.

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)

Ойроткина 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, академик РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)

Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

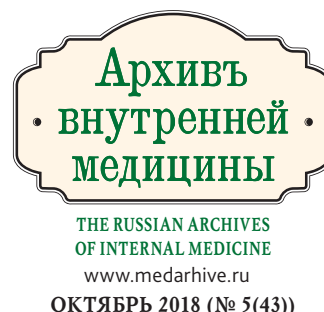
Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

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: 10.20514/2226-6704-2018-5



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

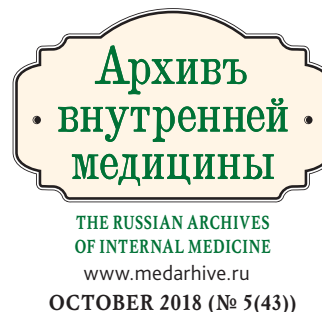
Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky 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)
Mikhin 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 Yuri Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Ignatenko Grigory Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yuri Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Troshina Ekaterina Anatolievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
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.



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: 10.20514/2226-6704-2018-5

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

- Д.М. Максимов
Консультирование курящего пациента 327

Обзорные статьи

- А.М. Алиева, Е.В. Резник,
Э.Т. Гасанова, И.В. Жбанов,
И.Г. Никитин
Клиническое значение определения
биомаркеров крови у больных с хронической
сердечной недостаточностью 333

- Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин,
И.В. Канишева, Д.В. Борт,
А.Н. Загоруйко
Роль интервенционных методов в лечении
острой легочной эмболии 346

- А.Ю. Горбунов, Е.С. Бобылева,
В.А. Зеленин, Е.В. Суворова
Роль эндотелиальной дисфункции и ранних
нарушений функционального состояния
печени при внебольничной пневмонии
(обзор литературы) 361

Оригинальные статьи

- С.П. Мелихова, В.И. Шевцова,
А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова
Изучение коморбидной патологии при
сахарном диабете 2 типа как осложнении
метаболического синдрома 366

- Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк,
А.Н. Загоруйко
Клиническая и прогностическая значимость
гипонатриемии у больных с декомпенсацией
хронической сердечной недостаточности 372

- В.И. Мазуров, В.С. Никифоров
Евгений Сергеевич Боткин и Сергей
Сергеевич Боткин как представители научной
клинической школы Сергея Петровича
Боткина 382

- Н.Ф. Плавунцов, Н.И. Гапонова,
В.А. Кадышев, В.Р. Абдрахманов,
А.Е. Акимов, А.И. Кулик
Клинико-статистический анализ пациентов
с фибрилляцией предсердий 389

Разбор клинических случаев

- Т.В. Трешкур, А.А. Татаринова,
Е.А. Рыньгач
Поиск причин желудочковой тахикардии,
индуцированной физической нагрузкой —
возможности метаболической терапии 394

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

- D.M. Maksimov*
Smoking cessation counselling 327

REVIEW ARTICLES

- A.M. Aliyeva, E.V. Reznik,
E.T. Hasanova, I.V. Zhanov,
I.G. Nikitin*
Clinical value of blood biomarkers in patients
with chronic heart failure 333
- N.T. Vatutin, G.G. Taradin,
I.V. Kanisheva, D.V. Bort,
A.N. Zagorujko*
The role of interventional methods in treatment
of pulmonary embolism 346
- A.Yu. Gorbunov, H.S. Bobyleva,
V.A. Zelenin, H.V. Suvorova*
Inflammation role in formation of early
disturbances of a functional condition of a liver
at community — acquired pneumonia
(literature review) 361

ORIGINAL ARTICLE

- S.P. Melikhova, V.I. Shevcova,
A.A. Zujkova, Ju.A. Kotova*
Studying of comorbid pathology at the 2 types
diabetes as the complication of the metabolic
syndrome 366
- N.T. Vatutin, A.N. Shevelyok,
A.N. Zagorujko*
Clinical and prognostic value of hyponatremia
in patients with chronic heart failure 372
- V.I. Mazurov, V.S. Nikiforov*
Evgeny Sergeevich Botkin and Sergey Sergeevich
Botkin as representatives of the scientific clinical
school Sergei Petrovich Botkin 382
- N.F. Plavunov, N.I. Gaponova,
V.A. Kadyshchev, V.R. Abdrachmanov,
A.E. Akimov, A.I. Kulik*
Clinical and statistical evaluation of the calls
of patients with atrial fibrillation 389

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- T.V. Treshkur, A.A. Tatarinova,
E.A. Ryngach*
Search of the stress induced ventricular
tachycardia reasons — the metabolic therapy
opportunities 394

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>

Д.М. Максимов*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра профилактической и семейной медицины, Екатеринбург, Россия

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КУРЯЩЕГО ПАЦИЕНТА

D.M. Maksimov*

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of preventive and family medicine, Yekaterinburg, Russia

SMOKING CESSATION COUNSELLING

Резюме

Табакокурение является ведущей устранимой причиной преждевременной заболеваемости и смертности, приводя к потере около 15 лет здоровой жизни. Среднемировая распространенность табакокурения составляет 21% (35% среди мужчин и 6% среди женщин), с худшими показателями в странах с низкими и средними доходами населения. В Российской Федерации курит 31% взрослых (51% мужчин и 14% женщин), при этом в последнее десятилетие распространенность табакокурения снижается приблизительно на 1% в год. С медицинской точки зрения табакокурение представляет собой расстройство поведения, вызванное психофизической зависимостью от никотина. Возникающие при табачной зависимости курительные ритуалы и абстинентный синдром препятствуют успешному отказу от курения. Основными задачами врача являются выявление курящих пациентов, повышение готовности курильщиков к отказу, а также облегчение абстинентного синдрома и предотвращение срыва у тех, кто бросает курить. Курительный статус и мотивация к отказу должны быть оценены у каждого пациента, обращающегося за медицинской помощью. Всем курильщикам необходимо недвусмысленно рекомендовать бросить в персонализированной и доброжелательной манере. Дальнейшее содержание медицинской помощи определяется готовностью пациента к отказу. Пациентам, не настроенным обсуждать прекращение курения, необходимо продемонстрировать готовность помочь в отказе в будущем. С пациентами, не готовыми бросить курить в ближайшее время, проводится краткое мотивационное собеседование, при котором с помощью открытых вопросов обсуждаются значимость освобождения от курения и возможные препятствия к успешному отказу. С пациентом, который готов полностью прекратить курение, врач проводит поведенческое консультирование, которое помогает преодолеть курительные ритуалы, а также назначает медикаментозное лечение абстинентного синдрома (препараты никотин-заместительной терапии или агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов). На повторных консультациях через неделю и месяц после даты отказа следует оценить эффективность лечения, а также успехи и трудности в преодолении курительных ритуалов. У продолжающих курить при последующих посещениях следует повторно оценивать готовность к отказу и повторять мотивационное собеседование. По показаниям пациенту рекомендуются скрининговые обследования для ранней диагностики ассоциированных с курением заболеваний.

Ключевые слова: табачная зависимость, отказ от курения, мотивационное собеседование, препараты для лечения табакокурения

Для цитирования: Максимов Д.М. КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КУРЯЩЕГО ПАЦИЕНТА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 327-332. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-327-332

Abstract

Tobacco use is the leading preventable cause of premature morbidity and death in the world and it is responsible for approximately 15 years of healthy life lost. The world average smoking prevalence is 21% (35% for men and 6% for women), with the worst situation in low- and middle-income countries. In the Russian Federation, 31% of adults smoke (51% of men and 14% of women); meanwhile in the last decade the prevalence of smoking declines by about 1% per year. From a clinical standpoint, smoking is a behavioral disorder caused by psychophysical dependence from nicotine. Tobacco dependence is associated with the characteristic smoking habits and withdrawal symptoms that prevent successful cessation. The role of physician is to identify smokers on a regular basis, increase their readiness to quit, and support them during a quit attempt. Smoking status should be assessed in any patient who seeks medical care. All tobacco users should be encouraged to quit in a clear and personalized manner. The further content of medical care is determined by the patient's willingness to make a quit attempt. For those who are not ready to discuss smoking cessation, physician should express readiness to help in a quit attempt at any time. For the patients who are not ready to quit at this time, physician should initiate brief motivational intervention and discuss possible benefits of smoking cessation and obstacles to successful quitting. For those who are ready to quit, physician provides behavioral counselling and prescribes medications (nicotine replacement therapy or nicotinic receptor partial agonists). At the

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

follow-up visits in a week and a month after the quit date, physician should discuss treatment effectiveness and problems with smoking habits. For continued smokers physician should reassess their readiness to quit at the following visits and repeat motivational interviewing. Screening tests for smoking-related diseases should be recommended when necessary.

Key words: tobacco use disorder, smoking cessation, motivational interviewing, tobacco use cessation products

For citation: Maksimov D.M. SMOKING CESSATION COUNSELLING. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 327-332. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-327-332

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-327-332

ААНР — агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов, ИПЛ — индекс пачка-лет, НЗТ — никотин-заместительная терапия

Эпидемиология табакокурения

Табакокурение является ведущей устранимой причиной преждевременной смертности в мире, приводя к гибели 7 миллионов человек ежегодно [1]. Общее число курильщиков превышает один миллиард, причем 80% из них проживают в странах с низким и средним уровнем доходов, преимущественно в Китае, Индии и странах Юго-Восточной Азии. По данным крупного эпидемиологического исследования Global Adults Tobacco Survey (GATS) в 2016 году в Российской Федерации (РФ) курили более 36 млн. человек или 31% взрослого населения [1]. В последнее десятилетие в РФ наблюдается снижение распространенности табакокурения приблизительно на 1,2% в год, во многом благодаря присоединению к рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака и проведению активной государственной антитабачной политики [2]. Тем не менее, РФ по-прежнему остается в числе стран с высокой распространенностью курения, особенно среди мужчин (табл. 1).

Средний возраст начала ежедневного курения в РФ составляет 17 лет, у 64% курильщиков наблюдаются признаки сильной никотиновой зависимости, а 56% планируют или думают об отказе [1]. К развитию табачной зависимости предрасполагают мужской пол, курящие члены семьи или сверстники, бедность, низкий уровень образования, а также перенесенное сильное психотравмирующее событие [3]. Расстройства психического здоровья, антисоциальное и криминальное поведение также ассоциированы с более высокой распространённостью табакокурения [4, 5].

Патофизиология табачной зависимости

Пагубное влияние табачного дыма на здоровье обусловлено длительным воздействием никотина, угарного газа и других продуктов сгорания. Собственно никотин обладает психоактивным действием, вызывая чувство удовольствия за счёт стимуляции выделения дофамина и эндогенных опиоидов в головном мозге. Кроме того, никотин стимулирует выброс адреналина, что приводит к усилению активности центральной нервной системы, подавлению чувства голода, а также повышению артериального давления и частоты сердечных сокращений. При регулярном курении табака естественная способность испытывать удовольствие атрофируется, в результате чего даже при временном лишении никотина у курильщика развивается абстинентный синдром в виде повышенной тревожности, раздражительности, беспокойства, нарушения концентрации, бессонницы и повышения аппетита. Как следствие, эмоциональное равновесие у ежедневного курильщика в значительной степени определяется наличием или отсутствием никотина в крови. Возникающий порочный круг приводит к формированию сильной психофизической зависимости, сопоставимой с зависимостью от некоторых опиатов. Со временем у постоянного курильщика дополнительно формируются поведенческие автоматизмы и курительные ритуалы, с помощью которых он справляется, как ему кажется, с внешними стрессами, утомлением и скукой. В МКБ-10 табакокурение закономерно относится к психическим расстройствам и расстройствам поведения, связанным с употреблением психоактивных веществ (код F17.2 — синдром зависимости от табака). При этом вдыхание дыма как таковое является вынужденным следствием

Таблица 1. Распространённость табакокурения в Российской Федерации в сравнении мировыми данными
Table 1. Prevalence of tobacco smoking in the Russian Federation compared to world data

Распространенность табакокурения/ Tobacco smoking prevalence	Всего/ Overall	Мужчины/ Man	Женщины/ Woman
Российская Федерация ¹ / Russian Federation	31%	51%	14%
Страны с высоким уровнем доходов ² / High-income countries	23%	29%	18%
Среднемировой показатель ² / Global average	21%	35%	6%

1. Global Adult Tobacco Survey, Russia, 2016.
2. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017.

никотиновой зависимости, однако именно оно ответственно за основные неблагоприятные последствия для здоровья. Табакокурение является сильным и, нередко, ведущим фактором риска большого числа сердечно-сосудистых, легочных и злокачественных заболеваний, репродуктивных расстройств, задержки нервно-психического развития у детей, катаракты, остеопороза, язвенной болезни, тиреотоксикоза и пр. [5]. В целом последствия систематического курения можно охарактеризовать как преждевременное старение. Ежедневный курильщик теряет около 15 лет полноценной жизни за счет раннего развития хронических заболеваний и преждевременной смерти [3]. Врач любой специальности может много сделать для лечения и общего оздоровления своих пациентов, если включит консультирование по отказу от курения в обязательный перечень своих рекомендаций.

Консультирование курящего пациента

Прекращение табакокурения является важнейшей медико-социальной задачей, поэтому в развитых системах здравоохранения врачей финансово и организационно стимулируют консультировать курящих пациентов. Как правило, отказ от курения не является основным поводом для обращения за медицинской помощью, поэтому врач должен быть готов уделить этому вопросу дополнительно 5-10 минут своего приема. Краткое консультирование рекомендуется проводить, следуя пяти последовательным правилам (в оригинале — **5A: Ask; Advise; Assess; Assist; Arrange** [6]):

1. **Спрашивать** о курении всех пациентов
2. **Советовать** всем курильщикам бросить
3. **Оценить** готовность к отказу от курения
4. **Помочь** пациенту в осуществлении отказа
5. **Поддержать** в процессе отказа от курения

1. СПРАШИВАТЬ О КУРЕНИИ ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ

У каждого амбулаторного или госпитального пациента старше 18 лет необходимо выяснить статус курения. Опрос (анкетирование) может проводить врач, медицинская сестра в рамках доврачебного приема или администратор. Кроме регистрации статуса курения, желательно уточнить количество выкуриваемых в сутки сигарет, стаж курения (в годах), и рассчитать индекс пачка-лет (ИПА = [среднее число сигарет, выкуриваемых в сутки $\times$ стаж курения в годах] / 20). Статус курения (курит, никогда не курил, бросил курить) отмечается в первичной медицинской документации, при возможности — на лицевой стороне амбулаторной карты или истории болезни.

2. СОВЕТОВАТЬ ВСЕМ КУРИЛЬЩИКАМ БРОСИТЬ

Всем курильщикам следует недвусмысленно рекомендовать отказ от курения, делая акцент на положительных последствиях освобождения от табачной зависимости. При этом желательно избегать автори-

тарного стиля общения и обвинительных нотаций. Примеры рекомендаций: «Отказ от курения — это самое лучшее, что Вы можете сделать для своего здоровья», «Как Ваш лечащий врач, я Вам настоятельно рекомендую отказ от курения». Совет должен быть ясным, однозначным и персонализированным. Например, молодой женщине можно сказать о важности отказа от курения для рождения здорового ребенка; для родителей будет важен пример, который они подадут детям или вред пассивного курения; у пациента средних лет можно оценить влияние курения на сердечно-сосудистый риск или течение хронических заболеваний. Например, «Продолжение курения может существенно ухудшить течение Вашего заболевания, а отказ приведет к быстрому облегчению симптомов и уменьшению потребности в медикаментах». Всем курящим необходимо предложить помощь в отказе от курения.

3. ОЦЕНИТЬ ГОТОВНОСТЬ К ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ

Признаками высокой готовности или мотивации к отказу являются прошлые попытки бросить курить, а также готовность бросить в ближайшее время, в том числе при наличии врачебной поддержки. Мотивация пациента и уверенность в собственных силах могут быть оценены с помощью двух вопросов «Хотели ли бы Вы бросить курить?» и «Как Вы оцениваете свои шансы на успешный отказ?». Можно задать нейтральный вопрос «Что Вы думаете о своем курении?». В зависимости от ответа на эти вопросы курящие пациенты могут быть условно разделены на три группы: не готовые бросать и обсуждать отказ от курения; не готовые бросать в настоящее время, но не исключающие такую возможность в будущем (колеблющиеся); готовые бросить в ближайшее время. Пациентам, которые не хотят бросать курить и даже отказываются обсуждать эту тему, надо предоставить возможность передумать: «Я понимаю, что сейчас Вы не настроены бросить курить, однако если Вы передумаете, я всегда буду рад(а) Вам помочь». При дальнейших контактах следует возвращаться к теме отказа от курения в доброжелательной манере, ожидая изменения мотивации пациентов.

С пациентами, которые не готовы к отказу в ближайшее время, но в перспективе не исключают для себя такую возможность, проводится краткое **мотивационное собеседование** (оригинальный термин — Motivational Interviewing [7]). Мотивационное собеседование проводится в неконфронтационной, доброжелательной манере, помогая пациенту разрешить амбивалентность в отношении собственного курения, основываясь на долгосрочных позитивных целях. Под амбивалентностью понимается внутренний конфликт, который так или иначе присутствует у большинства курильщиков, например, когда пациент осознает всю противоестественность и вред курения, но предпочитает об этом не думать или пытается найти оправдание своему поведению. Задача врача — проявить это внутренний конфликт и помочь паци-

енту разрешить его в позитивном направлении. Само название «мотивационное собеседование» или «интервью» предполагает использование открытых, безоценочных вопросов, которые помогают пациенту выразить свое отношение к табакокурению. Упрощенный вариант мотивационного собеседования включает пять основных компонентов (в оригинале — **5 R: Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition** [6]):

- 1. Значимость.** Поощрить пациента высказаться, почему отказ от курения может быть важен лично для него, например, «Ради чего Вы могли бы сделать попытку отказа от курения?».
- 2. Риски.** Попросить пациента озвучить проблемы, которые он связывает с курением. Например, «Есть ли у Вас проблемы со здоровьем, которые вызваны курением?», «Знаете ли Вы что-нибудь о рисках для своего здоровья или для здоровья близких людей, которые могут быть связаны с курением?».
- 3. Вознаграждение.** Попросить пациента перечислить позитивные последствия отказа от курения. Например, «Что хорошего произойдет в Вашей жизни, если Вы бросите курить?», «Знаете ли Вы, как отказ от курения может улучшить Ваше здоровье?», или «Обрадуются ли Ваши близкие, если Вы бросите курить?».
- 4. Препятствия.** Спросить у пациента о проблемах, которые препятствуют успешному отказу и порекомендовать способы их преодоления. Это может быть боязнь синдрома отмены или прибавки веса, влияние курящего окружения или высокий уровень стресса. Пациентам, опасющимся синдрома отмены, можно посоветовать постепенное снижение числа выкуриваемых сигарет на фоне использования препаратов никотин-заместительной терапии (см. ниже).
- 5. Повторение.** При последующих посещениях необходимо возвращаться к теме отказа от курения и оценивать изменения в мотивации. Если пациент по-прежнему не готов к отказу, следует закончить собеседование на позитивной ноте, например, «Это непростая задача, но я уверен(а), что Вы сможете преодолеть зависимость от табака, и я всегда готов(а) Вам в этом помочь».

Пункты «Риски» и «Вознаграждение» особенно важны для пациентов, которые сомневаются в необходимости отказа от курения. У пациентов, настроенных на отказ, но не уверенных в своей способности справиться с курением, особое внимание следует уделить пункту «Препятствия».

4. Помочь пациенту в отказе от курения

Пациентам, которые готовы отказаться от курения в ближайшее время, необходимо дать поведенческие рекомендации и, по показаниям, назначить медикаментозное лечение никотиновой зависимости.

Проводя **поведенческое консультирование**, врач эмоционально поддерживает пациента и обучает его навыкам самоконтроля, помогая преодолеть поведенческие автоматизмы и ритуалы, связанные

с курением. В рамках консультирования рекомендуется установить точную дату отказа, обсудить важность полного воздержания от курения особенно в первые две недели; посоветовать обдумать защитное поведение в типичных ситуациях, которые могут спровоцировать срыв (волнение, скука, употребление алкоголя, курящая компания); порекомендовать способы преодоления внезапного желания закурить, например, глубокое и медленное брюшное дыхание. Также рекомендуется обсудить с пациентом основные позитивные ожидания и преимущества, связанные с отказом от курения и поддержать главный мотив, ради которого предпринимается попытка отказа. Пациентам, обеспокоенным прибавкой веса, необходимо дать рекомендации по рациональному питанию (например, пирамида здорового питания) и увеличению физической активности. Для скорейшего восстановления естественного эмоционального равновесия пациенту рекомендуется избегать конфликтных ситуаций, стремиться к позитивным эмоциям, высыпаться, избегать употребления алкоголя и освоить навыки релаксации.

Медикаментозное лечение помогает купировать проявления синдрома отмены и тягу к сигарете, повышая шансы на успешный отказ как минимум в 2 раза [8]. Чем сильнее никотиновая зависимость, тем более оправдано назначение медикаментов. Признаками сильной никотиновой зависимости являются ежедневное выкуривание более 10 сигарет, выкуривание первой сигареты в течение 30 минут после просыпания («утреннее накуривание»), а также типичные проявления синдрома отмены при прошлых попытках отказа или вынужденном воздержании от курения. Медикаментозное лечение не показано тем, кто курит не каждый день или выкуривает менее 5 сигарет в день. Синдром отмены никотина проходит в течение 2-4 недель, медикаментозное лечение назначается на срок 8-10 недель.

Наиболее изученными средствами лечения табачной зависимости являются препараты **никотин-заместительной терапии (НЗТ)**, они чаще всего рекомендуются в качестве средств первой линии. Медицинский никотин уменьшает проявления синдрома отмены, при этом не вызывает привыкания. Для тех, кто курит 5-10 сигарет в сутки, рекомендуется использовать препараты НЗТ короткого действия по потребности: таблетку, жевательную резинку или спрей «Никоретте». Одна доза препарата обычно составляет 2 мг и позволяет заменить около 2 сигарет. Спрей является наиболее быстродействующим средством. При курении 10-20 сигарет в сутки рекомендуется использовать пластырь с замедленным высвобождением никотина «Никоретте» 16-часового действия в дозе 15 или 25 мг; при курении 20 сигарет (пачка) и более — пластырь 25 мг и одно из короткодействующих средств (жевательная резинка, таблетка, спрей) по потребности. Пластырь 24-часового действия «Никвитин» 21 (14, 7) мг рекомендует-

ся при выраженном утреннем накуивании или при круглосуточном курении (работе в ночные смены). НЗТ назначается в полной дозе за две недели до даты отказа на фоне сокращения числа выкуриваемых сигарет или непосредственно в день отказа от курения и продолжается в течение 8-10 недель. В последние недели лечения используется пластырь «Никоретте» 10 мг или короткодействующие средства по потребности. Препараты НЗТ обычно хорошо переносятся и отпускаются без рецепта. В редких случаях возможны побочные эффекты, связанные с адrenomергическим действием никотина (сердцебиение, головная боль, бессонница, повышение АД) или местные аллергические реакции при использовании пластыря. В этих случаях рекомендуется уменьшить дозу или сменить вид препарата НЗТ. Ограничениями к использованию препаратов НЗТ являются обострения сердечно-сосудистых заболеваний и беременность.

Другая группа препаратов для лечения табачной зависимости представлена **агонистами-антагонистами никотиновых рецепторов (ААНР)**. Они конкурентно связываются с рецепторами центра удовольствия, блокируя доступ никотина к головному мозгу, при этом за счет стимулирующего дофаминергического эффекта облегчают проявления синдрома отмены. Растительный ААНР «Табекс» (МНН Цитизин) с успехом используется для лечения табачной зависимости в странах Восточной Европы уже более 50 лет. В последнее десятилетие в высококачественных клинических испытаниях этот препарат подтвердил свою высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с другими медикаментами для лечения табачной зависимости [9]. Табекс назначается за 1-5 дней до даты отказа на фоне снижения числа выкуриваемых сигарет и принимается по схеме в течение одного месяца. Препарат, как правило, хорошо

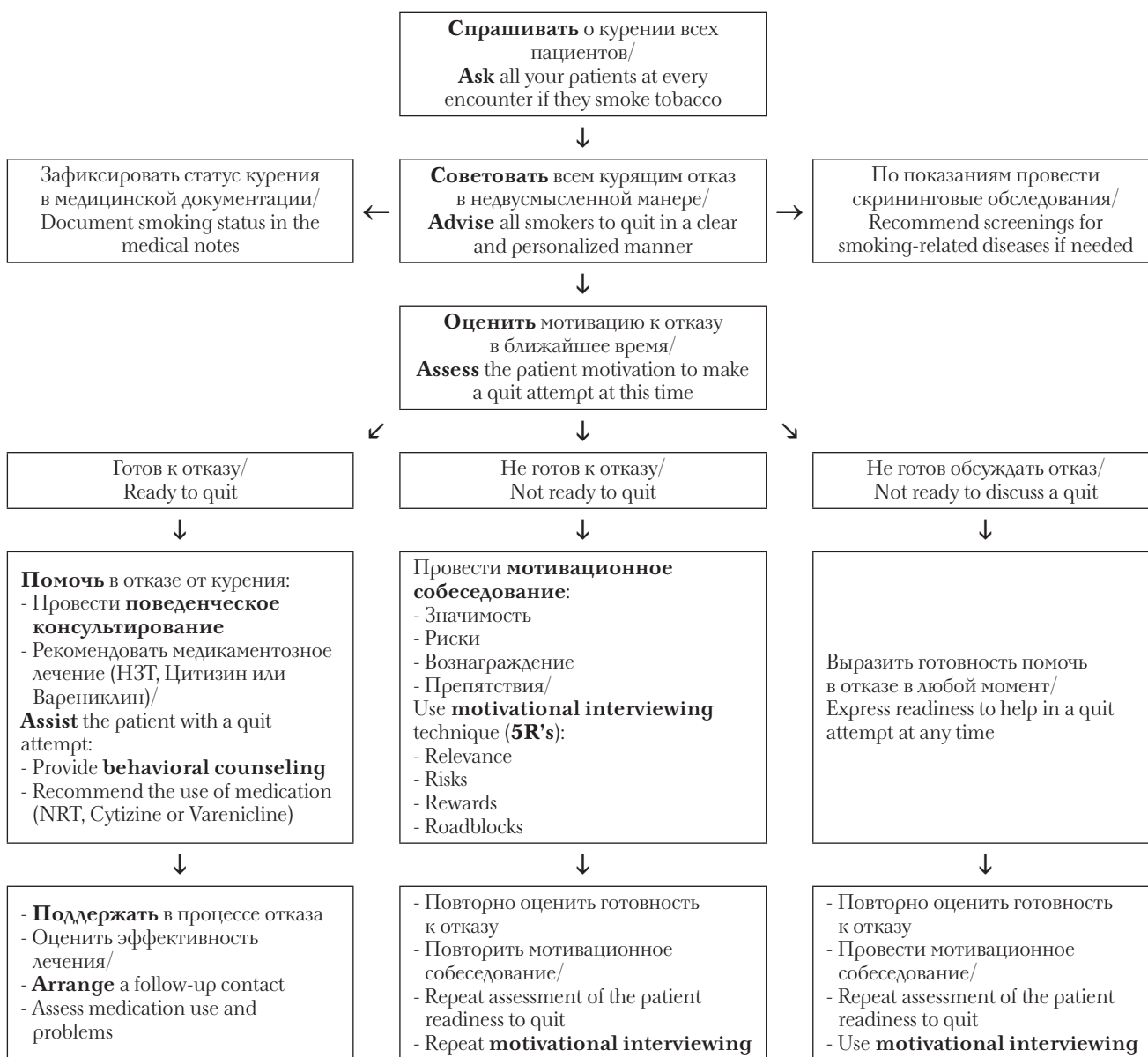


Рисунок 1. Алгоритм консультирования курящего пациента

Figure 1. Smoking cessation counseling approach

переносится и отпускается без рецепта, противопоказания в целом аналогичны НЗТ. Преимуществом препарата является его невысокая стоимость, а к недостаткам следует отнести сложную схему приема.

Единственным синтетическим ААНР на рынке является препарат «Чампикс» (МНН Варениклин). Чампикс сопоставим по эффективности с комбинированной НЗТ, повышая шансы на отказ от курения приблизительно в три раза [7]. Препарат назначается за две недели до даты отказа в дозе 0,5 — 1 мг в день, затем принимается в течение 10 недель по таблетке 1 мг 2 раза в день. Чампикс в целом хорошо переносится, наиболее частым побочным эффектом является тошнота (до 30% пациентов). Ранее существовали опасения о повышении риска суицидальных и сердечно-сосудистых событий на фоне приема Чампикса, однако в последних крупных исследованиях эти данные не подтверждаются [40, 41]. Чампикс назначается лечащим врачом с учетом противопоказаний и индивидуальных особенностей пациента, отпускается по рецепту.

5. Поддержать в процессе отказа от курения

Пациентам, бросающим курить, рекомендуются повторные консультации через неделю и месяц после даты отказа. При повторном визите необходимо оценить выраженность синдрома отмены, уточнить эффективность и переносимость медикаментов, при необходимости скорректировать дозу или лекарственную форму препаратов НЗТ, оценить динамику веса. Также полезно повторить поведенческое консультирование с акцентом на позитивные изменения психического и физического здоровья после отказа и эмоционально поддержать пациента. В случае рецидива курения необходимо совместно проанализировать причины срыва, рекомендовать повторную попытку, при необходимости рассмотреть другой вариант медикаментозного лечения.

Пациент считается излеченным от табачной зависимости, если через 6 месяцев от даты отказа ему удастся полностью воздерживаться от курения. К этому сроку у большинства пациентов восстанавливается естественная саморегуляция настроения и угасают курительные ритуалы.

Обследование для ранней диагностики ассоциированных с курением хронических заболеваний (скрининг).

Всем курящим 40 лет и старше следует измерить АД, уровень холестерина в плазме и оценить 10-летний сердечно-сосудистый риск с использованием прогностической шкалы SCORE или аналогов (например, ASCVD). Пациентам 55 — 85 лет с большим стажем курения (ИПЛ ≥ 30) рекомендуется ежегодная низкодозная компьютерная томография для ранней

диагностики рака легких. Курящим мужчинам 65 лет и старше рекомендуется однократное УЗИ брюшной аорты для ранней диагностики аневризмы [12].

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. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: World Health Organization. 2017; 263 p.
2. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Российская Федерация. Краткий обзор, 2016 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2016; 9 с. Global Adult Tobacco Survey: Russian Federation. Executive summary 2016. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe. 2016; 9 p. [In Russian].
3. Centers for Disease Control and Prevention. Current Cigarette Smoking Among Adults—United States, 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2018; 67(2): 53-9 [accessed 2018 Feb 22].
4. Kim J., Fleming C.B., Catalano R.F. Individual and social influences on progression to daily smoking during adolescence. Pediatrics. 2009; 124(3): 895-902.
5. West R., Shiffman S. Fast Facts: Smoking Cessation. Second edition. Health Press Limited, Oxford, UK. 2007; 81 p.
6. Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care. Geneva: World Health Organization. 2014.
7. Миллер У.Р., Роллник С. Мотивационное консультирование: как помочь людям измениться. М.: Эксмо. 2017; 544 с. Miller W.R., Rollnick S. Motivational Interviewing: Preparing People for Change. M.: Eksmo. 2017; 544 p
8. Cahill K., Stevens S., Perera R. et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 5:CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
9. Leaviss J., Sullivan W., Ren S., et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2014; 18(33): 1-120.
10. Anthenelli R.M., Benowitz N.L., West R., et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2016; 387(10037): 2507-20.
11. Benowitz N.L., Pipe A., West R., et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online April 09, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0397.
12. The Guide to Clinical Preventive Services 2014: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014; 123 p.

А

Статья получена/Article received 24.05.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
04.06.2018 г.

**А.М. Алиева*¹, Е.В. Резник¹, Э.Т. Гасанова¹,
И.В. Жбанов², 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 — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.M. Aliyeva*¹, E.V. Reznik¹, E.T. Hasanova¹, I.V. Zhbanov², I.G. Nikitin¹

¹ — Department of Hospital Therapy № 2 of the Faculty of Medicine of the Federal State Educational Institution Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — Federal State Scientific Institution «Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky», Moscow, Russia

CLINICAL VALUE OF BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Резюме

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) широко изучаются различные лабораторные биохимические маркеры — биомаркеры, такие как натрийуретические пептиды (НУП), растворимый ST2 рецептор, копеппин, галектин-3. Европейское общество кардиологов при подозрении на СН рекомендует определять уровень НУП в крови и использовать его повышение в качестве одного из обязательных критериев диагностики при ХСН с промежуточной (средней) и сохраненной (сохранной) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Динамика концентрации НУП может быть отражением эффективности проводимой терапии и необходимости титрации дозы лекарственных препаратов. Неприлизин разрушает НУП, но не разрушает их предшественники, в т.ч. NT-proBNP. Поэтому его целесообразно использовать в качестве маркера терапевтической эффективности и прогноза при применении ингибиторов неприлизина, которые входят в состав новой группы лекарственных препаратов АРНИ (препарат сакубитрил/валсартан). ST2 представляет собой рецептор белковой природы к интерлейкину-33 (ИЛ-33). Трансмембранная форма ST2 (ST2L) связывается с ИЛ-33 и образует комплекс ИЛ-33/ST2L, который обладает кардиопротективным действием, препятствует развитию гипертрофии миокарда, фиброза и апоптоза. Растворимый ST2 рецептор (sST2) является «ловушкой» для ИЛ-33 и нивелирует защитные эффекты комплекса ИЛ-33/ST2L, что приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, дилатации камер и снижению сократительной способности сердца. Он может рассматриваться как маркер неблагоприятного прогноза при СН, однако он не является специфичным. Копептин является частью предшественника аргинин-вазопрессина, или антидиуретического гормона (АДГ), играющего важную роль в патогенезе ХСН. Поскольку АДГ имеет короткий период полужизни и нестабилен вне организма, копеппин в настоящее время активно исследуется. Его уровень повышается при декомпенсации ХСН, взаимосвязан с функциональным классом (ФК) ХСН. Комбинированное измерение концентрации копеппина и НУП может улучшить стратификацию риска у пациентов с ХСН. Галектин-3 — пептид, который стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза. Он увеличивается у больных с СН, связан с тяжестью состояния, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, прогнозом. В настоящее время НУП являются общепризнанными биомаркерами, которые могут и должны применяться в повседневной клинической практике. Для доказательства необходимости широкого использования других биомаркеров необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, биохимический анализ крови, инфаркт миокарда, натрийуретические пептиды, мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP, растворимый ST2 рецептор, копеппин, галектин-3, прогноз, стратификация риска, диагностика, лечение, ведение

Для цитирования: Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 333-345. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

Abstract

Biomarkers (various laboratory biochemical markers), such as natriuretic peptides (NP), soluble ST2 receptor, copeptin, galectin-3, are widely studied in patients with chronic heart failure (CHF). The European Society of Cardiology recommends the determination of blood NP level in suspicion of HF and its use as one of the mandatory diagnostic criteria for CHF with preserved and mid-range ejection fraction. Dynamics of NP concentration may be predictor of the effectiveness of the therapy and the necessity of the titration of the dose of HF drugs. Neprilysin destroys NP, but does not destroy their precursors, including NT-proBNP. Therefore, it is necessary to use NT-proBNP as a marker of therapeutic efficacy and prognosis when using neprilysin inhibitors (sacubitril). ST2 is a protein receptor for interleukin-33 (IL-33). The transmembrane ST2 (ST2L) binds to IL-33 and forms the IL-33/ST2L complex, which has a cardioprotective effect, prevents the development of myocardial hypertrophy, fibrosis and apoptosis. The soluble ST2 receptor (sST2) is a "trap" for IL-33 and neutralizes the protective effects of the IL-33/ST2L complex, which leads to hypertrophy and fibrosis of the myocardium, dilatation of the chambers and reduction of the contractility of the heart. It can be considered as a marker of unfavorable prognosis in heart failure, but it is not specific. Copeptin is a part of the arginine-vasopressin, or antidiuretic hormone, precursor which plays an important role in the pathogenesis of CHF. Since arginine-vasopressin has a short half-life and is unstable outside the body, copeptin is being actively investigated. Its level increases during the CHF decompensation and relates with the functional class of CHF. A combined measurement of the concentration of copeptin and NP may improve the risk stratification in CHF patients. Galectin-3 is a peptide that stimulates the activation of fibroblasts and the development of fibrosis. It increases in CHF patients and is associated with the severity of the condition, systolic and diastolic LV dysfunction and prognosis. Currently, NP are the best biomarkers that can and should be used in routine clinical practice. To prove the need for widespread use of other biomarkers, additional research is needed.

Key words: *chronic heart failure, biomarkers, biochemical blood test, myocardial infarction, natriuretic peptides, brain natriuretic peptide, NT-proBNP, soluble ST2 receptor, copeptin, galectin-3, prognosis, risk stratification, diagnosis, treatment, management*

For citation: Alieva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T., Zbanov I.V., Nikitin I.G. STUDYING OF COMORBID PATHOLOGY AT THE 2 TYPES DIABETES AS THE COMPLICATION OF THE METABOLIC SYNDROME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 333-345. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

CNP — С-тип НУП, DNP — D-тип НУП, NT-proANP — N-терминальный предсердный натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, АВП — аргинин-вазопрессин, АДГ — антидиуретический гормон, АДГ — антидиуретический гормон, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ИЛ-33 — интерлейкин-33, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, НУП — натрийуретические пептиды, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Эхо-КГ эхокардиографическое исследование

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — является следствием многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума [1, 2]. ХСН — состояние, сопровождающееся значительным ухудшением качества и сокращением продолжительности жизни больного [1, 2]. Распространенность ХСН в популяции довольно высока. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации, она составляет 7-10%. Кроме того, распространенность ХСН увеличивается с возрастом: от 1% людей в возрастной группе от 50 до 59 лет, до 10% у тех, кому более 80 лет [3]. Согласно данным Фрамингемского исследования, пятилетняя выживаемость после появления клинической симптоматики ХСН составляет всего 25% у мужчин и лишь 38% у женщин [4].

Поскольку клинические проявления ХСН недостаточно специфичны, а при проведении эхокардиографического исследования (Эхо-КГ) не всегда удается выявить диагностически значимые изменения, то при подозрении на ХСН в качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров — биомаркеров, среди которых в настоящее время известны натрийуретические пептиды, растворимый ST2 рецептор, копеппин, галектин-3 [5].

Они являются предметом рассмотрения в данном обзоре.

Натрийуретические пептиды

Одними из главных биомаркеров при ХСН являются натрийуретические пептиды (НУП) [6]. Значение НУП при ХСН изучено в многочисленных исследованиях, в связи с чем Европейское общество кардиологов рекомендует определять НУП в крови при подозрении на ХСН (Рисунок 1) и использовать повышение концентрации как критерий диагностики при ХСН с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), Таблица 1. НУП — семейство родственных пептидов, включающее предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, А-тип, ANP, ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, В-тип НУП, BNP, МНУП), а также позднее идентифицированные С-тип НУП (CNP) и D-тип НУП (DNP). Основной причиной повышения выработки НУП является объемная перегрузка полостей сердца [8, 9].

Объединить НУП в одну группу позволяет сходная молекулярная структура. Для них характерно наличие кольцеобразного аминокислотного ядра,

N-аминного и C-карбоксильного фрагментов. Различие между всеми НУП обеспечивается за счет разного количества аминокислот, входящих в их состав. А- и В-типы НУП синтезируются в организме в виде неактивных прогормонов [10, 11]. Протеазы обеспечивают их расщепление на два фрагмента: активный С-концевой и неактивный N-концевой. С-концевые фрагменты, имеющие активность, являются собственными гормонами — это и есть ПНУП и МНУП. N-концевые фрагменты — это N-терминальный предсердный (англ. N-terminal pro-A-type natriuretic peptide, или NT-proANP) и N-терминальный мозговой натрийуретические пептиды (англ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, или NT-proBNP), неактивные, имеют диагностическое значение [10, 11, 12].

Хотя современные лабораторные технологии дают возможность определять все три НУП, определение BNP и его предшественника NT-proBNP имеет ряд преимуществ. Недостатком ANP является то, что он больше подвержен влиянию таких факторов, как физическая нагрузка, изменение положения тела, и имеет меньший период полураспада, который у активного ANP составляет всего 3–4 минуты. CNP может рассматриваться в качестве маркера, преимущественно, дисфункции эндотелия.

Рецепторы к НУП имеются в головном мозге, сосудистом русле, почках, надпочечниках и легких [10, 11, 12]. Под действием НУП происходит расширение приносящих и сужение выносящих артериол, увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также НУП ингибируют реабсорбцию натрия и воды, вызванную действием ангиотензина II на проксимальные каналцы, препятствуют действию антидиуретического гормона (АДГ) на кортикальные отделы собирательных тру-

бочек и ингибируют реабсорбцию натрия в медуллярных отделах собирательных трубочек, тем самым увеличивают натрийурез и диурез, снижают преднагрузку. Кроме того, они ингибируют секрецию ренина, альдостерона, подавляют активность симпатической нервной системы, способствуют снижению активности процессов пролиферации и гипертрофии [10, 11, 12].

Нормальные значения НУП в сыворотке крови обладают определенной вариабельностью вследствие возрастной и половой специфичности: их концентрация повышается с возрастом и выше у женщин [13]. У 90% молодых здоровых субъектов BNP <25 пг/мл; NT-proBNP ≤70 пг/мл. Для пациентов с компенсацией ХСН верхняя граница нормальных значений для BNP составляет 35 пг/мл и для NT-proBNP соответствует 125 пг/мл; при острой декомпенсации СН максимально допустимые значения составляют 100 пг/мл и 300 пг/мл соответственно, также для ANP оптимальное значение — <120 пмоль/л [14, 15]. Перечисленные диагностические значения применяются как при СН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), так и при СН с сохраненной (ХСНсФВ) и промежуточной (ХСНпФВ) ФВ ЛЖ [14, 15].

Впервые продемонстрировал увеличение концентрации ANP в крови при выраженной ХСН Burnett J. в 1986 г [16]. Немного позднее Mukoyama M. et al. при обследовании больных СН различного генеза доказали прямую взаимосвязь уровня МНУП и функционального класса (ФК) ХСН [17]. В настоящее время широко рекомендовано использование определения BNP и NT-proBNP с целью диагностики и оценки тяжести СН [18]. Оба биомаркера при этом имеют примерно равную чувствительность и специфичность [19, 20].

Таблица 1. Критерии диагностики ХСН [1, 2, 7]
Table 1. Criteria for diagnosis of CHF [1, 2, 7]

Критерии/Criteria	СНнФВ/НFrEF	СНпФВ/НFmrEF	СНсФВ/ НFpEF
1 Клиника/ Clinical symptomatic	Симптомы и/или признаки СН*/ Symptoms and/or signs of heart failure*	Симптомы и/или признаки СН*/ Symptoms and/or signs of heart failure*	Симптомы и/или признаки СН*/ Symptoms and/or signs of heart failure*
2 ФВ ЛЖ/ LV EF	<40%	40-49%	≥50%
3 НУП/ NP		↑ НУП**/↑ NP**	↑ НУП**/↑ NP**
4 ЭХО-КГ/ ECHO		а. Структурные изменения сердца (ГЛЖ, дилатация ЛП) и/или б. ДД/ Structural changes in the heart (LVH, dilation of LA) and / or b. DD	а. Структурные изменения сердца (ГЛЖ, дилатация ЛП) и/или б. ДД/ Structural changes in the heart (LVH, dilation of LA) and / or b. DD
Количество критериев, необходимое для диагностики/ Number of criteria for diagnosis	2 критерия/ 2 Criteria	4 критерия/ 4 Criteria	4 критерия/ 4 Criteria

* — признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях СН и у пациентов, леченных диуретиками; ** — BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой (сниженной) ФВ ЛЖ, ХСНпФВ, или ХСНсрФВ, — ХСН с промежуточной (средней) ФВ ЛЖ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; НУП — натрийуретический пептид, BNP — мозговой НУП (МНУП), NT-proBNP — N-терминальный фрагмент МНУП, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ДД — диастолическая дисфункция

* — Symptoms and / or signs may not be observed in the early stages of HF and in patients treated with diuretics; ** — BNP > 35 pg / ml and / or NT-proBNP > 125 pg / ml; LV EF — left ventricular ejection fraction, HFrEF — heart failure (HF) with low (decreased) LV EF, HFmrEF — HF with middle range (intermediate) LV EF, HFpEF — HF with preserved LV EF; NP-natriuretic peptide, BNP-brain NUP, NT-proBNP-N-terminal fragment of BNP, LVH — left ventricular hypertrophy, LA — left atrium, DD-diastolic dysfunction

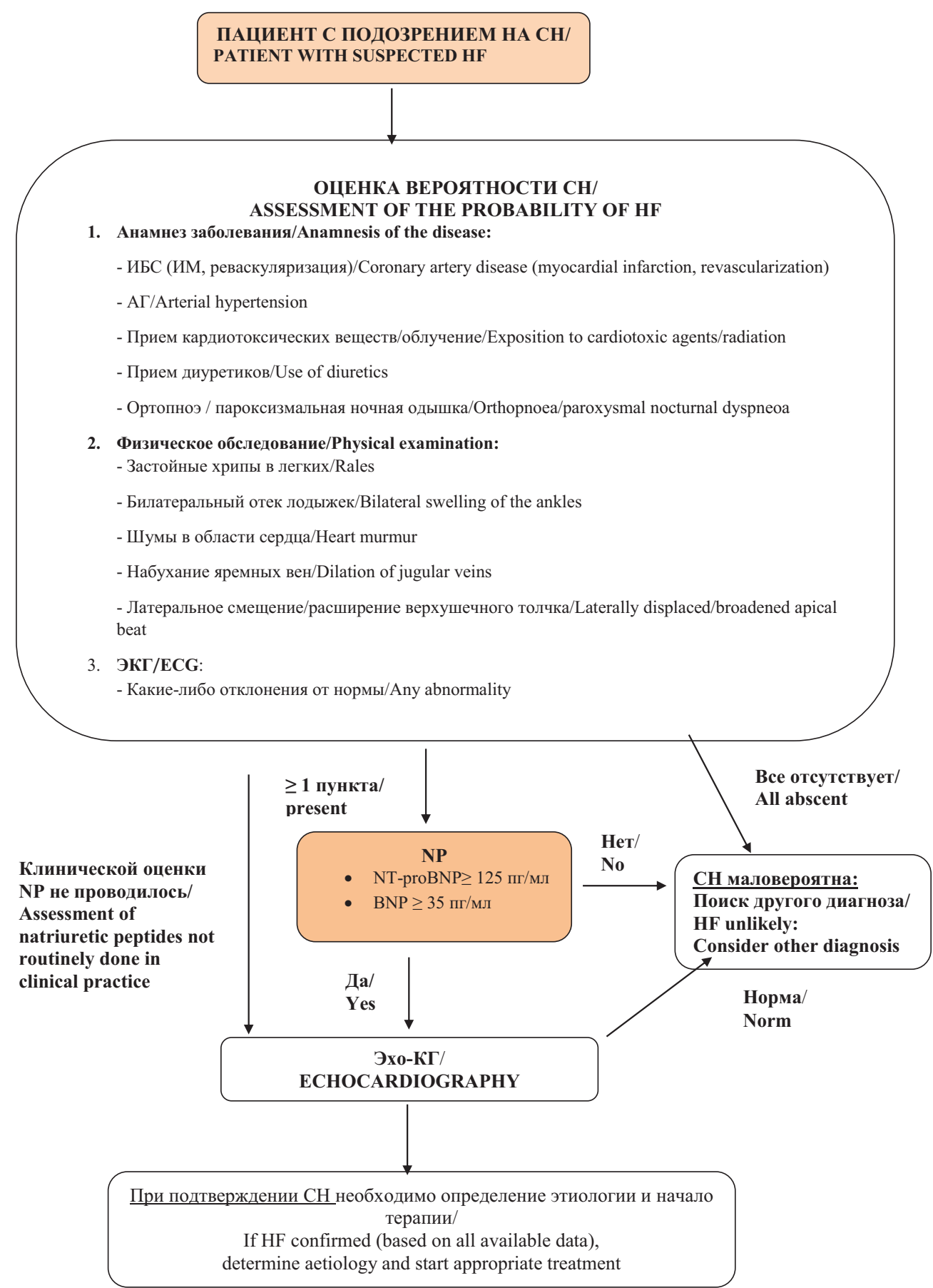


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ХСН [1, 2]
Figure 1. Algorithm for the diagnosis of CHF [2]

Определение уровня НУП у пациентов с подозрением на СН как при остром, так и неостром начале заболевания является тестом исключения. Нормальный уровень НУП у не леченого пациента практически исключает значимую СН, делая ненужным выполнение дополнительных методов исследования (Рисунок 1) [21].

Morwani J. et al. первыми доказали, что уровень BNP статистически достоверно отличается в группах больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) со сниженной ФВ ЛЖ и субъектов с относительно сниженной и нормальной ФВ ЛЖ в сравнении с людьми без патологии сердца [22]. Аналогичные данные получены и в исследовании Davidson N. et al. [23]. В дальнейших работах также была подтверждена обратная корреляционная связь уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ [48, 21].

Fattah E. et al. обнаружили статистически достоверную положительную взаимосвязь уровня BNP и степени тяжести митральной недостаточности по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) [24].

В работе McDonagh T.A. et al., в которую методом случайной выборки было включено 1 252 больных разных возрастных групп, показано, что распространенность систолической дисфункции ЛЖ по данным трансторакальной Эхо-КГ в обследованной группе составила более 3%. Чувствительность и специфичность повышения уровня BNP более 17,9 пг/мл для выявления систолической дисфункции ЛЖ, среди обследованных составила 77% и 87% соответственно, отрицательное предсказательное значение — 97,5%. В подгруппе больных возрастной когорты старше 55 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), в которой частота диастолической дисфункции ЛЖ оказалась 12,1%, чувствительность теста 92%, специфичность — 72%, а отрицательное предсказательное значение — 98,5% [25].

В исследовании Александрова Е.В. была выявлена сильная прямая корреляция между временем замедления раннего диастолического кровотока при Эхо-КГ и уровнем BNP крови, при этом показано, что вероятность точного прогноза составляет более 98% [26].

Данные диагностического обследования 1 586 пациентов с предполагаемой СН (The Breathing Not Properly Multinational Study) дали следующие результаты: для уровня BNP 100 пг/мл чувствительность составила 90%, специфичность — 76%, положительное и отрицательное прогностическое значение 79 и 89% соответственно, диагностическая точность — 83% [27].

Согласно результатам британского исследования Natriuretic Peptide Study, для NT-proBNP 125 нг/мл положительное и отрицательное прогностическое значение составляет 0,44 и 0,97 соответственно, а для уровня BNP 100 пг/мл — 0,59 и 0,87 соответственно [28].

В исследование Aspromonte N. et al. было включено 357 лиц с наличием или отсутствием СН. В группе

больных ХСН концентрация BNP в среднем составила 469 пг/мл, а группе без признаков дисфункции ЛЖ — 43 пг/мл. В ходе статистического анализа пациенты с диагностированной СН были разделены на 3 подгруппы: с наличием диастолической дисфункции, систолической дисфункции, а также с сочетанной дисфункцией ЛЖ. Соответственно в этих трех подгруппах концентрация BNP составила в среднем 373, 550 и 949 пг/мл соответственно. Для уровня BNP 80 пг/мл чувствительность составила 84%, а специфичность — 91% [29].

В англо-американском исследовании по определению уровня BNP у пациентов с остро возникшим приступом удушья было показано, что повышение его концентрации с высокой степенью вероятности свидетельствует в пользу одышки кардиального генеза. Исследователи отметили, что для верификации нарушения функции сердца в таких условиях имеет значение достаточно высокий показатель BNP (более 300 пг/мл), в то время как умеренный его рост (100-200 пг/мл) встречается и при других патологических состояниях, сопровождающихся одышкой [30, 31].

Было также установлено, что мониторинг динамики пептида и его предшественника имеет более высокую информативную ценность для верификации давления в полостях сердца, чем установка катетера Сван-Ганца [32, 33].

Кроме первичной диагностики, обсуждается также использование определения уровня BNP и NT-proBNP с целью оценки прогноза и эффективности терапии. Так, высокая концентрация BNP связана с плохим прогнозом, а снижение его уровня коррелирует с лучшим прогнозом [33]. В то же время ряд крупных исследований, оценивавших эффективность усиления терапии с целью снижения уровня BNP, дали противоречивые результаты, что не позволяет на настоящий момент широко рекомендовать коррекцию лечения на основании динамики уровня BNP [32].

Исследования SAVE и CONSENSUS II продемонстрировали, что уровень BNP — значимый фактор прогноза, указывающий на риск рецидива острого ИМ, развития СН и смерти не только у больных с ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией [35].

Gong H. et al. у больных с различной кардиальной патологией выявили, что BNP не только достоверно коррелировал с клиническими данными и показателями трансторакальной ЭХО-КГ, но и являлся сильнейшим независимым предиктором внезапной сердечной смерти (BCC) [36].

В работе Daniels L. et al. показано, что рост концентрации NT-proBNP более 300 пг/мл в сочетании с умеренной или тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ, либо изолированное повышение NT-proBNP более 600 пг/мл, либо повышение BNP более 100 пг/мл статистически значимо ухудшало прогноз [37].

Влияние уровня NT-proBNP на вероятность развития ВСС продемонстрировано в масштабном популяционном исследовании Cardiovascular Health Study. В нем участвовали 5 447 больных старшей возрастной категории, у которых было зарегистрировано 289 случаев ВСС за среднее время наблюдения более 12 лет. Повышенный уровень NT-proBNP статистически достоверно коррелировал со смертностью независимо от других факторов риска [38]. Интересны данные российского клинического исследования, проведенного в НИИ Кардиологии г. Томска, в котором убедительно показана достоверная взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с формированием постинфарктного ремоделирования миокарда со сниженной сократительной способностью ЛЖ, а также с повышенной миокардиально-артериальной жесткостью, рассчитанной по критерию сердечно-сосудистого сопряжения Ea/Es. В исследование было включено 140 пациентов в возрасте по медиане 60 лет с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с ХСН II–IV ФК по NYHA, развившейся на фоне постинфарктной и (или) ишемической дисфункции миокарда ЛЖ. Повышение уровня отношения Ea/Es >1,29 у пациентов с ХСН III–IV ФК наряду с увеличением концентрации в крови NT-proBNP более 303,4 пг/мл характеризовалось прогностически неблагоприятным течением заболевания [39].

Richards M. впервые предположил, что у пациентов с ХСН II–III ФК подбор терапии под контролем BNP является более точным, чем на основании клинических показателей [40].

В исследовании IMPRESS (Inhibition of Metalloproteinase in a Randomized Exercise and Symptoms Study in Heart Failure) продемонстрировано статистически достоверное снижение НУП на фоне клинически эффективных доз ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) через год и два с момента начала медикаментозной терапии [41].

Аналогичные данные получены и в ходе экспериментальной работы Tang S., Peng D. по изучению фармакологических свойств валсартана и беназеприла у больных СН [42].

Если данные исследований по изучению ИАПФ и АРА II идентичны, то результаты влияния бета-адреноблокаторов на уровень НУП весьма противоречивы. Ряд работ свидетельствует о его снижении при назначении бета-блокаторов. В частности, Андреев Д.А. и соавт. пришли к выводу, что перевод больных с умеренно выраженной СН с терапии так называемыми «нерекомендованными» к назначению при данной патологии бета-блокаторами на биспролол сопровождалось улучшением клинического статуса, качества жизни, инотропной функции сердца и снижением уровня NT-proBNP у пациентов с изначально более высокими его значениями, независимо от снижения частоты сердечных сокращений [43].

Однако имеются и данные о росте уровня НУП под влиянием препаратов данной фармакологической группы. Например, результаты новозеландского исследования продемонстрировали, что через 6 недель от начала лечения метопрололом у 60 пациентов с СН высоких ФК и ФВ <40% было зафиксировано статистически достоверное увеличение BNP, NT-proBNP, ANP и NT-proANP [44].

Весьма похожие данные представлены в недавно опубликованной работе Broch K. по изучению влияния метопролола на уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН I–II ФК [45].

Исследование TIME-CHF является до настоящего времени одним из самых крупных многоцентровых (n=499) исследований [46]. В него были включены пожилые пациенты с диагностированной ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ ≤45%. Больные имели в анамнезе госпитализацию по поводу декомпенсации СН в течение последних 10–12 месяцев и исходный уровень NT-proBNP более 400 пг/мл для пациентов моложе 75 лет, или более 800 пг/мл для больных старше 75 лет. Протокол включил больных как со сниженной, так и с сохранной ФВ ЛЖ. Целевыми уровнями NT-proBNP обозначены концентрации гормона ниже 400 пг/мл или 800 пг/мл (соответственно возрасту). После 1,5 лет стандартной комплексной терапии значимых различий в группах по влиянию на выживаемость не было (ОР 0,91 при 95% ДИ 0,72–1,14, p=0,39). Несмотря на значимо более частое изменение терапии в группе МНУП не было выявлено межгрупповых отличий в изменении ФК ХСН и концентрации маркера. Дальнейший статистический анализ в зависимости от возраста больных продемонстрировал, что у лиц возрастной группы моложе 75 лет лечение под контролем НУП приводит к уменьшению летальности (ОР 0,42 при 95% ДИ 0,24–0,75, p=0,002) и госпитализаций по причине декомпенсации СН. В то же время, у больных старше 75 лет эффективности данной тактики терапии выявлено не было, а также в этой группе чаще встречалось чрезмерное снижение уровня АД и явления почечной недостаточности — 10,5% против 5,5% у больных, находившихся на стандартном лечении [46].

Согласно результатам российского исследования Скворцова А.А. и соавт, длительное лечение больных с использованием мониторингирования концентрации НУП снижает частоту декомпенсации ХСН и летальности от ССЗ по сравнению со стандартной терапией, и статистически достоверно эффективнее влияет на изменение качества жизни, клинического, функционального состояния и параметров стандартной Эхо-КГ [47].

Следует заметить, что неприлизин разрушает ANP, BNP и CNP, но не разрушает NT-proBNP. Поэтому при применении ингибиторов неприлизина, которые входят в состав новой группы лекарственных препаратов АРНИ (препарат сакубитрил/валсартан) увеличиваются концентрации и эффекты ANP, BNP и CNP, тогда как концентрация NT-proBNP

Таблица 2. Причины повышения натрийуретических пептидов (НУП) [1, 2, 18]
Table 2. Causes of increased natriuretic peptides (NUP) [1, 2, 18]

Кардиологические/ Cardiological	Некардиологические/ Non-cardiological
Сердечная недостаточность /Heart failure	Пожилой возраст/ Elderly age
Острый коронарный синдром/Acute coronary syndrome	Ишемический инсульт/ Ischemic stroke
Тромбоэмболия легочной артерии/ Pulmonary embolism	Субарахноидальное кровоизлияние/ Subarachnoid haemorrhage
Миокардит/ Myocarditis	Нарушение функции почек/ Impaired renal function
Гипертрофия левого желудочка/Left ventricular hypertrophy	Дисфункция печени (в основном при циррозе печени с асцитом)/ Dysfunction of the liver (mainly cirrhosis with ascites)
Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия/ Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy	Тяжелые инфекции (в том числе тяжелая пневмония и сепсис)/ Severe infections (including severe pneumonia and sepsis)
Врожденные и приобретенные пороки сердца/ Congenital and acquired heart defects	Паранеопластический синдром/ Paraneoplastic syndrome
Предсердные и желудочковые тахикардии, в т.ч. фибрилляция предсердий/ Atrial and ventricular tachyarrhythmias, including atrial fibrillation	Хроническая обструктивная болезнь легких/ Chronic obstructive pulmonary disease
Кардиоверсия, разряды имплантируемого кардиовертера- дефибриллятора/ Cardioversion, discharges of an implantable cardioverter- defibrillator	Обструктивное апноэ во сне/ Obstructive sleep apnea
Ушиб сердца/ Heart contusion	Легочная гипертензия/Pulmonary hypertension
Хирургические вмешательства на сердце/ Surgical intervention on the heart	Анемия/Anemia
Перикардит/ Pericarditis	Тяжелые метаболические и гормональные нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз)/ Severe metabolic and hormonal disorders (eg, thyrotoxicosis, diabetic ketoacidosis)
Кардиотоксическое действие химиотерапии/ Cardiotoxic effect of chemotherapy	Сильные ожоги/Severe burns

не растет вследствие ингибирования неприлизина и сохраняет свое значение как маркер терапевтической эффективности и прогноза [50]. Таким образом, НУП на сегодняшний день являются общепризнанными маркерами СН, их высокая ценность в определении прогноза и стратификации риска больных СН неоднократно доказана в многочисленных клинических исследованиях. Их определение должно быть неотъемлемой частью диагностики ХСН, особенно с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ [1, 2]. Динамика их концентрации, главным образом, NT-proBNP, дает возможность судить об эффективности проводимой терапии и необходимости титрации дозы лекарственных препаратов. Однако из-за широкой вариабельности значений НУП, зависимости от возраста и пола и сопутствующей патологии (могут повышаться при остром коронарном синдроме, тромбоэмболии легочной артерии, ушибах сердца, после кардиоверсии, при инсульте, нарушении функции почек, циррозе печени, паранеопластическом синдроме, ХОБЛ, анемии, тяжелых инфекциях, ожогах, тиреотоксикозе, диабетическом кетоацидозе и др., Таблица 2), они не являются «идеальными» маркерами СН. В связи с этим высок интерес к изучению новых маркеров ХСН, которые способны отражать различные звенья патогенеза данного заболевания, к которым относятся растворимый ST2 рецептор, копептин, галектин-3.

Растворимый ST2 рецептор

ST2 представляет собой рецептор белковой природы, принадлежащий к семейству интерлейкинов (ИЛ). Он идентифицирован в двух основных формах: трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2) [49]. Трансмембранная форма (ST2L) связывается со своим природным лигандом, интерлейкином — 33 (ИЛ-33) и образует комплекс ИЛ-33/ST2L [49]. Известно, что данный комплекс обладает протективным действием в отношении кардиомиоцитов, испытывающих механическое напряжение вследствие гемодинамической нагрузки, препятствует развитию гипертрофии миокарда и обладает антифибротическим эффектом, а также препятствует апоптозу, тем самым защищая клетку от гибели [49, 50]. Растворимая форма обладает противоположным эффектом: циркулирующие в крови sST2 являются «ловушкой» для ИЛ-33, тем самым нивелируя защитные эффекты сигнальной системы ИЛ-33/ST2L, что приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, дилатации камер сердца и снижению контрактильной способности миокарда ЛЖ [49, 50]. Растущий интерес к изучению активности sST2 и ST2L в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все чаще подталкивает практикующего

врача к оценке sST2 рецептора в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий (ССС) и неблагоприятных клинических исходов, прежде всего связанных с СН и ИБС [51].

Средняя нормальная концентрация sST2 — 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска СССР [51].

Впервые проходящее повышение уровней sST2 выявлено при развитии ИМ у мышей после перевязки коронарной артерии [52]. В дальнейшем проведено достаточное количество исследований по изучению sST2 в качестве биомаркера ХСН. В исследовании PRIDE, включившем 600 пациентов с одышкой, концентрация sST2 была взаимосвязана со степенью тяжести симптомов СН, ФК ХСН, ФВ ЛЖ и клиренсом креатинина. У больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ были более низкие концентрации sST2 в сравнении с пациентами с систолической дисфункцией. Кроме того, исследователи пришли к выводу, что концентрация sST2 служит строгим предиктором смертности при СН: в группе пациентов с уровнем маркера выше медианы, риск смерти возрастал более чем в 11 раз [53, 54].

В работе Shah R. показано, что высокие концентрации sST2 связаны с увеличением размера и снижением сократительной способности миокарда ЛЖ [55]. Кроме того, была продемонстрирована связь повышения уровня данного биомаркера с ФК СН. Средний уровень sST2 у больных I ФК составил 43,8 (18,4-200,0) нг/мл, II ФК — 36,5 (18,4-127,2) нг/мл, III ФК — 54,3 (21,5-200,0) нг/мл и IV ФК — 72,2 (25,4-200,0) нг/мл, $p < 0,05$ [55].

Mueller T. et al. при изучении концентраций sST2 у 137 больных при декомпенсации ХСН показали значимое повышение медианы концентрации маркера у умерших больных. Авторы пришли к выводу о том, что sST2 является строгим предиктором годовой смертности, не зависящим от других факторов [56].

В исследовании Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study изучалась роль ST2 в прогнозе СН у 1 345 больных ИБС. За период наблюдения, длившийся 9,8 лет, умерло 477 больных. В группе пациентов, имевших наибольшее содержание sST2, риск смерти был в 2 раза выше, чем в других группах [57]. В исследовании CLARITY-TIMI 28 было доказано, что независимо от уровня предшественника NT-proBNP, повышение концентрации sST2 является предиктором летальности от СН [58].

Alan H.B. et al. установили, что вариабельность sST2 у здоровых лиц более низкая по сравнению с НУП. Авторы продемонстрировали, что аналитическая вариабельность sST2 в течение 2-х месяцев была 4,2%, а биологическая индивидуальная вариабельность — 11% [59]. Исследователи доказали, что измерение данного маркера может использоваться для длительного мониторингирования течения ХСН. Dieplinger et al. измерили биологическую вариабельность sST2

на протяжении 6 недель. Она составила 10,5%, что согласуется с исследованием Alan H.B. et al. [60].

Тем не менее, при всей высокой диагностической ценности sST2 не следует забывать, что его повышение также встречается и при ряде других заболеваний, таких как острые и хронические воспалительные, аутоиммунные заболевания и бронхиальная астма.

Копептин-производная форма аргинин-вазопрессина

Аргинин-вазопрессин (АВП), более известный как антидиуретический гормон (АДГ), является одним из ключевых гормонов, участвующих во многих физиологических и патофизиологических процессах, в особенности — в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза [61]. Про-АВП, являющийся предшественником АВП, образуется и в последующем высвобождается путем 2 эндокринных механизмов, взаимодействующих на уровне нейронов [61].

При первом механизме про-АВП продуцируется в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Во время аксонного транспорта к задней доле гипофиза про-АВП в процессе каскада ферментативных реакций превращается в АВП, нейрофизин II и копептин [61, 62]. Процесс завершается на уровне нейрогипофиза. Эти три белка впоследствии секретируются из нейрогипофиза под действием гемодинамической или осмотической стимуляции [62, 63].

При втором механизме предшественник АВП синтезируется в парвоцеллюлярных нейронах гипоталамуса, далее попадает в гипофизарную портальную систему и действует на клетки аденогипофиза [64].

В кровеносном русле АВП связывается с тремя рецепторами: сосудистым рецептором AV1R, почечным AV2R и нейроэндокринным AV3R. Для АВП наиболее распространенными и преобладающими являются рецепторы AV1R. Через рецепторы AV1R АВП индуцирует сосудосуживающий эффект за счет повышения уровня внутриклеточного кальция. Связывание АВП с рецепторами AV2R оказывает антидиуретическое действие. Оно связано с повышением синтеза аквапорина-2 в почках, который стимулирует повышение проницаемости собирательных трубочек для воды и усиление ее обратного всасывания. Кроме того, клетки эндотелия сосудов также содержат AV2R-рецепторы, играющие важную роль в механизмах свертывания крови. При их активации увеличивается уровень фактора фон Виллебранда, фактора VIII и активатора плазминогена в плазме [64]. Третий тип АВП-рецептора — AV3R — располагается в передней доле гипофиза и участвует в секреции адренокортикотропного гормона. Помимо связывания со специфическими рецепторами, АВП способен взаимодействовать с окситоциновыми и определенными пуринерги-

ческими рецепторами. Окситоциновые рецепторы локализируются в эндотелии сосудистой стенки, и взаимодействие с ними приводит к вазодилатирующему действию [64].

Определение АВП в крови имеет ряд трудностей: короткий период полураспада, быстрое его выведение из организма и нестабильность вне организма. В связи с перечисленными аспектами в последнее время идет активное исследование родственного аргинин-вазопрессину белка копептина, синтезируемого в эквивалентных вазопрессину количествах и отражающего его природу и активность в организме. Следует отметить, что копептин достаточно стабильный пептид, его концентрации сохраняются в крови в течение нескольких дней после забора крови [64].

Впервые копептин был выделен D. Holwerda в 1972 году из задней доли гипофиза свиньи [64]. Копептин — это гликозилированный белок с молекулярной массой 5000 Да из 39 аминокислот с лейцин-обогащенным сегментом. Данный пептид является С-терминальной частью провазопрессина (СТ-proAVP) и высвобождается вместе с АВП во время распада предшественника [65]. Уровень копептина в крови у здоровых людей составляет от 1 до 12 пмоль/л со средним значением <5 пмоль/л, при этом у лиц мужского пола определены более высокие значения пептида в сравнении с женщинами; разница в среднем значении гормона порядка 1 пмоль/л; диагностически значимого различия между концентрациями у разных возрастных групп не выявлено [64, 65]. Подобно АВП, концентрация копептина в плазме крови меняется в зависимости от изменения ее осмотического давления. Нормальный диапазон копептина отражает физиологическую секрецию АВП, необходимую для поддержания осмотического давления плазмы. Однако при тяжелых состояниях, таких как шок, сепсис, ССЗ, высвобождение АВП отражается резким увеличением копептина в плазме крови, что имеет высокое диагностическое и прогностическое значение [66].

В последние годы рядом исследователей было продемонстрировано клиническое значение данного гормона в качестве биомаркера ХСН. Vetrone F. и Santarelli S. обнаружили значимое повышение копептина у больных с декомпенсацией ХСН — 42 (0-905) пмоль/л, при компенсации ХСН медиана концентрации биомаркера составила 20 (0-887) пмоль/л [67]. В работах Silva Marques et al., Stephanie Neuhold отмечена взаимосвязь копептина с ФК СН [68,69]. Достаточное крупное исследование, включившее 577 больных с острой СН, доказало, что пациенты с уровнем гормона более 57 пмоль/л имели неблагоприятный прогноз в отношении смерти в течение 3-х месяцев [70]. Весьма важно обратить внимание на то, что комбинированное измерение концентрации копептина и НУП позволяет улучшить стратификацию риска у пациентов с ХСН [71].

Галектин-3

В настоящее время перспективным биомаркером диагностики и прогноза ХСН рассматривают галектин-3. Американской ассоциацией сердца галектин-3 был включен в клинический протокол по профилактике и лечению СН как маркер стратификации пациентов группы высокого риска возникновения неблагоприятных клинических событий [72].

Галектин-3 — это белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий семейству В-галактозид-связывающих протеинов [73]. Галектин-3 широко распространен в организме, благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена, пептид связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса. Галектин-3 экспрессируют макрофаги, остеокласты, фибробласты и нейтрофилы. Особенно важным является то, что этот пептид стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза в последующем за счет повышения активности коллагена и активации ростового фактора b. Данные процессы играют важнейшую роль в патогенезе СН, так как приводят к развитию ремоделирования сердца и прогрессированию дисфункции ЛЖ [74].

В настоящее время накоплена достаточная информация о роли галектина-3 в развитии ХСН, прогрессировании фиброза предсердий, ремоделировании полостей сердца. Установлено, что экспрессия галектина-3 минимальна или практически отсутствует у здоровых людей и у больных при компенсированной СН, в то же время она максимальна на пике развития фиброза и воспаления [73, 74]. При проведении клинических исследований было показано, что экспрессия галектина-3 увеличивается у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ независимо от этиологии ХСН, что позволило позиционировать галектин-3 в качестве маркера СН [73, 75, 76].

Первое сообщение о роли галектина в человеческом организме было представлено Sharma et al. [73, 76]. При изучении биопсийного материала миокарда ЛЖ у больных с аортальным стенозом и с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ, было продемонстрировано усиление активности пептида в миокарде у пациентов со сниженной инотропной функцией ЛЖ [73, 76]. Последующее исследование PRIDE показало значимое повышение галектина-3 у пациентов с острой СН по сравнению с контрольной группой (9,2 против 6,9 нг/мл, $p < 0,001$). Оптимальным пороговым значением галектина-3 для диагностики СН было 6,88 нг/мл, которое обладало достаточно высокой чувствительностью — 80%, но более низкой специфичностью — 52%. Дальнейший многофакторный анализ показал, что предшественник МНУП обладает более значимой диагностической способностью по сравнению с галектином-3. При этом не было обнаружено корреляции между галектином-3 и ФК ХСН [77].

Согласно исследованию HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training), уровень галектина-3 был ассоциирован с более высоким ФК, повышенным уровнем креатинина сыворотки, низким максимальным уровнем потребления кислорода и более низким систолическим артериальным давлением (САД) [78, 79].

В исследовании Дуболазовой Ю.В., в которое были включены пациенты с СН с сохранной и сниженной ФВ, показано, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови имеет статистически достоверную корреляцию с ФВ ЛЖ ($p < 0,05$) [80].

Взаимосвязь концентраций галектина-3 с параметрами Эхо-КГ показана группой ученых под руководством Ravi V. Shah: повышенные значения биомаркера ассоциировались с высоким давлением наполнения ЛЖ (Е/Е') ($r = 0,345$, $p = 0,01$) и нарушением его расслабления в диастолу — снижением скорости пика Е' ($r = -0,246$, $p = 0,03$); обнаружена связь между повышением концентрации галектина-3 и степенью регургитации на митральном и/или трикуспидальном клапанах ($r = 0,297$ и $r = 0,258$ соответственно, $p < 0,005$) [81].

Согласно исследованию CARE-HF по оценке влияния галектина-3 на прогноз пациентов с ХСН III–IV ФК, начальный уровень маркера был прямо взаимосвязан с показателями смертности и госпитализации по причине СН. Уровень галектина-3 плазмы крови > 30 нг/мл повышал риск наступления конечной точки (смерть и госпитализация по причине ХСН) более, чем в 2 раза [82].

В крупной когорте исследования PREVENT (Prevention of Renal and Vascular END stage) исходный уровень галектина-3 являлся независимым предиктором общей (но не онкологической или сердечно-сосудистой) смертности [83].

Целый ряд значимых исследований доказал возможность применения галектина-3 в качестве биомаркера СН. Для выяснения возможности его применения в повседневной клинической практике необходимо проведение дополнительных клинических исследований [84–86].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день НУП являются общепризнанными биомаркерами, входящими в рекомендации по ведению больных с СН. Они могут и должны применяться терапевтами и кардиологами в реальной клинической практике. Их определение должно быть неотъемлемой частью диагностики ХСН, особенно с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. Динамика их концентрации, главным образом NT-proBNP, может помочь в оценке эффективности проводимой терапии и необходимости титрации дозы лекарственных препаратов. Для подтверждения диагностической и прогностической ценности и выявления новых высокоспецифичных

и чувствительных биохимических маркеров у больных с ХСН необходимо проведение дополнительных исследований.

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. Мареев В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности: Москва. 2016; 92. Электронный ресурс: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf/>. Дата обращения: 08.08.2018 г. Mareev V.Yu. et al. Clinical recommendations for Chronic heart failure (CHF). Society for Heart Failure Specialists: Moscow. 2016; 92. Electronic resource: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf/>. Date of the application: 08.08.2018 [in Russian].
2. Ponikowski P. 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. J. Heart Fail. 2016; 18(8): 891-975
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. Москва. 2013; 7: 379–472. Mareev V.Yu., F.T. Ageev et al. National recommendations of OSSH, RKO and RNMOТ on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Journal of Heart Failure. 2013; 7: 379–472 [in Russian].
4. Braunwald E., Heart failure. JACC Heart Fail. US National Institutes of Health. 2013; 1(1): 1–20.
5. Базаева Е.В. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка: автореферат дис. кандидата медицинских наук: 14.01.05. Москва. 2017; 25. Электронный ресурс: https://sogaz-clinic.ru/upload/iblock/3d5/diagnostika-khronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-s-ispolzovaniem-ultrazvukovogo-issledovaniya-serdtsa_-vsye-li-my-primenyaem-v-prakticheskoy-deyatelnosti.-obrezan-a.g._malov-yu.s._kosarev-m.m..pdf/ Дата обращения: 08.08.2018 г. Bazaeva E.V. Clinical picture, parameters of systolic and diastolic functions of left ventricular myocardium and levels of biochemical markers in patients with chronic heart failure with different size of left ventricular ejection fraction: the author's abstract dis. ... candidate of medical Sciences: 14.01.05. Moscow, 2017; 25. Electronic resource: https://sogaz-clinic.ru/upload/iblock/3d5/diagnostika-khronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-s-ispolzovaniem-ultrazvukovogo-issledovaniya-serdtsa_-vsye-li-my-primenyaem-v-prakticheskoy-deyatelnosti.-obrezan-a.g._malov-yu.s._kosarev-m.m..pdf/ Date of the application: 08.08.2018 [in Russian].

6. Громова О.И. Неинвазивные электрофизиологические и нейро-гуморальные маркеры аритмических событий и жизнеугрожающих состояний у больных ишемической болезнью сердца. Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва. 2014; 172.
Gromova O.I. Noninvasive electrophysiological and neurohumoral markers of arrhythmic events and life-threatening conditions in patients with coronary heart disease. Dis. on competition of a scientific degree Cand. of medical Sciences. Moscow. 2014; 172 [in Russian].
7. Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Архив внутренней медицины. 2018; 8(2): 85-99. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-2-85-99.
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: 10.20514/2226-6704-2018-2-85-99
8. Edvinsson M., Ahnstedt H. et al. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation*. 2016; 23(6): 438-446.
9. Wong L.L., Wee A.S., Lim J.Y., Ng J.Y. et al. Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2015; (82): 13-21.
10. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine. *Peptides*. 2014; (58): 108-116.
11. Moghtadaei M., Polina I., Rose R.A. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016; 120(1-3): 37-49.
12. Yandle T.G., Richards A.M. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues. *Clin Chim Acta*. 2015; 448: 195-205.
13. Svennberg E., Lindahl B., Berglund L. et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation — validation of a multi-marker approach. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 74-81.
14. Richards A.M. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(9): 746-748.
15. Koegelenberg A.S., Smith W. et al. IGF-1 and NT-proBNP in a black and white population: the SABPA Study. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(9): 795-803.
16. Burnett J.C. Jr., Kao P.C., Hu D.C. et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science*. 1986; 231(4742): 1145-1147.
17. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991; 87(4): 1402-1412.
18. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) при участии Ассоциации сердечной недостаточности (ACH) в составе ESC. Российский кардиологический журнал. 2017; 1(141): 7-81.
Working group on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) with the Participation of the Association of heart failure (ACH) in the ESC. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Russian cardiology journal. 2017; 1 (141): 7-81 [in Russian].
19. Reibis R., Jannowitz C., Halle M. et al. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(2): 211-219.
20. Edvinsson M.L., Ahnstedt H. et al. Characterization of relaxant responses to natriuretic peptides in the human microcirculation in vitro and in vivo. *Microcirculation*. 2016; 23(6): 438-446.
21. Осипова О.А., Власенко О.А. Гуморальные механизмы хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 14(10): 77-80.
Osipova O.A., Vlasenko O.A., Humoral mechanisms of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis. Scientific statements of the Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy. 2011; 14 (10): 77-80 [in Russian].
22. Morwani J.G., McAlfine H. et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 341(8853): 1109-1113.
23. Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K. et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996; 77(10): 828-831.
24. Abdel Fattah E.M., Girgis H.Y., El Khashab K. et al. B-type natriuretic peptide as an index of symptoms and severity of chronic rheumatic mitral regurgitation. *Heart Views*. 2016; 17(1): 7-12.
25. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998; 351(9095): 9-13.
26. Александрова Е.Б., Сидоренко Б.А. Мозговой натрий-уретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология 2012; 52(11): 27-32.
Alexandrova E.B., Sidorenko B.A., Brain natriuretic peptide in early diagnosis of chronic heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiology* 2012; 52 (11): 27-32 [in Russian].
27. McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J. et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106(4): 416-422.
28. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 537-541.
29. Aspromonte N., Feola M., Scardovi A.B. et al. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Med (Ha-gerstown)* 2006; 7(6): 406-413.
30. Davis M., Espiner E., Richards G. et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343(8895): 440-444.
31. Fleischer D., Espiner E.A., Yandle T.G. et al. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea. *N Z Med J* 1997; 110(1039): 71-74.
32. Wang X, Wang P, Li HF et al. The correlation between brain natriuretic peptide and invasive hemodynamic parameters and their value in prognosis of patients with noncardiac shock.

33. Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В. и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело* 2016; 3:78-84. Alieva A.M., Nikitin I.G., Starodubova A.V. et al. Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. *Therapeutics*. 2016; 3:78-84 [in Russian].
34. Khan M, Siddiqi T. et al. Does natriuretic peptide monitoring improve outcomes in heart failure patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;(263):80-87.
35. Горева Л.А. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: эффективность и безопасность зофеноприла и периндоприла, включая влияние на состояние оксидативного стресса и эндотелиальную функцию: Дис. канд. мед. наук. М., 2012; 104. Goreva L.A. Acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type 2: efficacy and safety of zofenopril and perindopril, including the effect on condition of oxidative stress and endothelial function: Dis. ... the candidate of medical Sciences. M. 2012; 104 [in Russian].
36. Gong H., Wang X., Ling Y., Shi Y., Shi H. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and reserved left ventricular systolic function. *Exp Ther Med*. 2014; 7(6): 1506-1512.
37. Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(25): 2357-2368.
38. Patton K.K., Sotoodehnia N., De Filippi C., Siscovick D.S., Gottdiener J.S., Kronmal R.A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2011; 8(2): 228-233.
39. Андриянова А.В. Клинические особенности и нейрогуморальные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики: Дис. канд. мед. наук. Томск, 2015; 155. Andriyanova A.V. Clinical features and neurohumoral mechanisms of development of manifest heart failure: innovative aspects of diagnosis and secondary prevention: Dis. ... the candidate of medical Sciences. Tomsk. 2015; 155 [in Russian].
40. Richards A.M. Variability of NT-proBNP levels in heart failure: implications for clinical application. *Heart* 2007; 93(8): 899-900.
41. Eisenstein E.L., Nelson C.L., Simon T.A., Smitten A.L., Lapuerta P., Mark D.B. Vasopeptidase inhibitor reduces in hospital costs for patients with congestive heart failure: results from the IMPRESS trial. Inhibition of Metallo Protease by BMS-186716 in a Randomized Exercise and Symptoms Study in Subjects with Heart Failure. *Am Heart J*. 2002; 143(6): 1112-1117.
42. Tang S., Peng D., Hu Y., Chen J. Protective effects of valsartan and benazepril combined with atorvastatin on cardiorenal syndrome in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(5): 759-766.
43. Андреев Д.А., Мазеркина И.А., Гитель Е.Н. и др. Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2007; 1-2: 136-142. Andreev D.A., Mazerkina I.A., Gitel E.N. et al. Changes in brain natriuretic peptide in the treatment of decompensation of chronic heart failure. *Creative cardiology*. 2007; 1-2: 136-142 [in Russian].
44. Березикова Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: Дис. докт. мед. наук. Томск. 2014; 315. Berzikova E.N. Clinical, genetic and neurohormonal mechanisms of development of ischemic remodeling, myocardial apoptosis and heart failure: innovative strategy of personalized diagnosis, prevention and treatment: Dis. ... Doc. of medical Sciences. Tomsk. 2014; 315 [in Russian].
45. Broch K., Urheim S., Lonnebakken M.T., Stueflotten W., Massey R., Fossa K., Hopp E., Aakhus S., Gullestad L. Controlled release metoprolol for aortic regurgitation: a randomised clinical trial. *Heart*. 2016; 102(3): 191-197.
46. Pfisterer M., Buser P., Rickli H. et al. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301(4): 383-392.
47. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е. и др. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты. *Кардиология*. 2016; 56(7): 25-38. Scvortsov A.A., Koshkina D.E. et al. Therapy under the control of NT-terminal precursor of natriuretic peptide in patients with chronic heart failure at high risk after decompensation. Main results. *Cardiology*. 2016; 56 (7): 25-38 [in Russian].
48. Chen Y., Burnett J.C. Biochemistry, Therapeutics, and Biomarker Implications of Neprilysin in Cardiorenal Disease. *J. Clin Chem*. 2017; 63(1):108-115.
49. Memon A.A., Sundquist K., Pirouzi Fard M. et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br.J. Haematol*. 2018 May;181(3):378-385. doi: 10.1111/bjh.15206. Epub 2018 Apr 19.
50. Wei Z., Li Y. et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. 2018; (18):301.
51. Moliner P. Bayes-Genis A. et al Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018; 257: 188-192.
52. Januzzi J.L., Peacock W.F., Maisel A.S. et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): 607-613.
53. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1458-1465.
54. Rehman S.U., Martinez-Rumayor A., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008; 392(1-2): 41-45.
55. Shah R. Januzzi J. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 7 (1): 9-14.
56. Mueller T., Dieplinger B. et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008; 54(4): 752-756.
57. Dieplinger B., Egger M., Haltmayer M. et al. Clin. Chem. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. 2014 Mar;60(3):530-40. doi: 10.1373/clinchem.2013.209858. Epub 2014 Jan 8.

58. Sabatine M.S., Morrow D.A. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(15): 1936–1944.
59. Чукаева И.И., Ахматова Ф.Д., Хорева М.В. Новые маркеры хронической сердечной недостаточности: аспекты воспаления. *Лечебное дело*. 2016; 1: 4–7.
Chukaeva I.I., Akhmatova F.D., Khoreva M.V. New markers of chronic heart failure: aspects of inflammation. *Therapeutics*. 2016; 1: 4–7 [in Russian].
60. Dieplinger B., Egger M., Haltmayer M., et al. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2014; 60(3): 530–540.
61. Robert H. Ring The Central Vasopressinergic System: Examining the Opportunities for Psychiatric Drug Development. *Current Pharmaceutical Design*. 2005; (11): 205–225.
62. Fernandez S.J., Barakat I., Ziogas J. et al. Association of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, with cerebral vasospasm and delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018; (4): 1–7.
63. Bankir L., Bichet D.G. et al. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. 2017;282(4):284–297.
64. Мельник А.А. Натрийуретические пептиды в диагностике сердечной недостаточности. *Аспекты лабораторной диагностики*. 2014; 22: 24–25.
Melnik A.A. Natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure Aspects of laboratory diagnostics. 2014; 22: 24–25 [in Russian].
65. Lewandowski K.C., Lewiński A. et al. Copeptin as a marker of an altered CRH axis in pituitary disease. *Endocrine*. 2017;57(3):474–480.
66. Mansur R.B., Rizzo L.B., Santos C.M. et al. Plasma copeptin and metabolic dysfunction in individuals with bipolar disorder. *Brietzke E. Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(9):624–636.
67. Vetrone F., Santarelli S., Russo V., et al. Copeptin decrease from admission to discharge has favorable prognostic value for 90-day events in patients admitted with dyspnea. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1457–64.
68. Silva Marques, Luz-Rodrigues, David, Cláudio. Biomarkers of functional class in systolic heart failure: The relevance of copeptin. *Next Document Rev Port Cardiol*. 2012;(31):701–1105.
69. Stephanie Neuhold, Martin Huelsmann, Guido Strunk et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;(52):266–272
70. Alan Maisel, Yang Xue, Kevin Shah et al. Increased 90-Day Mortality in Patients With Acute Heart Failure With Elevated Copeptin: Secondary Results From the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Study. *Circ Heart Fail*. 2011; (4):613–620.
71. Wayne L. Miller, Diane E. Grill, Joachim Struck. Association of Hyponatremia and Elevated Copeptin With Death and Need for Transplantation in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2013; (111): 880–885.
72. Sanders-van Wijk S., Masson S. et al. Interaction of Galectin-3 Concentrations with the Treatment Effects of β -Blockers and RAS Blockade in Patients with Systolic Heart Failure: A Derivation-Validation Study from TIME-CHF and GISSI-HF *Clin Chem*. 2016; 62(4): 605.
73. Chen K., Jiang R.J., Wang C.Q. et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(8): 1005.
74. Suarez G., Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Ann Transl Med*. 2014;2(9):86.
75. Billebeau G., Vodovar N. et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Cohen-Solal A. Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(11): 1127–1135.
76. Гямджян К.А. Роль галектина-3 в диагностике и контроле за лечением пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сопоставление с NT-PROBNP Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2017; 120.
Gyamyagyan K.A. The role of galectin-3 in the diagnosis and control of treatment of patients with chronic heart failure, comparison with NT-PROBNP Thesis for the degree of candidate of medical Sciences. Moscow. 2017; 120 [in Russian].
77. Januzzi J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S. et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *American Journal of Cardiology*, 2005; 95(8): 948–954.
78. Felker G., Fiuzat M., Shaw M. et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure results from the HF-ACTION study. *Circulation: Heart Failure*. 2012; 5(1): 72–78.
79. Felker G., Whellan, D., Kraus, W. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: Data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study. *American Heart Journal*. 2009; 158.
80. Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-PROBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (1): 95–101.
Dubolazova Y.V., Drapkina O.M. Application of galectin-3 and NT-PROBNP as biomarkers of decompensated heart failure. *Russian cardiology journal*. 2017; (1): 95–101 [in Russian].
81. Ravi V. Shah, Annabel A. Chen-Tournoux, Michael H. Picard et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *European journal of heart failure journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology* 2010; 12: 8: 826—832.
82. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W. et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF trial. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; (14): 74–81.
83. Van der Velde A.R., Meijers W.C., van den Heuvel E.R. et al. Determinants of temporal changes in galectin-3 level in the general population: Data of PREVEND. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 385–390.
84. Ansari U., Behnes M., Hoffmann J. et al. Galectin-3 Reflects the Echocardiographic Grades of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Akin I. Ann Lab Med*. 2018; 38(4): 306–315.
85. Frangogiannis N.G. Galectin-3 in the fibrotic response: Cellular targets and molecular mechanisms. *Int J Cardiol*. 2018; 258: 226–227.
86. Barman S.A., Chen F., Li X., Haigh S. et al. Galectin-3 Promotes Vascular Remodeling and Contributes to Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 1; 197(11):1 488–1492. doi: 10.1164/rccm.201711-2308LE.

A

Статья получена/Article received 18.06.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
28.08.2018 г.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, И.В. Канишева¹,
Д.В. Борт¹, А.Н. Загоруйко¹

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

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

РОЛЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ

N.T. Vatutin^{1,2}, G.G. Taradin^{*1,2}, I.V. Kanisheva¹,
D.V. Bort¹, A.N. Zagorujko¹

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

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

THE ROLE OF INTERVENTIONAL METHODS IN TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM

Резюме

Представленный обзор посвящен современным интервенционным методам лечения острой легочной эмболии. В статье даётся обоснование применения катетерных методик, подробно изложены принципы отбора пациентов, и стратификация риска с учётом оценки массивности тромбоземболического события, степени риска острой легочной эмболии, оценки риска кровотечений и индивидуальных особенностей пациентов. Обзор содержит современную классификацию легочной эмболии на основе оценки риска 30-дневной смертности и расчет прогноза заболевания по традиционной и упрощенной шкале Pulmonary Embolism Severity Index. Особое внимание уделено собственно интервенционным методикам, в частности катетер-управляемому тромболитическому лечению, реолитической тромбэктомии, фрагментации и аспирации тромбов. Приводятся результаты исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности использования эндоваскулярных методов у больных легочной эмболией. Подчеркивается важность дальнейшего изучения различных клинических аспектов при использовании указанных методов для получения всесторонней информации при лечении этого грозного заболевания, ассоциирующегося с существенной инвалидизацией и смертности больных.

Ключевые слова: легочная эмболия, тромбоземболия легочной артерии, лечение, стратификация риска, отбор пациентов, интервенционные методы, катетерные методики, катетер-управляемый тромболитический, ультразвук, эндоваскулярное лечение

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Борт Д.В., Загоруйко А.Н. РОЛЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 346-360. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-346-360

Abstract

The presented review concerns to current interventional methods of acute pulmonary embolism treatment. The article provides a rationale for catheter approaches, detailed description of patient selection and risk stratification including an estimation of thromboembolic burden, risk degree of acute pulmonary embolism, bleeding risk assessment, and patient-specific considerations. The review contains the up-to-date classification of pulmonary embolism on the basis of 30-day mortality assessment and estimation of disease outcome according to the conventional and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. A special attention is paid to interventional methods peculiarly, in particular to catheter directed thrombolysis, rheolytic thrombectomy, thrombus fragmentation and aspiration. The results of studies concerning efficiency and safety of endovascular methods in treatment of pulmonary embolism patients are reported. It was emphasized importance of further investigation of various clinical aspects using these methods for obtaining of comprehensive information about treatment of the dangerous disease associated with significant morbidity and mortality.

Key words: pulmonary embolism, thromboembolism of pulmonary artery, treatment, risk stratification, patient selection, interventional methods, catheter approaches, catheter directed thrombolysis, ultrasound, endovascular treatment

For citation: Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V., Bort D.V., Zagorujko A.N. THE ROLE OF INTERVENTIONAL METHODS IN TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 346-360. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-346-360

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-346-360

*Контакты/Contacts. E-mail: taradin@inbox.ru

tPA — тканевой активатор плазминогена, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, КТ — компьютерная томография, КУТ — катетер-управляемый тромболизис, ЛА — легочная артерия, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СВ — сердечный выброс, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является тяжелой и распространенной патологией и включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), легочную эмболию (ЛЭ) или их сочетание [1, 2]. Ежегодная заболеваемость ВТЭ составляет 100-200 на 100 тыс. населения [3]. ВТЭ в мировом масштабе оценивается примерно 10 млн. случаев в год и ассоциируется с существенной инвалидизацией и смертностью [4]. Реальное число смертей в результате ЛЭ сложно определить, так как гораздо чаще внезапную смерть пациента относят к исходу кардиального заболевания, чем тромбоэмболического события. В США ежегодно диагностируется до 600 тыс. случаев ВТЭ и примерно 100 тыс. смертельных случаев, обусловленных этими состояниями [5]. В Европе из 317 тыс. зарегистрированных смертей в 2004 г. в результате ЛЭ только в 7% случаев диагноз был установлен при жизни пациента [3]. При этом из общего числа трагедий в 34 % случаев заболевание развивалось как внезапная ЛЭ, а в 59% случаев смерть наступала в результате ЛЭ, не диагностированной в течение жизни. За последние три десятилетия общее понимание ВТЭ существенно улучшилось, но лечебная парадигма претерпела лишь незначительные изменения по сравнению с другими распространенными заболеваниями, которые ассоциируются с высокой смертностью (например, злокачественные, сердечно-сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда и инсульт) [6]. Усилия ученых и практических врачей, занимающихся лечением уже наступившей ЛЭ, направлены на применение высокоточных методов, позволяющих удалить тромб из системы легочной циркуляции, с минимальным риском перипроцедуральных осложнений, что сопровождается, как правило, разительным улучшением состояния больного и уменьшением риска неблагоприятных исходов [7]. Целью этого обзора явилось обсуждение интервенционных подходов в ведении больных с ЛЭ, включая применение катетер-управляемого тромболизиса (КУТ), а также современных методов фрагментации, аспирации и удаления тромбов из артериального русла лёгких с помощью специализированных катетерных систем.

Обоснование применения интервенционных подходов

Побочные эффекты системного тромболизиса, а также его неэффективность явились основанием для изучения возможностей удаления тромба с помощью катетера в качестве альтернативного тера-

певтического варианта [8, 9]. Использование катетерных технологий направлено на то, чтобы уменьшить некоторый риск геморрагических осложнений, связанный с системной доставкой тромболитических средств различными путями [10]. С одной стороны, необходимый препарат, поступающий прямо в тромб или даже за его пределы, может позволить снизить как дозировку фибринолитика, так и опосредованный им системный геморрагический эффект [6]. С другой стороны, применение вспомогательных методов тромбэктомии уменьшает общее время лечения, а также суммарную дозировку препаратов. Из преимуществ инвазивных методов следует выделить возможность катетеров непосредственно определять давление в легочной артерии (ЛА), сердечный выброс (СВ) и другие параметры гемодинамики, позволяя мониторировать гемодинамический ответ на проводимую терапию. И наконец, тромбэктомия, выполняемая на основе катетерных методов, может быть иногда единственным доступным выбором у больных с жизнеугрожающей ЛЭ, которые не могут рассчитывать ни на хирургическую эмболизацию, ни на системный тромболизис [11]. Стремительно эволюционирующая база доказательств заставляет искать лучшее понимание, в какое время и при каких условиях различные инвазивные подходы докажут свою пользу при лечении таких тяжёлых пациентов [6].

Лечение, основанное на катетерных методах, нацелено на быстрое уменьшение обструкции и восстановление пульмонального кровотока, что приводит к улучшению СВ и переводу гемодинамического состояния пациента из нестабильного в стабильное [2, 7, 11-13]. При этом, введение фибринолитиков можно прекратить или уменьшить их дозировки. Существует несколько подходов, основанных на катетерной технологии (табл. 1) [1, 12]:

- Катетер-управляемый тромболизис, включая ультразвуковое воздействие;
- Фрагментацию тромба с помощью катетера пигтейл или баллонного катетера;
- Реолитическая тромбэктомия с помощью гидродинамического катетера;
- Аспирационная тромбэктомия;
- Ротационная тромбэктомия.

За последние два десятилетия разработаны перспективные методы эндоваскулярного лечения с целью уменьшения острой и хронической инвалидизации вследствие ВТЭ [14, 15]. Однако, для эффективного применения эндоваскулярной терапии необходим тщательный отбор пациентов, что включает оценку тяжести состояния, риск кровотечения, особенности применяемой методики и индивидуальные особенности пациента.

Таблица 1. Методы лечения острой легочной эмболии, основанные на катетерной технологии
Table 1. Catheter-based therapies of acute pulmonary embolism

Устройство/ Device	Размер, мм (по фран- цузской шкале)/ Size, mm (French scale)	Механизм действия/ Mechanism of action
Катетер по типу пигтейл*/ Pigtail catheter	2-2,67 (F6-8)	Фрагментация/ Fragmentation
Периферический баллон/ Peripheral balloon	5-10 мм	Фрагментация/ Fragmentation
Катетер-управляемый тромболизис/ Catheter-directed fibrinolysis	1,33-2 (F4-6)	Прямое введение тромболитического средства/ Direct infusion of fibrinolytic agent
Катетер-управляемый тромболизис, усиленный УЗ/ Ultrasound-accelerated thrombolysis	2 (F6)	Прямое введение тромболитического средства плюс воздействие УЗ для разрыхления сгустка*/ Direct infusion of fibrinolytic agent plus, ultrasound for clot separation. Currently the only catheter-based therapy FDA-approved for PE treatment*
Направляющий катетер/ Guide catheter	2-3,33 (F6-10)	Ручная аспирация/ Manual aspiration
Pronto XI катетер/ Pronto XI catheter	2-4,67 (F6-14)	Ручная аспирация/ Manual aspiration
Penumbra Indigo/ Penumbra Indigo system	2-2,67 (F6-8)	Аспирация с помощью насоса/ Suction pump aspiration
Inari FlowTrievers	Проводник/ sheath 7,33(F22)	Разрыхление, ретракция и аспирация сгустка/ Disruption, retraction, and aspiration of clot
AngioVac	проводник 8,67(F26) и катетер 6(18)/ F-26 sheath and F-18 cannula	Аспирация большого объема с возвратом в циркуляцию отфильтрованной крови с помощью центрифужного насоса/ Large-volume aspiration with return of filtered blood utilizing a centrifugal pump

Примечания: * — пигтейл от англ. «pigtail» — свиной хвостик; УЗ — ультразвук; # — на сегодняшний день единственный метод, получивший одобрение Food Drug Administration (США)
Note: FDA — Food and Drug Administration (US); PE — pulmonary embolism

Отбор пациентов
и стратификация риска

Тщательный отбор пациентов является фундамен-
тальным этапом при использовании индивидуально
подобранной эндоваскулярной методики в клиниче-
ской практике. При решении применения эндова-
скулярного подхода необходимо учитывать три клю-
чевых положения: 1) тяжесть и остроту заболевания;
2) вероятность серьезного кровотечения; и 3) инди-
видуальные особенности пациента.

Клиническая классификация
тяжести легочной эмболии

Оценка массивности ЛЭ или степени риска смерт-
ности при этом событии является решающим эта-
пом в определении принципов и этапов лечебной
стратегии [16]. Клиническая классификация тяжести
эпизода ЛЭ основана на рассчитанном риске ранней
(до 30 дн.) смертности, обусловленной тромбозембо-
генным событием [1]. Это распределение (или страти-
фикация), которое имеет важное значение как в диа-
гностическом, так и в терапевтическом подходах, ос-
новано на оценке клинического статуса больного
в момент презентации события [17]. Состояние ЛЭ
высокого риска предполагается или подтверждается
при наличии шока или устойчивой артериальной ги-
потензии, а ЛЭ невысокого риска (промежуточного
или низкого) — при их отсутствии (Табл. 2) [4].
Наподобие вышеприведенной классификации, ос-
нованной на оценке риска смертности, используется

также разделение ЛЭ на массивную, субмассивную
и немассивную [8, 13]. При этом массивная ЛЭ про-
текает с гемодинамическими нарушениями (артери-
альная гипотензия или необходимость в инотропной
поддержке); субмассивная — с дисфункцией правого
желудочка (ПЖ), определяемой с помощью эхокар-
диографии, компьютерной томографии (КТ) или по-
вышенных кардиальных биомаркеров, и немассив-
ная или низкого риска, т.е. ЛЭ без доказательств дис-
функции ПЖ или гемодинамической недостаточ-
ности [12]. Во многих исследованиях показано, что ЛЭ,
сопровождаемая гемодинамическими нарушения-
ми, ассоциируется с худшим исходом заболевания.
Международный Совместный Реестр ЛЭ (ICOPER),
изучивший исходы 2110 больных с установленной
ЛЭ, продемонстрировал 90-дневную смертность на
уровне 58,3% у пациентов с массивной ЛЭ по срав-
нению с 15,1% при субмассивной ЛЭ [18].
Сравнимые выводы были получены в Германии при
изучении регистра ЛЭ MAPPET (Management Strat-
egy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry),
состоявшего из 1001 больного с острой ЛЭ [19]. Уро-
вень внутригоспитальной смертности составил 8,1%
для гемодинамически стабильных больных в сравне-
нии с 25% для тех, у кого заболевание проявлялось
кардиогенным шоком и 65% для лиц, требовавших
мероприятия по сердечно-лёгочной реанимации.
Такие термины, как «массивная», «субмассивная»
и «немассивная» эмболия, несмотря на их широкое
использование в специализированной литературе,
по мнению многих ученых, достаточно нечёткие, ва-
риабельны в трактовке, что приводит в итоге к дву-

Таблица 2. Классификация пациентов с острой легочной эмболией, основанная на риске ранней смертности

Table 2. Classification of patients with acute pulmonary embolism based on early mortality risk

Ранний риск смертности/ Early mortality risk	Параметры риска и расчёт/ Risk parameters and scores			
	Шок или гипотензия/ Shock or hypotension	Класс III-V по PESI или sPESI > I/ PESI class III-V sPESI > I	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации/ Signs of RV dysfunction on an imaging test	Лабораторные кардиальные маркеры/ Cardiac laboratory biomarkers
Высокий/High	+	(+)	+	(+)
Промежуточно-/Intermediate-	высокий/ high	–	+	Оба положительные/ Both positive
	низкий/ low	–	+	Один положительный или оба отрицательные/ Either one (or none) positive
Низкий	–	–	Желательно определение; если проведено — оба отрицательные/ Assessment optional; if assessed, both negative	

Примечание: PESI (Pulmonary embolism severity index) — индекс тяжести легочной эмболии; sPESI (≥ 1 point(s)) означает высокий риск смертности в течение 30 дн; ПЖ — правый желудочек;

Note: PESI — Pulmonary embolism severity index; sPESI — ≥ 1 point(s) indicate high 30-day mortality risk; RV — right ventricle

Таблица 3. Оригинальная и упрощенная версия PESI

Table 3. Original and simplified PESI

Параметр/ Parameter	Оригинальная версия/ Original version	Упрощенная версия/ Simplified version
Возраст/ Age	Возраст в годах/ Age in years	1 балл (если возраст >80 лет)/ 1 point (if age >80 years)
Мужской пол/Male sex	+10	–
Злокачественное новообразование/ Cancer	+30	1 балл/1 point
ХСН/ Chronic heart failure	+40	1 балл/1 point
ХЗЛ/ Chronic pulmonary disease	+40	
ЧСС ≥ 110 уд/мин/ Pulse rate ≥ 110 b.p.m.	+20	1 балл/1 point
САД <100 мм/ Systolic blood pressure <100 mm Hg	+30	1 балл/1 point
ЧДД >30 движ/мин/ Respiratory rate >30 breaths per minute	+20	–
Температура <36° C/Temperature <36° C	+20	–
Нарушение ментального статуса/ Altered mental status	+60	–
Нарушение сатурации Hb <90%/ Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20	1 балл/1 point
Категория риска/ Risk strata*		
Класс I: ≤ 65 баллов очень низкая 30-дневная смертность (0-1,6%)		0 баллов = 30-дневный риск смертности 1,0% (95% ДИ 0,0%–2,1%)/
Класс II: низкий риск смертности (1,7–3,5%)/ Class I: ≤65 points very low 30-day mortality risk (0–1.6%)		0 points = 30-day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0%–2.1%)
Класс II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%)		
Класс III: 86–105 баллов умеренный риск смертности (3,2–7,1%)		≥1 балл(ов) = 30-дневный риск смертности 10,9% (95% ДИ 8,5%–13,2%)/
Класс IV: 106–125 баллов высокий риск смертности (4,0–11,4%)		≥1 point(s) = 30-day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5%–13.2%)
Класс V: >125 баллов очень высокий риск смертности (10,0–24,5%)/ Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%)		
Класс IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%)		
Класс V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)		

Примечания: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХЗЛ — хроническое заболевание лёгких; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; Hb — гемоглобин; ДИ — доверительный интервал

Note: * — based on the sum of points; b.p.m. = beats per minute; PESI = Pulmonary embolism severity index; CI = confidence interval

смысленности (запутанности) оценки самого понятия [8]. С другой стороны, хотя и кажется привлекательным стратифицировать варианты ЛЭ на основе абсолютной частоты осложнений, в частности смертности, такой подход осложнён нередкой сопутствующей патологией [20]. Например, немассивная ЛЭ может ассоциироваться с высоким риском осложнений у больного с многочисленными сопутствующими заболеваниями [21], такими как обструктивная болезнь лёгких или застойная сердечная недостаточность. Массивная ЛЭ традиционно определяется на основе ангиографического масштаба поражения эмболом с использованием индекса Миллера [22], но это определение ограничено в обычной клинической практике вследствие недостаточного оснащения медицинских учреждений, прежде всего, ангиографами [8]. С радиологической точки зрения под массивной ЛЭ понимают уменьшение легочной перфузии в одном легком ($>90\%$) или тотальная окклюзия основной легочной артерии, установленных при ангиографической компьютерной томографии легких [13].

Кроме оценки риска или определения массивности ЛЭ после установления диагноза чрезвычайно важным полагают расчет прогноза заболевания, при котором клинический индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) рассматривает артериальную гипотензию (систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст.) в качестве предиктора неблагоприятного прогноза [4].

Широкую популярность получил индекс PESI как в оригинальной [21], так и упрощенной версии (Табл. 3) [1, 23].

Этот способ помогает определить тяжесть заболевания предсказанием 30-дневной смертности и долгосрочной смертности. Пациенты, имеющие более высокий индекс, нуждаются и в более агрессивной терапии. Традиционно для лечения массивной ЛЭ используется внутривенно вводимый рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (tPA) — альтеплаза в дозе 100 мг в течение 2 ч [24]. В литературе имеются мнения, что в умелых руках КУТ может быть использована в качестве первой линии как альтернатива внутривенно вводимой альтеплазе, хотя пока такой подход вызывает неоднозначную оценку [25].

Согласно руководствам American College of Cardiology/American Heart Association применение катетерной эмболектomie рассматривают при явной сердечно-легочной недостаточности или при субмассивной ЛЭ, когда у пациентов имеются клинические признаки неблагоприятного прогноза. Европейское общество кардиологов рекомендует двухэтапную стратификацию риска, вначале с помощью утвержденной клинко-прогностической оценки PESI (оригинальной или упрощенной), а затем с помощью методов визуализации и определения уровней биомаркеров [24, 23].

В случае положительной клинической и объективной оценки риска может рассматриваться терапия с использованием управляемого катетера, если есть признаки неминуемого ухудшения функций сердеч-

но-легочной системы. Недостаточное количество крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) в этой области обуславливают расхождения в рекомендациях.

Пациентам с низким риском ЛЭ не рекомендуется проводить эндоваскулярные вмешательства из-за низких уровней инвалидизации и смертности. Единственным исключением являются лица, у которых имеется крупный седловидный эмбол без каких-либо неблагоприятных гемодинамических последствий или нарушений со стороны ПЖ.

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ

Всем пациентам, которым планируется проведение эндоваскулярного вмешательства, необходимо проводить оценку риска кровотечения. Активное кровотечение, недавняя цереброваскулярная или внутричерепная патология (инсульт, транзиторная ишемическая атака, черепно-мозговая травма, недавно выполненное нейрохирургическое вмешательство) или абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии (АКТ) являются также абсолютными противопоказаниями к эндоваскулярному лечению, включая применение тромболитиков (Табл. 4). Оценка относительных противопоказаний, особенно при невозможности их своевременной коррекции, должна быть тщательно произведена на индивидуальной основе.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА

Предпочтение пациента должно быть основным критерием в определении того, какой эндоваскулярный метод лечения подходит в конкретном случае. К ответственности врача относится определение рисков и преимуществ и обсуждение их в контексте ожидаемой продолжительности жизни каждого пациента и его функционального состояния. Это особенно важно при выборе эндоваскулярного метода лечения ЛЭ/ТГВ, поскольку он выполняется не для предотвращения летального исхода, а с целью улучшения качества жизни в долгосрочной перспективе [26]. Необходимо внимательно рассмотреть влияние хронических сопутствующих заболеваний на функциональный статус пациентов, а также их способность перенести проведение самой процедуры.

Катетер-управляемый тромболизис

После публикации результатов некоторых исследований, продемонстрировавших низкую 90-дневную смертность больных субмассивной ЛЭ, которым проводилась антикоагулянтная монотерапия (2-3%), и был выявлен отчётливо повышенный риск кровотечений при применении системных тромболитиков, многие клиницисты неохотно соглашались

Таблица 4. Абсолютные и относительные противопоказания к катетер-управляемому тромболизису
Table 4. Absolute and relative contraindications to catheter-directed thrombolysis

Абсолютные/ Absolute	Активное кровотечение/Active bleeding disorder
	Недавний* инсульт или ТИА/Recent CVA or TIA
	Недавнее нейрохирургическое вмешательство/Recent neurosurgery
	Недавняя внутричерепная травма/Recent intracranial trauma
	Абсолютные противопоказания к применению антикоагулянтов/ Absolute contraindication to anticoagulation
Относительные/ Relative	Недавняя сердечно-легочная реанимация/Recent cardiopulmonary resuscitation
	Недавнее желудочно-кишечное кровотечение/Recent gastrointestinal bleeding
	Недавнее абдоминальное, офтальмологическое или акушерское хирургическое вмешательство/ Recent abdominal, ophthalmic or obstetric surgery
	Диагностированная тяжелая аллергия или неблагоприятная реакция на тромболитический агент или контрастные среды (не контролируемые терапией стероидами/антигистаминными препаратами)/ Known severe allergy or adverse reaction to thrombolytic agent or contrast media (not controlled by steroid/antihistamine therapy)
	Недавняя травма (кроме внутричерепной)/Recent trauma (other than intracranial)
	Тяжелая тромбоцитопения/Severe thrombocytopenia
	Диагностированная внутричерепная опухоль или сосудистая патология/ Known intracranial tumor or vascular abnormality
	Диагностированный сердечный или легочный шунт справа-налево/ Known right-to-left cardiac or pulmonary shunt
	Неконтролируемая артериальная гипертензия: систолическое АД > 180 мм рт.ст., диастолическое АД > 110 мм рт.ст./ Uncontrolled hypertension: systolic BP >180 mm Hg, diastolic BP >110 mm Hg
	Тяжелая одышка или другое состояние, которое могло помешать возможности перенести процедуру/ Severe dyspnea or other condition that would preclude ability to tolerate procedure
	Предполагаемый внутрисердечный тромб/ Suspected intracardiac thrombus
	Предполагаемый инфицированный венозный тромб/ Suspected infected venous thrombus
	Хроническая болезнь почек/Chronic kidney disease
	Тяжелое заболевание печени/Severe liver disease
	Беременность/Pregnancy
	Активная инфекция/Active infection

Примечание: * недавний — менее 3 мес; ТИА — транзиторная ишемическая атака
Note: Recent = <3 months; CVA = cerebrovascular accident TIA = transient ischemic attack; BP = blood pressure

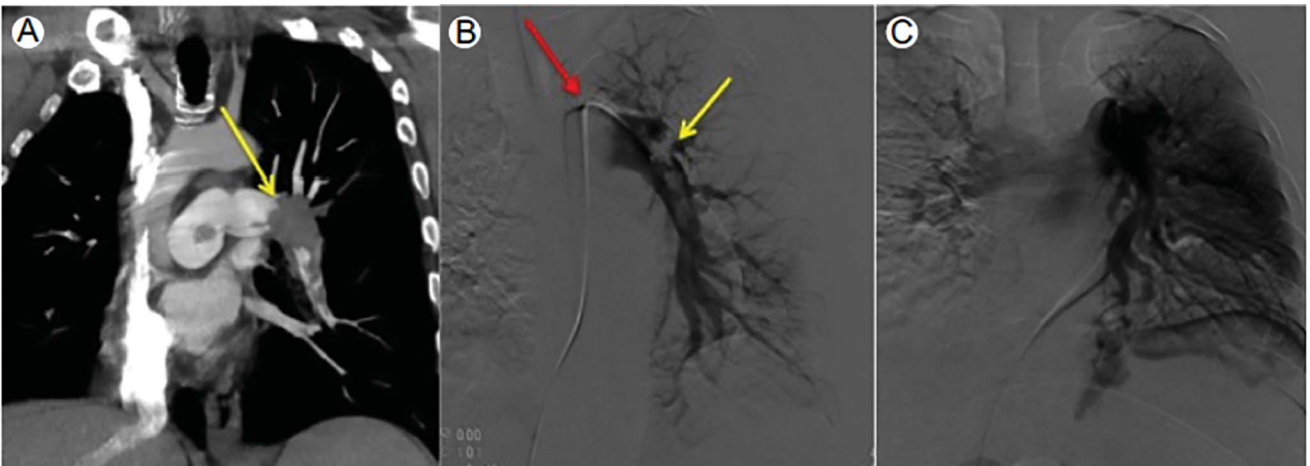


Рисунок 1. Катетер-управляемый тромболизис при лечении легочной эмболии
Описание: Проведение катетер-управляемого тромболизиса (КУТ) 39-летней женщине. На компьютерной томограмме и первичной легочной ангиограмме отмечается острая легочная эмболия (тромб, отмечен желтой стрелкой) в левой легочной артерии (А и В). Для лечения был использован стандартный угловой пигтейл-катетер (красная стрелка) для проведения КУТ при помещении кончика катетера с его боковыми отверстиями в тромб. После 14 часов терапии отмечено существенное уменьшение массивности тромба в легочной артерии (С). Адаптировано из A.Bhatt et al. (2017) [25].
Figure 1. Catheter-directed thrombolysis in pulmonary embolism treatment
Notes: A 39-year-old woman with massive pulmonary embolism treated with catheter-directed thrombolysis. Computer tomography and initial pulmonary angiogram demonstrates acute thrombus (yellow arrows) within the pulmonary arteries (A and B). A standard angled pigtail catheter was used for catheter-directed thrombolysis (red arrow), with the catheter and its side holes embedded within the thrombus. After 14 hours (C), there is significantly decreased clot burden in the left pulmonary artery. Adopted from A.Bhatt et al. (2017) [25].

с применением агрессивных методов лечения этого заболевания [27-29]. КУТ остаётся пока достаточно противоречивым методом, в качестве альтернативы системного назначения фибринолитического препарата [7]. Некоторые врачи обеспокоены, что риски, связанные с процедурой, могут суммироваться с присущим геморрагическим потенциалом тромболитических агентов [30]. Другие рассматривают КУТ как эффективный, минимально инвазивный и безопасный метод лечения для предотвращения клинического ухудшения состояния пациента и для улучшения функции ПЖ [27, 31].

Первостепенной целью лечения с помощью КУТ является снижение постнагрузки ПЖ благодаря созданию каналов не перекрытого кровотока через легочные артерии, что уменьшает давление в самой ЛА, выраженность дисфункции ПЖ и улучшает общий СВ (Рис. 1). У больных с массивной ЛЭ, целью является предотвращение смерти и как минимум перевод больных из категории «массивная» в менее угрожающее состояние [25]. У больных с субмассивной ЛЭ, цель заключается в превентировании долгосрочной инвалидизации и смертности, обусловленной этим событием. Для успешного КУТ тромболитический агент должен подаваться прямо в тромб, обтурировавший просвет сосуда. Многочисленные исследования показали, что введение тромболитика проксимальнее тромба не обеспечивает дополнительной пользы, так как препарат будет в основном проходить в свободные, а не обтурированные артериальные ветви [25].

Одно небольшое исследование ещё в 1988 г. рандомизировало 34 больных с ангиографически крупной ЛЭ в две группы: больные, получавшие tPA внутривенно и те, которым производились инфузии препарата через катетер в дозе 50 мг в течение 2 ч. [32]. Исследование показало сравнимую эффективность согласно ангиографическим и гемодинамическим результатам при применении обеих методик. Однако, локально вводимая доза фибринолитика в этой работе 30-летней давности была намного больше, чем используемые ныне дозировки.

В более позднем проспективном изучении 101 больного с массивной и субмассивной ЛЭ, которым применялась катетерная методика (в основном локальный фибринолиз), отмечены существенное снижение давления в ЛА и улучшение функции ПЖ без серьёзных осложнений, крупных кровотечений или инсультов [33]. Учитывая низкий риск крупных осложнений, разумно рассматривать КУТ у больных с уже стабилизированной массивной ЛЭ, имеющих противопоказания к системному тромболизису и у пациентов с промежуточно-высоким риском (наличие дисфункции ПЖ и повышенных уровней биомаркеров), особенно у лиц с предполагаемым высоким риском геморрагических осложнений при использовании полных доз системного фибринолиза [12]. При лечении 52 больных ЛЭ с КУТ, более выраженный благоприятный гемодинамический эффект

был отмечен при продолжительности симптомов <14 дн. по сравнению с группой с большей давностью симптомов [34].

Совсем недавно опубликованы результаты исследования (OPTALYSE PE) по оценке дозировки и длительности введения tPA больным с промежуточным риском ЛЭ, документированной ангиографической КТ [35]. Сто один больной был распределён в 4 группы в зависимости от режима терапии: получавшие tPA по 4 мг/одно легкое в течение 2 ч; 4 мг/одно легкое в течение 4 ч; 6 мг/одно лёгкое в течение 6 ч; и 12 мг/одно лёгкое в течение 6 ч. Во время введения фибринолитика больным снижали введение гепарина до 300-500 Ед/ч. Кроме того, через трехканальный катетер обеспечивалась подача ультразвукового сигнала для воздействия на тромб и охладителя. Параметрами оценки эффективности лечения считались изменение соотношения диаметров ПЖ к левому желудочку (ПЖ/ЛЖ) и модифицированного индекса Миллера.

Лечение в OPTALYSE PE сопровождалось статистически значимым улучшением соотношения диаметров ПЖ/ЛЖ (основной критерий оценки) во всех группах больных по сравнению с исходными показателями. Отношение диаметров ПЖ/ЛЖ улучшилось в 4-х группах примерно на 25%. Модифицированный индекс Миллера также статистически улучшился во всех группах, хотя улучшение этого показателя было более выражено при увеличении дозировки tPA и длительности инфузии. Среди причин, объясняющих такую разницу — практически равное улучшение соотношения ПЖ/ЛЖ во всех группах независимо от дозировки препарата и дозо-зависимое и время-зависимое улучшение индекса Миллера — авторы рассматривают следующую версию. Низкие дозы тромболитических препаратов могут улучшать функциональный радиус сосудов вполне достаточно для улучшения легочной перфузии (закон Пуазёйля) и, следовательно, отношение диаметров ПЖ/ЛЖ. Однако для сравнимой редукции общего объема тромба, оцениваемого по индексу Миллера, требуется более высокие дозы тромболитика и продолжительные инфузии [35]. Уровень массивных кровотечений составил 4%, причём два случая (2%) произошли в четвёртой группе, что послужило причиной прекращения рандомизации больных в последнюю.

Чрескожная тромбэктомия

У пациентов, имеющих абсолютные противопоказания к тромболизису, используется несколько чрескожных подходов как отдельно, так и в комбинации. К ним относятся фрагментация тромба с помощью ротационного катетера по типу пигтейл (от англ. «pigtail» — свиной хвостик), аспирационная и реолитическая тромбэктомия [13]. К сожалению, удаление тромба с помощью управляемого катетера не всегда осуществляется, как простое подведение

катетера в ЛА и аспирация. Аспирированный материал, полученный путем экстракции катетером или хирургическим удалением, обычно состоит из острых тромбов и старых, более организованных частей. Удаление последних через тонкий катетер или с помощью аспирации представляет значительные трудности. Таким образом, механическая тромбэктомия управляемым катетером в первую очередь направлена на смещение и изменение проксимальных тромбов, прежде всего их размеров, с целью быстрого достижения сужающихся долевых и сегментарных артериальных ветвей, увеличение площади поперечного сечения сосудов артериального дерева, а, следовательно, уменьшение давления в ЛА и дилатации ПЖ [6, 13].

ФРАГМЕНТАЦИЯ ТРОМБА

Методы фрагментации тромбов, при которых используется баллонная ангиопластика или вращение катетеров по типу пигтейл (Рис. 2А и В) являются, вероятно, самыми ранними примерами вмешательства при лечении острой ЛЭ [7, 10, 36, 37]. Идея заключается в использовании боковых отверстий катетера, полностью погружаемых в тромб. Это позволяет тромболитическому агенту контактировать с максимальной поверхностью сгустка [25]. Из-за риска дистальной и проксимальной эмболизации этот метод редко используется самостоятельно. Новые катетеры для фрагментации, например, катетер Amplatzer-Helix (EV3, Endovascular, США), улучшают фрагментацию сгустка за счет использования микротурбины для измельчения тромба, но они не обладают способностью аспирировать образовавшиеся фрагменты и не могут продвигать их по проводнику.

КАТЕТЕР-УПРАВЛЯЕМЫЙ ТРОМБОЛИЗИС, УСИЛЕННЫЙ УЛЬТРАЗВУКОМ

Эффективность КУТ может быть увеличена за счет использования энергии ультразвуковых волн (КУТ-УЗ) [6, 27]. Механизм действия, позволяющий ускорить фибринолитический процесс, связывают с применением ультразвуковой энергии, которая разрывает фибриновые нити, увеличивая площадь поверхности тромба и, таким образом, предоставляя больше рецепторов активатора плазминогена для воздействия фибринолитика. Таким образом, ультразвук низкой энергии дезагрегирует фибрин в остро возникшем тромбе, что используется в применении аппарата EKOS (EkoSonic, Bothell, США), комбинирующий излучение низкоэнергетических ультразвуковых волн и инфузию тромболитического агента через катетер с несколькими боковыми отверстиями (Рис. 3 и 4).

Учитывая имеющиеся данные о КУТ-УЗ при лечении острой ЛЭ, использование этой методики следует применять на строго индивидуальной основе. N.Kucher et al. (2014) [9] провели многоцентровое РКИ и на основании полученных результатов рекомендуют следующий подход к применению КУТ-УЗ. Пациентам с доказанной острой ЛЭ должна быть немедленно проведена внутривенная АКТ с помощью сначала болюсного введения 80 ед/кг нефракционированного гепарина, а затем — последующей инфузии препарата. В дальнейшем необходима оценка функции и размера ПЖ, отношение ПЖ/ЛЖ, уровень тропонина и мозгового натрийуретического пептида. Кроме клинической и гемодинамической оценки состояния пациента должно приниматься во внимание согласие больного.

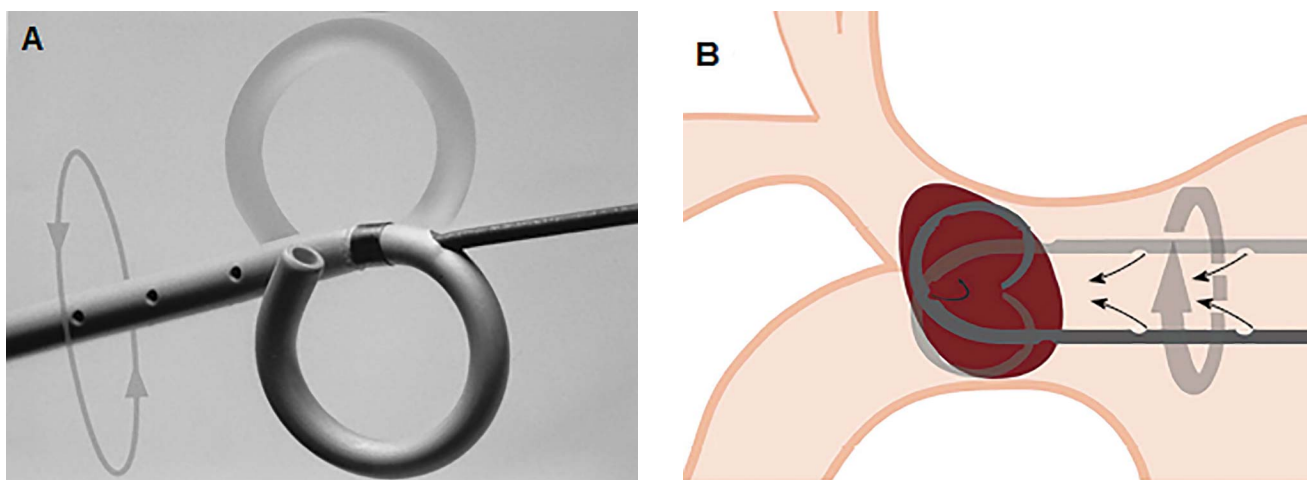


Рисунок 2. Катетеры фрагментации тромба по типу пигтейл.

Примечание: дистальные концы катетеров пигтейл. А — вид катетера с боковыми отверстиями и его закрученный конец, напоминающий свиной хвостик; В — схематическое изображение работы катетера пигтейл для фрагментации тромба (темно-красного цвета) в русле легочной артерии с помощью вращательных движений вокруг оси проводника катетера и впрыскиваемых струй тромболитического препарата через боковые отверстия (отмечены стрелками). Адаптировано из T. Schmitz-Rode et al. (2000) [37] и M.A. DeGregorio et al. (2017) [13].

Figure 2. Pigtail catheters for thrombus fragmentation.

Notes: distal ends of pigtail catheters. A — appearance of the catheter with side holes and curved end resembling a tail of a pig; B — schematic representation of mechanical thrombolysis of the thrombus (dark red colour) in a pulmonary artery and the infusion of fibrinolytic agents through side holes (marked by little arrows) of the pigtail catheter. Modified from T.Schmitz-Rode et al. (2000) [37] and M.A. DeGregorio et al. (2017) [13].

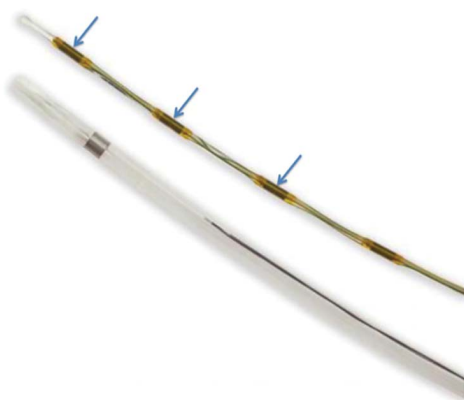


Рисунок 3. EKOS-катетер с ультразвуковыми преобразователями, установленными в катетере (отмечены голубыми стрелками)

Figure 3. EKOS-catheter with ultrasound transducers embedded within the catheter (marked by blue arrows)

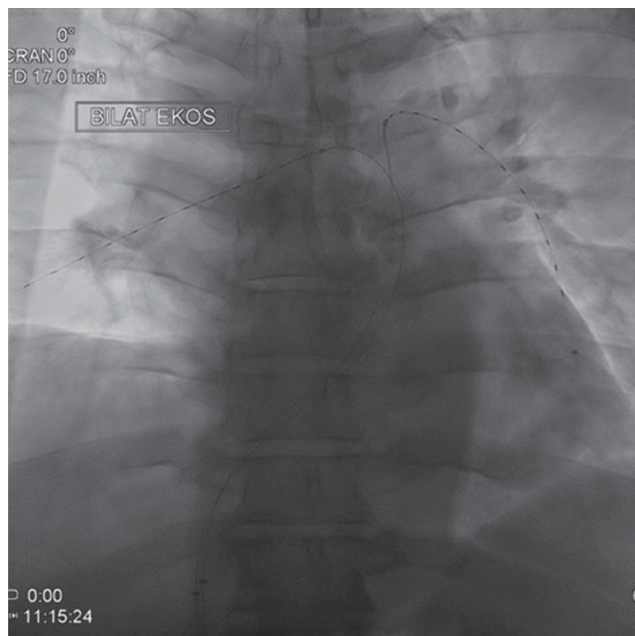


Рисунок 4. Изображение двухсторонних катетеров EKOS, установленных в легочных артериях через доступ правой общей бедренной вены

Figure 4. Representative bilateral EKOS-catheters placed in the pulmonary arteries via the right common femoral vein approach

Проведение процедуры начинается с доступом через общую бедренную вену с помощью однопросветного проводника 2 мм (F6) для односторонней терапии, двумя проводниками (2 мм, F6) или одним проводником 3,33 мм (F10) с двойным просветом для двусторонней терапии. При выполнении процедуры необходима стандартная катетеризация правых отделов сердца с одновременным мониторингом уровней насыщения кислорода как в системной циркуляции, так и смешанной венозной крови. Для достижения патологического сегмента необходимо использовать направляющий проводник диаметром 0,89 мм

вместе со стандартным диагностическим ангиографическим катетером. После чего ангиографический катетер следует заменить на выбранную катетерную систему. При использовании ультразвуковой системы направляющий проводник может быть удален, а система ультразвукового датчика — прикреплена к катетеру. Пока пациент находится в условиях палаты интенсивной терапии, можно начать непрерывное введение tPA со скоростью 1 мг/ч в каждую легочную артерию. Доза tPA делится пополам на 5 ч до 0,5 мг/ч в течение последующих 10 ч.

Рекомендуемая максимальная доза tPA составляет 20 мг при двустороннем размещении катетеров и 10 мг — при одностороннем применении. Через 15 ч инфузию tPA и воздействие ультразвука следует прекратить. Во время активной фазы инфузии пациенты находятся в блоке интенсивной терапии на строгом постельном режиме с непрерывным мониторингом жизненно важных показателей, уровня гемоглобина, тромбоцитов, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени. После завершения терапии, производят повторную оценку параметров гемодинамики. Катетерную систему и направляющий катетер следует удалить с последующим ручным прижатием места доступа до прекращения кровотечения и достижения устойчивого гемостаза. В период наблюдения выполняется эхокардиография для определения динамики размеров и функции ПЖ.

Согласно имеющимся данным КУТ-УЗ превосходит применение только одного гепарина в устранении дилатации ПЖ в течение 24 ч без серьезных геморрагических осложнений или рецидивирующей ВТЭ [9]. В мультицентровом исследовании в США 150 пациентов КУТ-УЗ уменьшал среднее систолическое давление в ЛА на 30% и среднее отношение диаметров ПЖ/ЛЖ на 25% [38]. Через 90 дн наблюдалась статистически значимая разница в улучшении систолической функции ПЖ благодаря КУТ-УЗ, в то же время имелась тенденция к улучшению соотношения размеров ПЖ/ЛЖ, не достигшая статистической значимости ($p=0,07$). Ни у одного из пациентов не наблюдалось внутричерепного кровотечения, в то время как у одного больного было массивное геморрагическое осложнение. Такой подход дает большие надежды и, возможно, предпочтителен у этой категории больных, хотя пока остаются вопросы в отношении безопасности исхода и данных о смертности в средне- и долгосрочной перспективе.

Анализ подгрупп в регистровом исследовании PERFECT, которое сравнивало тромболизис с использованием ультразвука со стандартным КУТ, продемонстрировал несущественную разницу уровней давления в ЛА до и после вмешательства, несмотря на аналогичные дозы тромболитика и длительность инфузии [33].

В выполненном в 2018 г. мета-анализе, суммировавшего 20 исследований с общей численностью 1168 больных ЛЭ высокого и промежуточного риска,

анализировались суммарная оценка клинического улучшения, 30-дневная смертность и массивные кровотечения после проведения КУТ и КУТ-УЗ [31]. В группе больных высокого риска суммарная оценка клинического улучшения составила 81,3% (95% доверительный интервал (ДИ), 72,5-89,1), 30-дневная смертность — 8% (95% ДИ, 3,2-14,0%) и массивные кровотечения — 6,7% (95% ДИ, 1,0-15,3%). Среди пациентов с ЛЭ промежуточного риска получены следующие результаты: 97,5% (95% ДИ 95,3-99,1%), 0% (95% ДИ, 0-0,5%) и 1,4% (95% ДИ, 0,3-2,8%), соответственно. Клиническое улучшение в группе больных ЛЭ высокого риска, которым выполнялись КУТ и КУТ-УЗ, было отмечено в 70,8% (95% ДИ, 53,4-85,8%) и 83,1% (95% ДИ, 68,5-94,5%), соответственно. В группе больных промежуточного риска показатели эффективности обеих методик отличались не столь существенно (95% для КУТ и 97,5% для КУТ-УЗ) [31]. Авторы подчеркивают хороший клинический успех КУТ как среди больных ЛЭ высокого, так и промежуточного риска, предостерегая более высокие показатели смертности и массивных геморрагий у пациентов высокого риска. Кроме того, продемонстрированы лучшие показатели КУТ, усиленного ультразвуковым воздействием, особенно в группе больных высокого риска.

РЕОЛИТИЧЕСКАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

Реолитическая тромбэктомия выполняется с помощью устройства **AngioJet** (Boston Scientific, США), размер которого подбирается в зависимости от сосуда-мишени (Рис. 5) [7, 13]. В легочных артериях катетеры диаметром 2 мм или 2,67 мм (F6-8), как правило, продвигаются с помощью проводника 0,89 мм непосредственно к тромбу. Через боковые отверстия производят подачу фибринолитика (tPA), а затем через внутреннюю трубку подается высокоскоростная струя до конца катетера и обратно по широкой на-

ружной трубке. Согласно принципу Бернулли, струи, устремляющиеся под давлением внутри катетера назад от конца катетера к насосу, используются для создания зон с относительно низким давлением в области крупных боковых отверстий катетера. Через эти отверстия тромб или его фрагменты захватываются, разрушаются и удаляются из организма. Кроме того, эти устройства можно использовать для силовой инфузии тромболитического препарата, например, tPA, а не физиологического раствора, что, вероятно, повысит эффективность тромболиза. В легочной сосудистой системе реолитическая тромбэктомия должна использоваться с осторожностью. Осторожность применения AngioJet связана с относительно частыми осложнениями, связанные с использованием катетера в правых отделах сердца и легочных артериях, и включает брадикардию, нарушения проводимости, гемоглобинурию, почечную недостаточность, кровохарканье и даже смерть [13, 39]. Обеспечение правильного позиционирования катетера является жизненно важным для предотвращения риска катастрофического повреждения сосудов, а также дистальной эмболизации тромба при использовании систем впрыска под высоким давлением. Поэтому рекомендуется использование компьютерной томографии для контроля при размещении любой системы доставки лекарственных средств. Несмотря на меры предосторожности, AngioJet (при имеющейся возможности его применения) остается приемлемым выбором в лечении больных ЛЭ [6, 40].

АСПИРАЦИОННАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

Простая вакуумная аспирационная тромбэктомия — достаточно легкий механический вариант, предусматривающий использование катетера с отверстием на конце [25]. Концевое отверстие направлено в тромб и ручное всасывание обеспечивается с помощью катетера и объемного шприца.

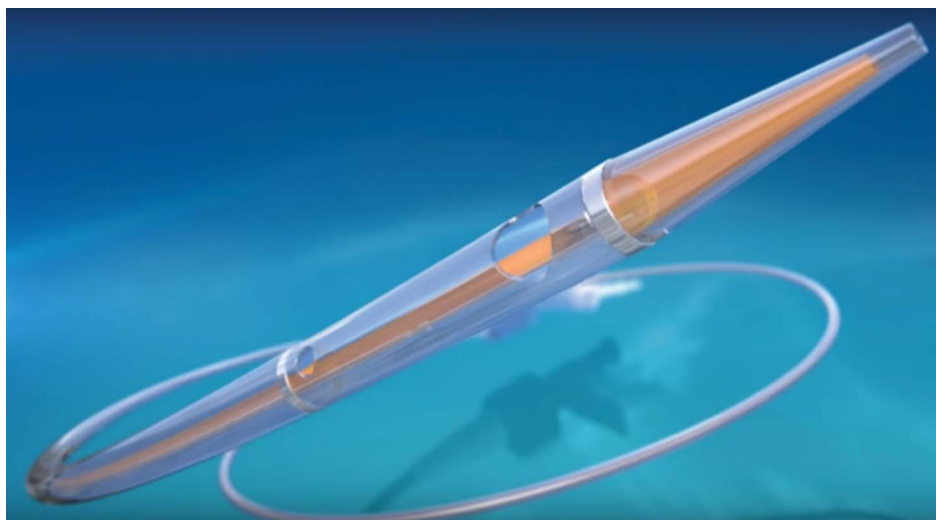


Рисунок 5. Система AngioJet для реолитического удаления тромбов
Figure 5. AngioJet system for rheolytic removal of thrombi

Аспирационные эмболектотомические устройства, такие как катетер Гринфилда, имеют преимущества перед катетерами большого диаметра, так как способны удалить тромб без побочных эффектов, наблюдаемых при фрагментационных и реолитических техниках [41]. Новые устройства, такие как Indigo System (Penumbra Inc., США) и FlowTrievers System (Inari Medical, США), специально разработанные для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии, пока находятся на стадии исследований.

Система **Penumbra Indigo** — относительно новое устройство, которое фактически автоматизирует этот процесс. Эта система аспирационной механи-

ческой тромбэктомии предназначена для выполнения непрерывного дренирования [36].

Аспирационное устройство Penumbra Indigo состоит из 2-2,7 мм (F6-8) прямых или изогнутых катетеров и насоса-сепаратора (Рис. 6 А, В). Прибор одобрен для удаления тромбов как из артериальной, так и из венозной систем [12]. Преимуществом метода заключается в том, что для работы прибора требуется 2,7 мм (F8) венозный проводник, который может быть помещен в систему ЛА быстро по системе доставки катетера по проводнику. Как только он достиг тромба, катетер для тромбэктомии перемещается к концу и включается режим всасывания с помощью насоса. Соединенный с сепаратором зонд используется для очистки системы от тромботических масс, так как катетер во время работы находится внутри артерии [12].

Инфузионная аспирационная система **FlowTrievers** (Inari Medical, США) состоит из трех компонентов. Во-первых, имеется катетер с самопружинающей нитиновой сеткой, представленной в виде трёх близко расположенных нитиновых дисков (Рис. 7А). Диски снабжены направляющим катетером диаметром не более 6,67 мм (F20) — второй компонент, — подходящий непосредственно к тромбу через проволоочный проводник [36]. Приближаясь к тромбу, разрушающий FlowTrievers продвигается прямо в тромб через направляющую катетера внутри доставочного катетера таким образом, чтобы защищенные нитиновые диски расправились внутри тромба (Рис. 7В). Затем диски освобождаются с помощью отводящего аспирационного устройства, которое координирует механическое удаление сгустка через FlowTrievers и аспирацию тромба через направляющий катетер в аппарат (третий компонент) [25].

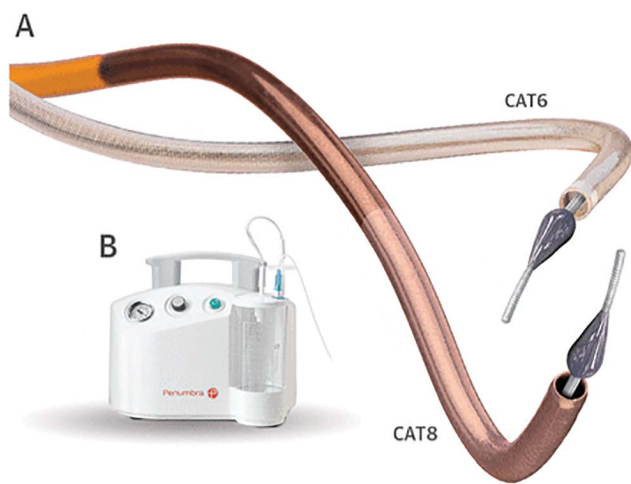


Рисунок 6. Система Penumbra Indigo с катетерами (А) и насосом-сепаратором (В)
Figure 6. Penumbra Indigo system with the catheters (A) and the pump-separator (B)

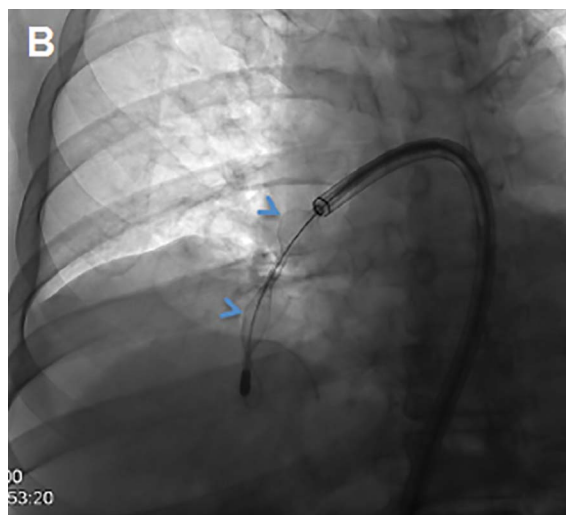
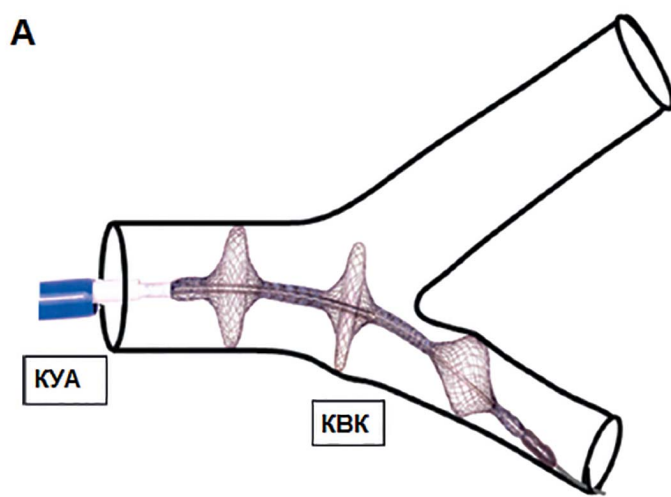


Рисунок 7. Схематическое иллюстрация катетерной системы FlowTrievers (А) и рентгенологическое изображение положения катетера в месте легочной артерии, обтурированном тромбом (В)

Примечания: КУА — катетер, управляющий аспирацией; КВК — катетер, восстанавливающий кровоток. Модифицировано из W.A. Jaber et al. [12].

Figure 7. Schematic illustration of catheter system FlowTrievers (A) and radiologic appearance of catheter position in the pulmonary artery being occluded with the thrombus (B)

Notes: КУА — aspiration guide catheter; КВК — flow restoration catheter. Modified from W.A. Jaber et al. [12].

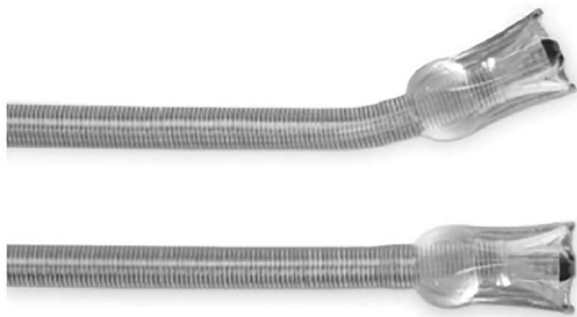


Рисунок 8. Аспирационная канюля AngioVac
Figure 8. Aspiration suction cannula AngioVac

Система **AngioVac** (Angiodynamics, США) представляет собой контур с двумя катетерами большого диаметра, связанными с центробежным насосом. Катетер диаметром 7,33 мм (F22) с воронкообразным наконечником направляется к тромбу, после чего тромб аспирируется в кардиопульмональный насос (Рис. 8). Тромб удерживается внутри насоса, а аспирированная кровь возвращается пациенту через второй венозный катетер диаметром 5,67 мм (F17) [25, 36]. Из-за представленной схемы уникальным требованием для эффективной работы системы AngioVac является присутствие перфузиолога, который должен поддерживать работу насоса во время аспирации тромба.

Также для аспирационной тромбэктомии применяется устройство Aspirex S (Straub Medical, Швейцария) — катетер для тромбэктомии. Это устройство с однопросветным катетером диаметром 3,33 мм, которое может продвигаться через 0,89 мм гидрофильный проволоочный проводник. В Aspirex есть L-образный аспирационный порт, который продвигается к тромбу. Как только он оказывается внутри тромба внутренняя спиральная турбина начинает вращаться с большой скоростью, аспирируя тромб через порт и удаляя его по спирали, подобно винту. Катетер соединен с внешней системой накопления, где депонируются тромботические массы. Хотя указанная система широко используется при остром ТГВ или тромбозе диализного доступа, тем не менее, имеется ограниченный опыт её применения в лечении больных ЛЭ высокого риска [42]. На данный момент катетерная система Aspirex не разрешена для лечения ЛЭ в США [6, 25].

Обеспечение доступа и периоперационное ведение при эндоваскулярных методах лечения

Для осуществления доступа к сосудистому руслу рекомендуется подход, предложенный в руководстве American Heart Association [8]. Производится доступ с помощью бедренного венозного проводника 2 мм (F6) и продвигается угловой катетер аналогичного

диаметра по типу пигтейл в каждую главную ЛА. Масштаб поражения может визуализироваться на этом этапе введением низко-осмолярного или изо-осмолярного контраста (30 мл > 2 с). Нефракционированный гепарин следует использовать для поддержания времени свертывания >250 с. Прямой ингибитор тромбина, например, бивалирудин (0,75 мг/кг в/в болюсно, а затем 1,75 мг/кг/ч) может применяться в качестве альтернативы гепарину в случае наличия противопоказаний к введению гепарина, не связанных с кровотечением. Направляющий катетер 2 мм (F6) используется для достижения тромба, к которому затем может быть подведен гидрофильный проводник, по которому, в свою очередь, продвигаются устройства чрескожной механической тромбэктомии. Этот подход ограничивается главными и долевыми ветвями ЛА.

Ведение пациента после процедуры

На данный момент нет каких-либо сравнительных исследований и рекомендаций в отношении типа, доз и продолжительности применения антикоагулянтных или антитромбоцитарных препаратов после эндоваскулярной катетерной терапии. Некоторые авторы применяют эмпирический подход к антиагрегантной и АКТ у таких пациентов. После завершения КУТ при острых ЛЭ или ТГВ возобновляют АКТ нефракционированным гепарином вскоре после остановки кровотечения в точке прокола. Затем, при необходимости, пациентов переводят на терапию новыми пероральными антикоагулянтами или антагонистами витамина К. И, наконец, у пациентов с ЛЭ/ТГВ обязательно использовать компрессионные повязки до тех пор, пока не разрешится острый отек, а затем переходить на чулки до колен с давлением 30–40 мм рт. ст. Больные после выписки должны регулярно наблюдаться, а при повторных визитах необходимо клинически оценивать вероятность рецидива болезни, изменения в качестве жизни, а также производить постоянный анализ риска кровотечения у тех лиц, которые продолжают находиться на АКТ.

Предикторы неблагоприятных событий

Поскольку эндоваскулярные стратегии продолжают обновляться и совершенствоваться, а специализированные катетерные системы широко внедряются в современную практику, крайне необходимо прогнозировать побочные эффекты, связанные с катетерной терапией как при остром ТГВ, так и при ЛЭ. Ранние исследования [9, 43], в том числе недавно завершённое исследование ATTRACT [26], не установили значимых различий в безопасности применения КУТ

и антикоагулянтной монотерапией. В свою очередь, результаты крупномасштабных наблюдений в США продемонстрировали, что наличие таких факторов, как возраст >75 лет, латиноамериканская этничность, наличие шока, онкологического заболевания, паралича, почечной или застойной сердечной недостаточности, являются значимыми предикторами смертности или внутричерепного кровоизлияния у больных, перенесших КУТ в связи с ЛЭ [44]. Кроме того, у пациентов с онкологическим заболеванием и хроническим заболеванием почек, которым выполнялась КУТ при ЛЭ, была более высокая частота острой почечной недостаточности и геморрагических осложнений, включая внутричерепные кровоизлияния [45, 46]. Перед началом эндоваскулярной терапии при острой ЛЭ должны обязательно учитываться сопутствующие заболевания и другие факторы риска до тех пор, пока не будут получены результаты новых проспективных сравнительных исследований в отношении безопасности и эффективности применения того или иного метода КУТ.

Особое внимание должно уделяться учёту взаимосвязи между высоким объемом выполняемых вмешательств в медицинском учреждении и уровнем благоприятных исходов эндоваскулярной терапии [2]. Результаты недавнего национального исследования в США показали, что организации с более высоким годовым объемом процедур (> 5 процедур в год) имели показатели смертности и интракраниальных кровоизлияний в группе КУТ сравнимыми с группой больных, получавших только АКТ [47]. В свою очередь, в центрах с меньшим объемом лечебных процедур (<5 в год) отмечались существенно более высокие уровни смертности и интракраниальных кровотечений, в сравнении с группой монотерапии антикоагулянтами. Эти данные, вероятно, отражают гетерогенность в современной практике в США и обусловлены различиями в отборе пациентов, а также в мониторинге до и после процедуры. Крайне необходима стандартизация протоколов лечения с помощью эндоваскулярной терапии по поводу ВТЭ, так как это может улучшить результаты методики, особенно в учреждениях, выполняющих низкий объем вмешательств [48].

Заключение

Наряду с традиционными методами лечения острой ЛЭ (хирургическая эмболектomia, АКТ и системный тромболизис), в последнее время всё больше внимания уделяется применению катетерных лечебных подходов, обладающих рядом преимуществ. Применение катетерного метода позволяет прицельно подавать фибринолитический препарат, воздействовать на тромб в ЛА с помощью ультразвука, механических устройств, а также удалять фрагменты тромба с помощью различных реолитических и аспирационных приспособлений. Однако, на настоящем этапе

нет убедительных доказательств в пользу рутинного применения описанных методик при лечении субмассивной или массивной ЛЭ. Кроме того, основываясь на имеющихся литературных данных, ни одно устройство существенно не превосходит другое. Отсутствие весомой доказательной базы в отношении безопасности применения интервенционного подхода и его эффективности в сравнении с монотерапией антикоагулянтными препаратами, скорее всего, свидетельствует о том, что эндоваскулярное лечение ЛЭ все еще находится на стадии становления. Большинство больных продолжают лечиться консервативно, а более агрессивные методы резервируются лишь для случаев ЛЭ высокого или промежуточно-высокого риска при отсутствии противопоказаний. Очевидно, необходимо проведение более крупных исследований, посвященных сравнительному анализу применения интервенционных методов лечения острой ЛЭ в отношении их эффективности и безопасности. Кроме того, необходимы данные о безопасности и эффективности не прямых оральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К после удаления тромба катетерным способом при ЛЭ, как с точки зрения терапевтического преимущества, так и с позиции предпочтения пациента. Необходимо использовать максимально индивидуализированный подход, включающий отбор пациентов, тип терапии, уровень опыта как оперативной команды, так и медицинского учреждения, для извлечения максимума преимуществ интервенционной стратегии и минимизации риска причинения вреда больному.

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. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal*. 2014; 35(43): 3033–69, 3069a–3069k. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(8): 976–90. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
3. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98(4): 756–64.
4. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Semin. Thromb. Hemost*. 2014; 40(07): 724–735.
5. Turetz M., Sideris A.T., Friedman O.A., et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin. Intervent. Radiol*. 2018; 35(2): 92–98. doi: 10.1055/s-0038-1642036.
6. Jolly M., Phillips J. Pulmonary embolism: current role of catheter treatment options and operative thrombectomy. *Surg. Clin. North Am*. 2018; 98(2): 279–292. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.009.

7. Zarghouni M., Charles H.W., Maldonado T.S., et al. Catheter-directed interventions for pulmonary embolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016; 6(6): 651–661. doi: 10.21037/cdt.2016.11.15.
8. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(16): 1788–830. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
9. Kucher N., Boekstegers P., Muller O.J., et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014; 129(4): 479–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
10. Масленников М.А., Синкевич Н.С., Савченко А.П. Современные эндоваскулярные методики терапии венозных тромбозов и тромбоемболий. *Consilium Medicum.* 2015; 17(5): 44–48. Maslennikov M.A., Sinkevich N.S., Savchenko A.P. Contemporary endovascular methods of treating venous thrombosis and thromboembolism. *Consilium Medicum.* 2015; 17(5): 44–48. [In Russian]
11. Малышенко Е.С., Попов В.А., Хаес Б.Л. и др. Алгоритм интенсивного лечения острых тромбоемболий легочной артерии: акцент на инвазивность. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 1; 71–77. Malyishenko E.S., Popov V.A., Haes B.L., et al. Algorithm of active treatment of acute thromboembolism of pulmonary artery: emphasis on invasiveness. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015; 1; 71–77. [In Russian]
12. Jaber W.A., Fong P.P., Weisz G., et al. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(8): 991–1002. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.024.
13. De Gregorio M.A., Guirola J.A., Lahuerta C., et al. Interventional radiology treatment for pulmonary embolism. *World J Radiol.* 2017; 9(7): 295–303. doi: 10.4329/wjrv.v9.i7.295.
14. Comerota AJ, Thom RC, Mathias SD, et al. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg.* 2000; 32: 130–7.
15. Enden T., Wik H.S., Kvam A.K., et al. Health-related quality of life after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: secondary outcomes of the randomised, non-blinded, parallel-group CaVenT study. *BMJ Open.* 2013; 3: e002984.
16. Huisman M.V., Barco S., Cannegieter S.C., et al. Pulmonary embolism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18028. doi: 10.1038/nrdp.2018.28.
17. Абдулханов И.В., Вагизов И.И., Омеляненко А.С. Современная стратегия лечения острой тромбоемболии легочной артерии. *Практическая медицина.* 2015; 2(36): 35–40. Abdulyanov I.V., Vagizov I.I., Omelyanenko A.S. Modern therapeutic strategy for the treatment of acute pulmonary thromboembolism. *Practical medicine.* 2015; 2(36): 35–40. [In Russian]
18. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999; 353(9162): 1386–1389. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5.
19. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A., et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1165–1171.
20. Кочмарёва Е.А., Кокорин В.А., Волкова А.Л. и др. Предикторы краткосрочных осложнений тромбоемболии легочной артерии высокого и промежуточного риска. Российский кардиологический журнал. 2017; 9(149): 7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-7-12. Kochmareva E.A., Kokorin V.A., Volkova A.L., et al. High-risk and intermediate-risk predictors of short-term complications of pulmonary thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 9(149): 7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-7-12. [In Russian]
21. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1041–1046.
22. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H., et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971; 2: 681–684.
23. Jimenez D., Aujesky D., Moores L., et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1383–9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199.
24. Smithburger P.L., Campbell S., Kane-Gill S.L. Alteplase treatment of acute pulmonary embolism in the intensive care unit. *Crit Care Nurse.* 2013; 33(2): 17–27. doi: 10.4037/ccn2013626.
25. Bhatt A., Al-Hakim R., Benenati J.F. Techniques and devices for catheter directed therapy in pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017; 20(3): 185–192. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.008.
26. Vedantham S., Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2240–2252. doi: 10.1056/NEJMoa1615066.
27. Chiarello M.A., Sista A.K. Catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018; 35(2): 122–128. doi: 10.1055/s-0038-1642041.
28. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1402–11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
29. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002; 347(15): 1143–50.
30. Wang T.F., Squizzato A., Dentali F., et al. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood.* 2015; 125(14): 2191–2199. doi: 10.1182/blood-2014-08-559278.
31. Avgerinos E.D., Saadeddin Z., Abou Ali A.N., et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018; 6(4): 530–540. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.03.010.
32. Verstraete M., Miller G.A., Bounameaux H., et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation.* 1988; 77(2):353–60.
33. Kuo W.T., Banerjee A., Kim P.S., et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT). *Chest.* 2015; 148(3): 667–673. doi:10.1378/chest.15-0119.
34. Engelberger R.P., Moschovitis A., Fahrni J., et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2015; 36(10): 597–604. doi: 10.1093/eurheartj/ehf531.
35. Tapson V.F., Sterling K., Jones N., et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11(14): 1401–1410. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.008.

36. Devic Z., Kuo W.T. Percutaneous pulmonary embolism thrombectomy and thrombolysis: technical tips and tricks. Semin. Intervent. Radiol. 2018; 35(2): 129-135. doi: 10.1055/s-0038-1642042.

37. Schmitz-Rode T., Janssens U., Duda S.H., et al. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(2): 375-80.

38. Piazza G., Hohlfelder B., Jaff M.R., et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. JACC Cardiovasc Interv. 2015; 8: 1382-92.

39. Kuo W.T. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol. 2012; 23(2): 167-79.

40. Bonvini R.F., Roffi M., Bounameaux H., et al. AngioJet rheolytic thrombectomy in patients presenting with high-risk pulmonary embolism and cardiogenic shock: a feasibility pilot study. EuroIntervention. 2013; 8(12): 1419-27. doi: 10.4244/EIJV8I12A215.

41. Greenfield L.J., Proctor M.C., Williams D.M., et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. J Vasc Surg. 1993; 18: 450-7.

42. Bayiz H., Dumantepe M., Teymen B., et al. Percutaneous aspiration thrombectomy in treatment of massive pulmonary embolism. Heart Lung Circ. 2015; 24(1): 46-54. doi: 10.1016/j.hlc.2014.06.014.

43. Enden T., Haig Y., Kløw N.E., et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet. 2012; 379(9810): 31-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61753-4.

44. Bashir R., Zack C.J., Zhao H., et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. JAMA Intern Med. 2014; 174: 1494-501.

45. Brailovsky Y., Lakhter V., Zack C., et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis with anticoagulation versus anticoagulation alone in cancer patients with deep venous thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(10): 932-7. doi: 10.1016/S0735-1097(13)62073-2

46. Brailovsky Y., Zack C., Zhao H., et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease. J Amer Coll Cardiol. 2014; 63(12): 1215-89. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)62129-X

47. Jarrett H., Zack C.J., Aggarwal V., et al. Impact of institutional volume on outcomes of catheter directed thrombolysis in the treatment of acute proximal deep vein thrombosis: a 6-year US experience (2005-2010). Circulation. 2015; 132: 1127-35. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015555.

48. Vedantham S., Sista A.K., Klein S.J., et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. J Vasc Interv Radiol. 2014; 25(9): 1317-25. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.019.

Ⓐ

Статья получена/Article received 03.09.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
18.09.2018 г.

Таблица 4. Правила клинической оценки вероятности ЛЭ

Признаки			Очки		
Правило Wells			Оригинальное	Упрощённое	
Анамнез ЛЭ или ТГВ			1,5	1	
ЧСС ≥100 в минуту			1,5	1	
Хирургия или иммобилизация в последние 4 недели			1,5	1	
Кровохарканье			1	1	
Активный рак			1	1	
Клинические признаки ТГВ			3	1	
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ			3	1	
Клиническая вероятность					
Трёхуровневая шкала					
Низкий риск			0-1	не применимо	
Промежуточный риск			2-6	не применимо	
Высокий риск			≥7	не применимо	
Двухуровневая шкала					
ЛЭ маловероятна			0-4	0-1	
ЛЭ вероятна			≥5	≥2	
Признаки			Очки		
Пересмотренная шкала Geneva			Оригинальная	Упрощённая	
Анамнез ЛЭ или ТГВ			3	1	
Частота сокращений сердца 75-94 в минуту			3	1	
≥95 в минуту			5	2	
Хирургия или перелом за последний месяц			2	1	
Кровохарканье			2	1	
Активный рак			2	1	
Односторонняя боль в конечности			3	1	
Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк			4	1	
Возраст >65 лет			1	1	
Клиническая вероятность					
Трёхуровневая шкала					
Низкий риск			0-3	0-1	
Промежуточный риск			4-10	2-4	
Высокий риск			≥11	≥5	
Двухуровневая шкала					
ЛЭ маловероятна			0-5	0-2	
ЛЭ вероятна			≥6	≥3	

Сокращения: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЛЭ — лёгочная эмболия

Российский кардиологический журнал 2015, 8 (124): 67-110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-67-110>

360

А.Ю. Горбунов¹, Е.С. Бобылева*¹, В.А. Зеленин¹, Е.В. Суворова²¹ — ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия² — БУЗ «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР», Ижевск, Россия

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАННИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

A.Yu. Gorbunov¹, H.S. Bobyleva*¹, V.A. Zelenin¹, H.V. Suvorova²¹ — Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia² — The hospital № 8, Izhevsk, Russia

INFLAMMATION ROLE IN FORMATION OF EARLY DISTURBANCES OF A FUNCTIONAL CONDITION OF A LIVER AT COMMUNITY — ACQUIRED PNEUMONIA (LITERATURE REVIEW)

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой современной медицины вследствие ее высокой распространенности, тяжести течения, возрастающей устойчивости микрофлоры к антибактериальной терапии, большого количества осложнений и высокой летальности. В настоящее время в патогенезе пневмоний ведущее значение принадлежит различным изменениям метаболизма, в том числе индукции перекисного окисления липидов и формированию окислительного стресса. Важное значение придается нарушениям функционального состояния печени при пневмониях, патогенетические механизмы повреждения которой многообразны, в том числе с участием сосудистого эндотелия. При этом в реализации терапевтических подходов, по нормализации метаболизма клеток организма, приоритетная роль отводится субстратам перекисного окисления. Показано, что сукцинатсодержащие препараты реализуют разнообразные фармакологические эффекты, обеспечивая в целом цитопротекторное действие, что позволяет рассматривать их как перспективные композиции, обладающие гепатопротективной активностью, которые необходимы в комплексной терапии внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дисфункция эндотелия, нарушения функции печени, сукцинатсодержащие препараты

Для цитирования: Горбунов А.Ю., Бобылева Е.С., Зеленин В.А., Суворова Е.В. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАННИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 361-365. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365

Abstract

The Community-acquired Pneumonia (CAP) is an urgent problem of modern medicine due to its high incidence, morbidity, the increasing resistance of a microflora to antibacterial therapy, a large number of complications and a high lethality. Now in a pathogenesis of pneumonia the leading value belongs to various changes of metabolism, including an induction of peroxide oxidation of lipids and formation of an oxidizing stress. The importance is attached to violations of a functional condition of a liver at pneumonia which pathogenetic mechanisms of damage are diverse, including with participation of a vascular endothelium. At the same time in realization of therapeutic approaches on a normalization of metabolism of cages of an organism the priority part is assigned to oxidation substrata. It is shown that the succinatecontaining medicines realize various pharmacological effects, providing in general cytoprotective action that allows to consider them as perspective the compositions having hepatoprotective activity which are necessary in complex therapy of the community-acquired Pneumonia (CAP)

Key words: The Community-acquired Pneumonia (CAP), the endothelium dysfunction, dysfunction of a liver, succinatecontaining medicines

For citation: Gorbunov A.Yu., Bobyleva H.S., Zelenin V.A., Suvorova H.V. INFLAMMATION ROLE IN FORMATION OF EARLY DISTURBANCES OF A FUNCTIONAL CONDITION OF A LIVER AT COMMUNITY — ACQUIRED PNEUMONIA (LITERATURE REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 361-365. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365

*Контакты/Contacts. E-mail: lena.bobyleva2017@yandex.ru

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365

АТФ — аденозинтрифосфат, АФК — активные формы кислорода, ВП — внебольничная пневмония

На сегодня внебольничная пневмония (ВП) занимает четвертое место среди причин смерти после сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных заболеваний и злокачественных новообразований [3, 25].

Несмотря на то, что достигнут большой прогресс в понимании этиологии, патогенеза и терапии данной патологии, происходит увеличение числа больных по всему миру, а, следовательно, и летальности [4, 6]. Так, в Европе за последние годы среднегодовая заболеваемость внебольничной пневмонией среди взрослых составила 1,07 — 1,2 на 1 000 жителей в год, а в старших возрастных группах — 14 на 1 000 человеко-лет [9]. Показатели первичной заболеваемости по СНГ в целом свидетельствуют о значительном росте заболеваемости болезнями органов дыхания [8]. В РФ 2015 году первичная заболеваемость болезнями органов дыхания возросла на 1,3 %, составив 338 случаев на 1 000 человек [7]. Считается, что одной из причин увеличения смертности от ВП является недостаточная эффективность терапии на ранних этапах развития заболевания [8].

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Особенно активно формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена при самых разнообразных патологических процессах [40].

Будучи физиологической составляющей реакции организма на инфекционное воспаление, изменения метаболизма носят патологический характер, приводя к необратимым повреждениям клеточных структур и нарушению работы отдельных органов и систем. При этом биохимические маркеры воспаления нередко опережают морфологические изменения в тканях и поэтому могут рассматриваться как ранние критерии развития и разрешения патологического процесса при различных заболеваниях [2, 6]. Воспаление, которое возникает при внебольничной пневмонии, наряду с гипоксией, относится к числу самых распространенных типовых патологических процессов [14]. Нужно отметить, что защитная роль воспаления неоспорима, однако данная реакция имеет и патологический характер, так как механизмы воспаления приводят к вторичному самоповреждению тканей. Именно выраженность воспаления наряду с другими факторами определяет степень тяжести и прогноз заболевания при ВП [22]. Поэтому ВП сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие компоненты определяют патогенетические механизмы развития заболевания и играют важную роль в течение пневмонии [5, 23]. Так, в частности, под влиянием инфекционного агента через каскад реакций активируется свободнорадикальное окисление липидов, что способствует формированию

окислительного стресса, сопровождающегося, в том числе, дисфункцией эндотелия с повреждением биологических макромолекул и мембранных структур клеток [1, 16].

Рядом автором отмечается, что эндотелий принимает участие не только в образовании барьера между кровью и гладкомышечными клетками сосудов, но и обеспечивает динамическое равновесие сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, регулирующих процессы гемостаза, влияющих на сосудистую проницаемость и участвующих в иммунном ответе организма [30, 33].

К настоящему времени имеются доказательства того, что эндотелий является нейроэндокринной системой, выполняющей секреторную, гемостатическую, и вазотоническую функции, а также участвует в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [23].

Следовательно, при воспалительных процессах в организме эндотелий становится прямой мишенью для повреждения, а эндотелиальная дисфункция может влиять на повреждение мембран клеток внутренних органов в условиях окислительного стресса [28]. В связи с вышеизложенным, в последние годы повышенное внимание уделяется роли сосудистого эндотелия и в патогенезе внебольничной пневмонии [4].

Показано, что у больных ВП дисфункция эндотелия выражается в нарушении равновесия противоположно действующих вазодилатирующих, вазоконстрикторных, антикоагуляторных и прокоагуляторных факторов [1, 17]. Необходимо отметить, что активацию системного воспаления и реакции системы гемостаза в легочных сосудах и тканях считают важными для поддержания активности в месте инфекционного повреждения, делая эти отношения необходимыми с точки зрения формирования патологического барьера между здоровой и поврежденной тканью [27].

При этом хроническое воспаление приводит к структурным изменениям эндотелия сосудов, а именно обогащению базальной мембраны сульфатизированными глюкозаминогликанами, что делает их схожими с эндотелием венул лимфоузлов, которые способствуют более быстрому выходу лимфоцитов, а в дальнейшем и развитию ангиогенеза [30]. При этом увеличение воспалительного инфильтрата в легочной ткани усиливает механическую компрессию на артериолы, что в итоге повышает давление в легочной артерии.

Таким образом, при ВП возникает порочный круг, в основе которого лежит дисфункция эндотелия, конечным итогом которого является окислительный стресс, что приводит в дальнейшем к развитию дыхательной недостаточности, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, усугублению гипоксии и утяжелению течения заболевания [20].

Печень занимает особое место в развитии воспалительной реакции, так как является органом, поддерживающим гомеостаз всего организма, влияя при этом на развитие того или иного заболевания [30]. Печень принимает непосредственное участие в обеспечении процессов детоксикации и элиминации продуктов жизнедеятельности инфекционных агентов, занимает центральное место в регуляции острофазовой воспалительной реакции, метаболизме биологически активных и антибактериальных веществ [7, 35].

В основе повреждения ткани печени лежит как тканевая гипоксия, возникающая вследствие нарушения утилизации кислорода в гепатоцитах и действия токсических веществ (лекарственных препаратов), так и циркуляторная, возникающая при локальных или центральных нарушениях гемодинамики (шоке, травматических повреждениях, циррозе печени) [15]. Подобный сценарий развития патологического процесса с разным инициирующим агентом формирует заболевания печени, которые в той или иной степени могут возникнуть при острой воспалительной реакции [7].

Кроме этого, печень участвует в синтезе факторов иммунитета, которые принимают непосредственное участие в инактивации чужеродных клеток и антигенов [4]. Так, клетки Купфера вместе с гепатоцитами вырабатывают простагландины группы Е и белки острой фазы (нейтрализующие протеазы), которые усиленно вырабатываются при воспалении. Взаимодействуя сложным каскадом реакций через секрецию кортикотропин — рилизинг-факторы, происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и тем самым еще более активизируется воспалительная реакция [29].

Важное значение в патогенезе поражения печени при воспалительных процессах в легких имеет и нарушение внутрипеченочной гемодинамики на фоне ремоделирования сосудистой системы, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и ранним развитием эндотелиальной дисфункции [32].

По данным целого ряда авторов, в развитии дисфункции печени определенную роль играет взаимодействие компонентов иммунной системы, с белковым и липидным метаболизмом в печени [7, 23, 29, 31]. Так, при избыточном образовании как цитокинов, так и белков острой фазы, происходит повреждение самих гепатоцитов, что ведет в конечном итоге к изменениям, схожим с разными формами гепатитов [20]. Патогенетические механизмы повреждения печени при ВП (особенно хламидийной, легионеллезной и вирусной этиологии) многообразны, для них характерно наличие гепатомегалии с развитием цитолиза и воспалительной реакции, с последующим прогрессированием фиброза [19].

Поражение печени как органная дисфункция при синдроме системной воспалительной реакции наблюдается в 21 %, а частота ее развития в общей популяции больных ВП составляет 2,7% [4].

Как было отмечено выше, в патогенезе повреждения гепатоцитов значительную роль играет также тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функций митохондрий, истощению запасов аденозинтрифосфата (АТФ) с активацией свободнорадикальных процессов [15]. При этом среди метаболитов клеток, обладающих окислительными свойствами, главное место принадлежит активным формам кислорода (АФК). Следует подчеркнуть, что АФК при физиологических условиях выполняют важнейшие регуляторные и метаболические функции в организме [25]. Однако неконтролируемая генерация АФК при несостоятельности защитной антиоксидантной системы вызывает к окислительную модификацию белков, нуклеиновых кислот, инициирует свободнорадикальное окисление липидов в мембранах, что приводит к мембранодеструктивным процессам [4, 12].

Ткань как легких, так и печени обладает высокой метаболической активностью и, соответственно, значительными энергетическими потребностями, что определяет ее высокую чувствительность к гипоксии [20, 35].

При этом необходимость коррекции возникающих нарушений ее функционального состояния очевидна и требует разработки новых патогенетических подходов в комплексной терапии ВП. В реализации терапевтических подходов по нормализации метаболизма клеток организма приоритетная роль на сегодня отводится субстратам окисления, использование которых при целом ряде заболеваний и положило начало так называемой «метаболической коррекции» [27].

Это обстоятельство определяет актуальность поиска новых путей оптимизации патогенетической терапии, направленной, в том числе, на обеспечение не только адекватной тканевой перфузии и оксигенации, но и клеточного метаболизма [13]. Так, для коррекции гипоксии и нормализации метаболических процессов в клетках и тканях при критических состояниях возможно применение препаратов, имеющих в своем составе сукцинатсодержащие соединения [9]. При этом наиболее быстрым путем коррекции гипоксии тканей является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается путем повышения активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки.

Представленные препараты обладают способностью усиливать терапевтический эффект некоторых лекарственных средств (в том числе антибиотиков), оказывают антиагрегантное действие, обусловленное мембраностабилизирующим эффектом на клетки крови, в том числе на тромбоциты, улучшают реологические свойства крови и гемодинамику, ослабляют воздействие осмотического шока на клетку, что связано с образованием стабильных комплексов с альбуминами крови и мембранными белками за счет сильных водородных связей [18, 24].

На экспериментальных моделях поражения печени показано, что сукцинатсодержащие препараты реализуют антиоксидантный, мембраностабилизирующий, антигипоксикантный и детоксицирующий фар-

макологические эффекты, обеспечивая в целом цитопротекторное действие, что позволяет рассматривать их как перспективные композиции, обладающие гепатопротективной активностью, которые, очевидно, необходимы в комплексной терапии ВП [9].

Таким образом, на сегодняшний день важным, но малоизученным направлением в патогенезе ВП являются ранние нарушения функционального состояния печени, а также возникающая эндотелиальная дисфункция. В обзоре нам хотелось отметить, что подобные изменения могут оказывать существенное влияние на течение ВП. Также мы попытались обобщить актуальность новых подходов к коррекции возникающих системных нарушений при ВП.

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:

- Акзамов А.А., Уразметов М.Д., Мадаминов А.А. Иммунный статус лабораторных крыс с экспериментальной печеночной недостаточностью. *Иммунология*. 2005; 1: 34–39.
Akzamov A.A., Urazmetov M.D., Madaminov A.A. The immune status of laboratory rats with an experimental liver failure. *Immunology*. 2005; 1: 34–39 [In Russian].
- Белков С.А., Новоженков В.Г., Гордеев М.Н. Пневмонии у больных хроническим алкоголизмом. М.: Изд-во Института Психотерапии. 2001: 64 с.
Belkov S.A., Novozhenov V.G., Gordeev M.N. Pneumonia at patients with chronic alcoholism. M.: Publishing house of Institute of Psychotherapy. 2001: 64 p. [In Russian].
- Березняков И.Г. Внебольничные пневмонии. Болезни и антибиотики. 2009; 2: 38–42.
Bereznyakov I.G. Community-acquired pneumonia. Diseases and antibiotics. 2009; 2: 38–42 [In Russian].
- Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2011; 3(4): 294–304.
Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnic A.V. Infections in ORIT of Russia: results of a national multicenter research. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy*. 2011; 3(4): 294–304 [In Russian].
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 1972; 252 с.
Vladimirov Yu.A., Archakov A.N. Peroxide oxidation of lipids in biological membranes. M.: Science. 1972; 252 p. [In Russian].
- Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях. Цитокины и воспаление. 2005; 1: 265–267.
Geltser B.I., Koryavchenkov I.V., Kosciusko A.V. A condition of system of cytokine at nosokomialny pneumonia. *Cytokines and inflammation*. 2005; 1: 265–267 [In Russian].
- Гордеев М.Н. Особенности течения пневмоний у больных хроническим алкоголизмом. *Клиническая медицина*. 2002; 2: 17–19.
Gordeev M.N. Features of a course of pneumonia at patients with chronic alcoholism. *Clinical medicine*. 2002; 2: 17–19 [In Russian].
- Горецкая М.В., Шейбах В.М., Дорошенко Е.М. Спектр свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах. *Журнал Городнского государственного университета*. 2008; 3(23): 89–90.
Goretskaya M.V., Sheyakh V.M., Doroshenko E.M. A range of free proteinogenic amino acids in lymphocytes. *Journal of the Gorodninsky state university*. 2008; 3(23): 89–90 [In Russian].
- Дворецкий Л.И. Сложности и ошибки в терапии внебольничной пневмонии. *Вестник практического врача*. 2015; Спецвыпуск 1: 29–33.
Dvoretsky L.I. Complication and mistakes in therapy of Community-acquired pneumonia. *The Messenger of the practical doctor*. 2015; Special issue 1: 29–33 [In Russian].
- Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Значение прокальцитонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 40: 48–49.
Kochegarova E.Yu., Kolosov V.P. Value of pro-calcitonin and cytokine in forecasting of the complicated course of community-acquired pneumonia. *Bulletin of physiology and pathology of breath*. 2011; 40: 48–49 [In Russian].
- Лазарев В.В., Хелимская И.А., Клебанов Г.И. Влияние раствора «Реамберин 1,5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркозном периоде у детей. *Вестник интенсивной терапии*. 2004; 4: 28–31.
Lazarev V.V., Helimskaia I.A., Klebanov G.I. Influence of Reamberin of 1,5% for Infusion solution on antioxidant activity of plasma of blood in the post-narcotic period at Children. *Bulletin of intensive therapy*. 2004; 4: 28–31 [In Russian].
- Ли Л.А. Применение метаболической энерготропной терапии для коррекции дефицита энергообеспечения иммунокомпетентных клеток у детей с внебольничной пневмонией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015; 57: 35–39.
Li L.A. Application of metabolic energotropic therapy for correction of deficiency of power supply of immunocompetent cells at children with community-acquired pneumonia. *The bulletin of physiology and pathology of breath*. 2015; 57: 35–39 [In Russian].
- Лысыкова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3: 48–53.
Lysikova M., Wald M., Masinovski Z. Mechanisms of inflammatory reaction and impact on them by means of proteolytic enzymes. *Tsitokina and inflammation*. 2004; 3: 48–53 [In Russian].
- Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Иммунный статус больных внебольничной пневмонией и эффективность иммуновенина в комплексной терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11: 12–15.
Mirkhaydarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R. The immune status of patients with community-acquired pneumonia and efficiency of an immunovenin in complex therapy. *The Medical bulletin of Bashkortostan*. 2016; 11: 12–15 [In Russian].
- Нонинов В.Е. Некоторые аспекты антибиотикотерапии бронхолегочных инфекций. *РМЖ*. 2013; 7: 416–418.
Nonikov V.E. Some aspects of antibiotic treatment of bronchopulmonary infections. *RMZh*. 2013; 7: 416–418 [In Russian].
- Оболеский С.В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. Рекомендации. СПб. 2002; 23 с.
Obolensky S.V. Reamberin — new means for infusional therapy in practice of medicine of critical conditions: method. Recommendation. SPb. 2002; 23 p. [In Russian].
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г. и др. Структурно-функциональные изменения печени при хронических гепатитах и циррозе. *Гепатопротекторы*. М. 2010: 17–22.
Okovity S.V., Bezborodkina N.N., Uleychik S.G. et al. Structurally functional changes of a liver at chronic hepatitises and Cirrhosis. *Gepatoprotectors*. M. 2010: 17–22 [In Russian].

18. Охрименко С.М., Гурьева Н.Ю., Калиман П.А. Адаптация ферментов липидного и азотистого обмена у крыс при оксидативном стрессе, вызванном солями кобальта и ртути. Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия: биология. 2005; 1-2: 56–60.
Okhrimenko S.M., Guryev N.Yu., Kalimang P.A. Adaptation of enzymes of lipidic and nitrogenous exchange at rats at the oxidative stress caused by salts of cobalt and Mercury. Bulletin of Karazin Kharkiv National University. Series: biology. 2005; 1-2: 56-60 [in Russian].
19. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочканов В.И. Эндотелио-протективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008; 71(2): 29-31.
Pokrovsky M.V., Pokrovsky T.G., Kochkanov V.I. Endotelioprotektivnye effects of L-arginina at experimental modeling of deficiency Nitrogen oxide. Experimental and clinical pharmacology. 2008; 71(2): 29-31 [in Russian].
20. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. Забайкальский медицинский вестник. 2017; 1: 107-116.
Romanova E.N., Serebryakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Polyorgan dysfunction at patients with the flu H1N1/09 complicated Pneumonia. The Transbaikal medical bulletin. 2017; 1: 107-116 [in Russian].
21. Рязанова Н.В., Жукова О.Б. Молекулярные основы дизрегуляции программированной гибели лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. Бюллетень сибирской медицины. 2006; 2: 23-27.
Ryazanov N.V., Zhukova O.B. Molecular bases of a dizregulation of the programmed death of lymphocytes at a chronic viral infection. The Bulletin of the Siberian medicine. 2006; 2: 23-27 [in Russian].
22. Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю., Сухоруко В.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни. Здоровье ребенка. 2009; 5(20): 123.
Senatorov A.S., Kondratova I.Yu., Sukhoruko V.S. Power scarce states as risk factor of the complicated course of pneumonia at children of the first year of Life. Health of the child. 2009; 5(20): 123 [in Russian].
23. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. Тер. Архив. 2015; 8: 67–72.
Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Ivanova V.F., Samusenko I.A. Efficacy of the infusion hepatotropic drug remaxol in the pathogenetic therapy of chronic viral hepatitis at the cirrhotic stage. Terr. Archive. 2015; 8: 67–72 [in Russian].
24. Сидоренко С.В. Современные проблемы анитибиотикорезистентности возбудителей внебольничных респираторных и мочевых инфекций. Вестник практического врача. 2015; Спец-выпуск 1: 8–11.
Sidorenko S.V. Modern problems of an anitibiotikorezistentnost of causative agents of extra hospital respiratory and uric infections. Messenger of the practical doctor. 2015; Special issue 1: 8-11 [in Russian].
25. Сильвестров В.П., Чучалин А.Г. Затяжные пневмонии. Пульмонология. 2009; 3: 5-6.
Silvestrov V.P., Chuchalin A.G. Long pneumonia. Pulmonology. 2009; 3: 5-6 [in Russian].
26. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. СПб. 2007; 352 с.
Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Extra hospital infections of airways: the management for Doctors. Spb. 2007; 352 p. [in Russian].
27. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7(6): 4-10.
Skulachev V.P. The phenomena programmed Death. Mitochondrions, cages and bodies: role of active forms of oxygen. Sorosovsky educational journal. 2001; 7(6): 4-10 [in Russian].
28. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология, анти-микробная терапия, химиотерапия. 2010; 3: 12-15.
Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I. Extra hospital pneumonia at adults: practical recommendations about diagnostics, treatment and Prevention. Clinical microbiology, antimicrobial therapy, chemotherapy. 2010; 3: 12-15 [in Russian].
29. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. Проблемы клинической медицины. 2008; 4(16): 102-117.
Shoykhet Ya.N., Momot A.P. About a role and interrelation of haemostatic and inflammatory reactions in formation of the centers of purulent destruction of bodies and Fabrics. Problems of clinical medicine. 2008; 4 (16): 102-117 [in Russian].
30. Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В. Взаимосвязь тяжести поражения печени с полиморфизмом гена ИЛ 28В у больных с хроническим гепатитом С. Фундаментальные исследования. 2013; 12: 186-190.
Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V. Interrelation of weight of damage of a liver with polymorphism of a gene IL 28B at patients with chronic hepatitis C. Basic researches. 2013; 12: 186-190 [in Russian].
31. Ярилин, А.А. Цитокины в тимусе. Цитокины и воспаление. 2003; 2: 3–11.
Yarilin, A.A. Tsitokina in a timus. Tsitokina and inflammation. 2003; 2: 3-11 [in Russian].
32. Bakhshadeh S. et al. Technological innovation for collective awareness system. Technological innovation for collective awareness system. 2007; 62: 456-479.
33. Carmeliet P., Jain R.P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature. 2000; 19: 298-301.
34. Chetta A., Zanini A., Olivieri D. Therapeutic approach to vascular remodeling in asthma. Pulm. Pharmacol. Ther. 2007; 20: 1-8.
35. Gibson F.S., Hayashi C., Gudino C.V. Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathway. Mol. Oral. Microbiology. 2004; 25(5): 305-316.
36. Liu F., Helmy A. Endothelin ETA receptor/lipid peroxides / COX-2/ TGF-β1 signalling underlies aggravated nephrotoxicity caused by cyclosporine plus indomethacin in rats. British Journal of Pharmacology. 2003; 172: 426-429.
37. Zanini A., Chetta A., Imperatori A.S. The role of the bronchial microvasculature in airway remodeling in asthma and COPD. Respir. Res. 2010; 11: 132.
38. Schumacker P.T. et al. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2014; 11: 962–974.
39. Smith M.K., Mooney D.J. Hypoxia leads to necrotic hepatocyte death. Biomed. Mater. Res. 2007; 80(3): 520-529.
40. Sun J., Yuan Y., Qin H. Serum from hepatectomized rats induces the differentiation of adipose tissue mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells and upregulates the expression of hepatocyte growth factor and interleukin-6 in vitro. Int. J. Mol. Med. 2013; 31(3): 667–75.

A

Статья получена/Article received 06.02.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
24.09.2018 г.

С.П. Мелихова, В.И. Шевцова*, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Воронеж, Россия

ИЗУЧЕНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА КАК ОСЛОЖНЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

S.P. Melikhova, V.I. Shevcova*, A.A. Zujkova, Ju.A. Kotova

Burdenko Voronezh State Medical University, Department of polyclinic therapy and general medical practice, Voronezh, Russia

STUDYING OF COMORBID PATHOLOGY AT THE 2 TYPES DIABETES AS THE COMPLICATION OF THE METABOLIC SYNDROME

Резюме

Цель. Определить особенности коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, оценить возможность использования индексов коморбидности при ведении данных пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с сахарным диабетом 2 типа. Был произведен ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторного больного с расчетом индексов коморбидности по системам CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson. С учетом полученных индексов у пациентов были определены прогностические показатели процентного риска летальности в течение ближайшего года и 10-летней выживаемости. Определены корреляционные взаимосвязи между лабораторными показателями компонентов метаболического синдрома и значениями индексов коморбидности. **Результаты.** Было определено, что в структуре коморбидной патологии у выбранных пациентов преобладают заболевания сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем. Помимо указанных систем, у женщин велик удельный вес патологии эндокринной системы. С возрастом сохраняется тенденция к преобладанию коморбидной патологии указанных систем, а также выявляется увеличение среднего балла индексов коморбидности по всем системам, ухудшение прогностических показателей. Также выявлена статистически значимая прямая связь между индексами коморбидности и отдельными компонентами метаболического синдрома, стажем заболевания пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, коморбидность, индексы коморбидности, метаболический синдром

Для цитирования: Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Котова Ю.А. ИЗУЧЕНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА КАК ОСЛОЖНЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА. Архив внутренней медицины. 2018; 8(5): 366-371. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-366-371

Abstract

Purpose. To define features of comorbid pathology at patients with a 2 types diabetes, to estimate a possibility of use of indexes of a comorbid pathology in the management of these patients. **Materials and methods.** Patients with a 2 types diabetes participated in a research. The retrospective analysis of medical records with calculation of indexes of a comorbid pathology for the systems CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson was made. Taking into account the received indexes at patients prognostic indicators of percentage risk of lethality within the next year and 10-year survival were defined. Correlation interrelations between laboratory indicators of components of a metabolic syndrome and values of indexes of a a comorbid pathology are defined. **Results.** It was defined that in structure of comorbid pathology at the chosen patients diseases of cardiovascular, nervous and genitourinary systems prevail. Besides the specified systems, at women specific gravity of pathology of endocrine system is big. With age the tendency to prevalence of comorbid pathology of the specified systems remains and also the augmentation of average score of indexes of a comorbid pathology on all systems, deterioration in prognostic indicators is taped. Statistically significant direct link between indexes of a comorbid pathology and separate components of a metabolic syndrome, an experience of a disease of patients is also taped.

Key words: 2 types diabetes, comorbid pathology, indexes of a comorbid pathology, metabolic syndrome

*Контакты/Contacts. E-mail: shevVI17@yandex.ru

For citation: Melikhova S.P., Shevcova V.I., Zujkova A.A., Kotova Ju.A. STUDYING OF COMORBID PATHOLOGY AT THE 2 TYPES DIABETES AS THE COMPLICATION OF THE METABOLIC SYNDROME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 366-371. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-366-371

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-366-371

ИК — индекс коморбидности, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет

Введение

Явление коморбидности представляет собой одно-временное существование у больного двух и более заболеваний, взаимосвязанных по механизмам патогенеза, протекающих в одно время или являющихся осложнением течения основного заболевания или его лечения. Проблема распространенности коморбидной патологии среди пациентов приобретает в настоящее время всё большую актуальность. Это связано с тем, что в условиях коморбидности многие заболевания приобретают атипичное течение, повышается риск осложнений; усугубляется проблема полипрагмазии, снижается приверженность пациентов к лечению. В конечном итоге это приводит к возникновению сложностей в процессе постановки диагноза и ведения таких пациентов. Особую значимость эта проблема приобретает в первичном звене здравоохранения в связи с преобладанием среди пациентов лиц пожилого возраста. Гериатрические пациенты, как правило, имеют особенно высокий уровень коморбидности [4, 2].

В рамках коморбидности сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний, ввиду большого разнообразия коморбидной патологии у таких пациентов, очень высокой частоты встречаемости, неуклонного роста числа больных [3]. По прогнозам Международной Федерации Диабета, при сохранении нынешних темпов прироста заболеваемости число пациентов с сахарным диабетом к 2040 году превысит 642 миллиона человек [4]. Это связано с увеличением возраста населения, ростом процесса урбанизации, увеличением распространенности среди населения гиподинамии, неправильного питания и других факторов риска. Так, распространенность метаболического синдрома (МС) по современным данным в 2 раза превышает распространенность СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [5]. Наличие у пациентов метаболического синдрома приводит к выраженным изменениям в обмене веществ, что в последующем может влиять на развитие сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни, атеросклероза сосудов и других заболеваний [6]. Все это определяет предпосылки для возникновения высокого уровня коморбидной патологии у данных пациентов.

Изучение структуры коморбидной патологии у пациентов с СД 2 типа имеет большое значение. Осведомлённость в распространённости у больных разного пола и возраста патологии определённой

системы и отдельных нозологических форм может способствовать совершенствованию постановки диагноза, рациональному выбору терапии. Использование систем расчёта индексов коморбидности (ИК) у пациентов с СД 2 типа позволяет облегчить оценку уровня коморбидности среди половых и возрастных групп, оценить прогностические показатели риска летального исхода и десятилетней выживаемости больных и с их учетом, при необходимости, изменить тактику лечения [7, 8].

Целью исследования явилось изучение особенностей коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В задачи исследования входило определение структуры коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; расчет индексов коморбидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по системам CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson, их сравнение; определение прогностических показателей летальности в течение ближайшего года и величины 10-летней выживаемости у выбранных пациентов; выявление влияния отдельных компонентов метаболического синдрома и стажа заболевания на уровень коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, 6 корпуса БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10». Производился ретроспективный анализ 70 медицинских карт амбулаторных больных пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа (средний возраст $65,82 \pm 9,24$ лет), из них 38 женщин (средний возраст $66,34 \pm 8,53$ лет), 32 мужчины (средний возраст $65,24 \pm 9,3$ лет). Для изучения гендерного и возрастного аспекта было сформировано 4 группы по наступлению пожилого возраста (60 лет).

Для расчета индексов коморбидности были использованы системы CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson. Прогностические показатели риска летальности в течение года и 10-летней выживаемости были определены по системе расчета Charlson.

Статистическая обработка данных была произведена при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 20.0 и использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса, Н-критерий Краскела-Уолли-

са — это обобщение критерия Манна–Уитни на случай для более двух независимых выборок. Критерий не требует предположения о нормальности распределения. Нулевая гипотеза H_0 — между выборками существуют лишь случайные различия. Альтернативная гипотеза H_1 — между выборками существуют неслучайные различия по уровню исследуемого признака. Отличия между группами считались достоверными при $p \leq 0,05$. Оценка тесноты связи между признаками была произведена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена: коэффициент $< 0,3$ считался показателем очень слабой связи; $0,3-0,5$ — слабой; $0,5-0,7$ — средней и $\geq 0,7$ — сильной.

Результаты исследования

На первом этапе исследования была определена общая структура коморбидной патологии среди выбранных пациентов (рисунок 1).

Было выявлено, что в общей структуре коморбидности первое место по распространённости занимает патология центральной и периферической нервной системы (95%), второе — заболевания сердечно-сосудистой системы (86%), третье место — заболевания мочеполовой системы (54%).

При определении структуры коморбидной патологии в зависимости от гендерной принадлежности были получены следующие данные: у мужчин наиболее распространена патология сердечно-сосудистой системы (97%), на втором месте — патология нервной системы (88%), на третьем — патология мочеполовой системы (56%). У женщин преобладает патология нервной системы (100%), на втором месте стоят заболевания сердечно-сосудистой системы (80%), на третьем — заболевания мочеполовой системы и эндокринной системы (48%). Большой удельный вес эндокринной патологии у женщин может быть связан с гормональным дисбалансом, возникающим в климактерический и постменопаузальный период.

Структура коморбидности в исследуемых возрастных группах представлена на рисунках 2,3.

При исследовании возрастных групп было установлено, что в группе мужчин до 60 лет (56-60 лет) также преобладает сердечно-сосудистая патология (89%), патология нервной (81%) и мочеполовой системы (45%). У мужчин в возрасте старше 60 лет (60-75 лет) на первый план выходят сердечно-сосудистые заболевания (100%) и заболевания нервной системы (100%). В возрастных группах среди женщин (57-60 лет и 60-74 года) также преобладает патология нервной системы (100% в обеих группах), заболевания сердечно-сосудистой (63% и 85% соответственно по группам), мочеполовой и эндокринной системы (50% и 46%).

Среди патологии сердечно-сосудистой системы у исследуемых больных были выявлены следующие нозологические формы: гипертоническая болезнь (I11.0, I11.9) — у 95% больных, ишемическая болезнь сердца (I20.8, I25.1) — у 57%, нарушения ритма (I48.0, I48.1, I48.2) у 21,4%, варикозная болезнь вен нижних конечностей (I83.9) у 16,7%, которые у мужчин, по сравнению с женщинами, протекали с более тяжёлым течением, с наличием в анамнезе инфаркта миокарда (I25.2), острого нарушения мозгового кровообращения (I61.2, I63). Среди заболеваний нервной системы лидирующее место у мужчин и женщин занимают диабетическая полинейропатия (G63.2 у 89,6% больных, цереброваскулярная болезнь (I67.9) — у 64,6%, остеохондроз (M42.1) — у 39,6%. В патологии мочеполовой системы у исследованных больных имеют место: хронический пиелонефрит (N10) — 40%, хронический простатит (N41.1) и ДГПЖ (N40) — 36% и 32% соответственно, мочекаменная болезнь (N20, N21) — 20%, хронический цистит (N30.1) — 12%. Коморбидная патология эндокринной системы была выявлена только у женщин, и она представлена мастопатией (N60.1) — у 80% исследуемых, заболеваниями щитовидной железы (E04.1, E04.2, E06.3) — у 53,3%.

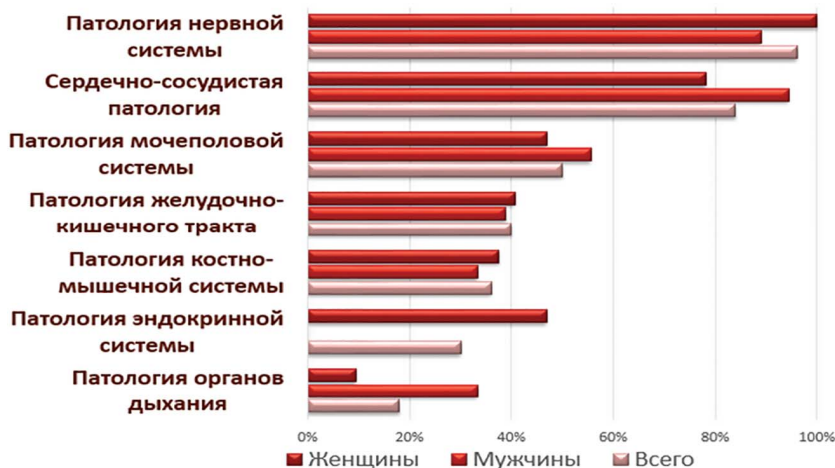


Рисунок 1. Структура коморбидности: общая и по гендерному признаку
Figure 1. Structure of a comorbid pathology: the general and on gender sign



Рисунок 2. Структура коморбидной патологии по возрастным группам у мужчин
Figure 2. Structure of comorbid pathology on age groups at men



Рисунок 3. Структура коморбидной патологии по возрастным группам у женщин
Figure 3. Structure of comorbid pathology on age groups at women

На следующем этапе у выбранных пациентов были рассчитаны средние показатели ИК по системам CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson и определены прогностические показатели риска летального исхода в течение ближайшего года и 10-летней выживаемости (табл. 1, 2).

Было выявлено, что средние показатели ИК по всем системам с возрастом имеют тенденцию к увеличению, как у мужчин, так и у женщин. Наибольшие средние показатели ИК были отмечены в группе женщин в возрасте более 60 лет. Большой процент (76%) исследуемых больных имеют очень высокий

Таблица 1. Средние показатели индексов коморбидности у исследуемых из разных половых и возрастных групп
Table 1. The average indices of comorbidity indices among the subjects from different sex and age groups

Исследуемая группа \ Индекс	CIRS, средний балл	Kaplan-Feinstein, средний балл	Charlson, средний балл
Все исследуемые	13,14+3,54	9,77+2,67	6,54+2,32
Мужчины в том числе:	11+3,64	8,23+2,56	6,45+2,08
мужчины до 60 лет включительно	8,48+2,54	7,56+2,54	4,6+1,75
мужчины в возрасте более 60 лет	14,0+2,53	10,1+0,5	8,1+1,23
Женщины в том числе:	12,6+3,21	10,5+3,2	6,7+2,45
женщины до 60 лет включительно	9,2+1,34	7,5+1,3	4,5+1,2
женщины в возрасте более 60 лет	14,4+3,7	11,9+2,56	7,7+1,9

Таблица 2. Прогностические показатели у исследуемых из разных половых и возрастных групп
Table 2. Prognostic indicators in subjects of different sex and age groups

Показатель \ Группа	Все исследуемые	Мужчины, в том числе:	мужчины до 60 лет включительно	мужчины старше 60 лет	Женщины, в том числе:	женщины до 60 лет включительно	женщины старше 60 лет
Риск летальности:							
85%	76%	66,7%	33,3%	100%	81,25%	25%	100%
52%	24%	33,3%	66,7%	0%	18,75%	75%	0%
10-летняя выживаемость:							
21% и ниже	76%	66,7%	33,3%	100%	81,25%	25%	100%
53%	18%	27,7%	55,6%	0%	12,5%	50%	0%
77%	6%	5,5%	11,1%	0%	6,25%	25%	0%

риск летальности в течение года (85%) и низкую (21% и ниже) 10-летнюю выживаемость. У больных старше 60 лет данные прогностические показатели были отмечены в 100% случаев.

Далее было проанализировано влияние отдельных компонентов метаболического синдрома на уровень коморбидности.

Частота встречаемости и средние значения данных компонентов у пациентов представлены в таблицах 3 и 4.

При проведении корреляционного анализа Спирмена были получены следующие данные: между показателями концентрации глюкозы крови, зарегистрированными на момент первого посещения и ИК по системе Charlson была выявлена значимая сильная положительная корреляционная связь ($r=0,83$, $p\leq 0,05$). Такая же связь была выявлена между показателями концентрации глюкозы крови на момент последнего посещения и ИК по системе CIRS ($r=0,74$, $p\leq 0,05$), а по системам Kaplan-Feinstein и Charlson — значимая положительная корреляционная связь средней силы ($r=0,71$ и $r=0,68$ соответственно, $p\leq 0,05$). При изучении влияния уровня общего холестерина крови на момент последнего посещения на уровень коморбидности пациентов была выявлена значимая сильная положительная связь ($r=0,82$, $r=0,75$, $r=0,70$ соответственно по системам; $p\leq 0,05$). В ходе анализа также установлена сильная значимая положительная связь между показателями индексов массы тела, определенных на при первом посещении, и средними показателями ИК по системе Charlson ($r=0,78$; $p\leq 0,05$). Такая же сильная значимая положительная корреляционная связь была выявлена между показателями объема талии у пациента на момент первого посещения и средними показателями ИК

Таблица 3. Частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у исследуемых пациентов
Table 4. Frequency of occurrence of components of a metabolic syndrome in patients

Компонент МС	Частота встречаемости, абсолютн.	Частота встречаемости, относит.
Нарушение углеводного обмена	70	100%
Нарушение липидного обмена	65	93%
Ожирение	70	100%
Артериальная гипертония	68	97%

Таблица 4. Средние значения компонентов метаболического синдрома у исследуемых пациентов
Table 4. Mean values of metabolic syndrome components in patients

Компонент метаболического синдрома	Глюкоза на момент первого посещения	Глюкоза на момент последнего посещения	Общий холестерин на момент последнего посещения	Объем талии на момент первого посещения	Индекс массы тела на момент первого посещения	Систолическое АД
Среднее значение	9,51±1,34 ммоль/л	7,93±0,88 ммоль/л	6,43±0,96 ммоль/л	103,16±8,41 см	34,04±4,89 кг/м ²	165±5,28 мм рт.ст.

по системе Charlson ($r=0,74$, $p\leq 0,05$). Полученные данные позволяют сделать вывод, что исследуемые компоненты метаболического синдрома прямым образом влияют на распространенность коморбидной патологии у пациентов с СД 2 типа.

На следующем этапе было проанализировано влияние стажа заболевания сахарным диабетом 2 типа на уровень коморбидности. Средний стаж заболевания у исследуемых пациентов составил 9,8±5,6 лет. Была выявлена значимая сильная положительная связь между сроком заболевания и ИК по всем системам ($r=0,91$, $r=0,79$, $r=0,78$ соответственно по системам; $p\leq 0,05$), значимая положительная связь средней силы между сроком заболевания и риском летальности в течение ближайшего года ($r=0,65$; $p\leq 0,05$); значимая отрицательная связь средней силы между сроком заболевания и показателем 10-летней выживаемости пациентов($r=-0,64$; $p\leq 0,05$). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что стаж заболевания прямым образом влияет на уровень коморбидности и прогноз пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Выводы:

1. В общей структуре коморбидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа преобладают заболевания центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, в структуре коморбидной патологии у мужчин преобладает патология сердечно-сосудистой системы; у женщин — патология нервной системы, а также велик удельный вес патологии эндокринной системы, не выявленной у мужчин, с возрастом у мужчин и женщин сохраняется общая структура коморбидной патологии, причем у мужчин в старше 60 лет на первый план также выходит патология нервной системы.
2. С возрастом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа происходит увеличение среднего балла ИК, определённого по системам CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson и, соответственно, рост уровня коморбидности.
3. У 76% исследуемых больных имеются неблагоприятные прогностические показатели риска летального исхода в течение ближайшего года и 10-летней выживаемости, которые отмечены в 100% случаев в возрастных группах старше 60 лет.
4. Компоненты метаболического синдрома оказывают прямое влияние на уровень коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

5. С увеличением стажа заболеваемости происходит возрастание средних показателей ИК по системам CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson; повышается процент риска летального исхода и снижение 10-летней выживаемости.

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. Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А. Коморбидность. Лечащий врач. 2013; 6: 5-8.
Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Rumyantsev M.A. Comorbidity. Therapist. 2013; 6: 5-8 [In Russian].

2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-10.
Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. Cardiovascular therapy and prevention. 2017; 16 (6): 5-10 [In Russian].

3. Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. Изучение коморбидной патологии у пациентов с Сахарным диабетом 2 типа. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXXI междунар. науч.-практ. конф. 2014; 5(31): 27-36
Elsukova O.S., Nikitina E.A., Zhuravleva O.L. The study of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes. Modern medicine: topical issues: Sat. Art. by mater. XXXI Intern. scientific-practical. Conf. 2014; 5 (31): 27-36 [In Russian].

4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edition. 2015.

5. Остроумова О.Д., Зыкова А.А. Метаболический синдром в практике врача: новые возможности коррекции. ЭФ. Эндокринология. 2011; 2: 18-22

Ostroumova O.D., Zyкова A.A. Metabolic syndrome in the practice of a doctor: new correction options. EF. Endocrinology. 2011; 2: 18-22 [In Russian].

6. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6(2): 5–7.
Recommendations of experts from the All-Russian Scientific Society of Cardiologists for Diagnosis. The second revision. Cardiovascular therapy and prevention. 2009; 6 (2): 5-7 [In Russian].

7. Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Проблемы коморбидного пациента: как выбрать правильный статин. ЭФ. Кардиология и ангиология. 2017; 1(17): 14-20
Shishkova V.N., Kapustina L.A. The problems of a comorbid patient: how to choose the right statin. EF. Cardiology and angiology. 2017; 1 (17): 14-20 [In Russian].

8. Мелихова С.П., Шевцова В.И. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с определением индексов коморбидности на амбулаторном этапе. Организация амбулаторно-поликлинической помощи в России: проблемы и перспективы их решения: сборник статей IV межвузовской студенческой научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках производственной практики / отв. ред. И.Э. Есауленко — Воронеж, ВГМУ. 2017; 180-184
Melihova S.P., Shevcova V.I. Studying of comorbid pathology at patients with a 2 types diabetes with definition of indexes of a comorbid pathology at an out-patient stage. Organizaciya ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi v Rossii: problemy i perspektivy ih resheniya: sbornik statej IV mezhvuzovskoj studencheskoj nauchno-prakticheskoy konferencii po rezul'tatam nauchno-issledovatel'skoj raboty, vypolnennoj v ramkah proizvodstvennoj praktiki / отв. red. I.E. Esaulenko — Voronezh, VGMU. 2017; 180-184 [In Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 14.06.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication 28.08.2018 г.

ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ

При вычислении индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания

Таблица 1. Индекс коморбидности Чарлсона

Баллы	Болезни	Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда	2	Гемиплегия
	Застойная сердечная недостаточность		Умеренная или тяжелая болезнь почек
	Болезнь периферических артерий		Диабет с поражением органов
	Цереброваскулярное заболевание	3	Злокачественная опухоль без метастазов
2	Деменция		Лейкемия
	Хроническое заболевание легких	6	Лимфомы
	Болезнь соединительной ткани		Умеренное или тяжелое поражение печени
	Язвенная болезнь		Метастазирующие злокачественные опухоли
3	Легкое поражение печени	6	СПИД (болезнь, а не только вирус)
	Диабет		

Примечание: добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет — 1 балл, 50–59 — 2 балла и т.д.)

Таблица 2. Отдаленный прогноз

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987; 40(5): 373-383.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{1,2}, А.Н. Загоруйко^{*1}

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelyok^{1,2}, A.N. Zagoruiko¹

¹ — GOU VPO " M. Gorky Donetsk National Medical University ", department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine

² — V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine

CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF HYPONATREMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Резюме

Цель: оценить клиническую и прогностическую значимость различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование с участием 396 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Гипонатриемию диагностировали при снижении уровня натрия в сыворотке крови <135 ммоль/л, при этом догоспитальную считали гипонатриемию, обнаруженную при поступлении, госпитальной — развившуюся на фоне лечения в условиях стационара. У лиц с догоспитальной гипонатриемией анализировали динамику уровня натрия во время госпитализации, при этом в случае снижения уровня натрия ≥ 3 ммоль/л по сравнению с исходным значением диагностировали прогрессирующую гипонатриемию. Определяли влияние различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания, при этом первичной конечной точкой исследования являлся комбинированный показатель «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии». **Результаты.** Пациенты с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки хронической сердечной недостаточности. По данным эхокардиографического исследования они имели меньшую фракцию выброса и более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка по сравнению с нормонатриемичными пациентами. Регрессионный анализ с поправкой на возраст, коморбидную патологию и тяжесть хронической сердечной недостаточности показал, что наличие гипонатриемии ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти и перевода в отделение интенсивной терапии (отношение шансов 3,1; $p < 0,05$). Догоспитальная гипонатриемия обладала большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода по сравнению с госпитальной (отношение шансов 3,9 против 2,9 соответственно; $p < 0,05$). Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск наступления конечной точки (отношение шансов 6,8; $p < 0,05$). **Заключение.** У пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности наличие догоспитальной или госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и ухудшением госпитального прогноза. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск смерти и перевода в отделение интенсивной терапии.

Ключевые слова: гипонатриемия, хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, тяжесть заболевания, прогноз, смертность

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Загоруйко А.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 372-381. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381

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

Abstract

The aim: to assess the short-term prognostic value of different types of hyponatremia in patients hospitalized for acute decompensated chronic heart failure. **Material and methods.** A prospective study included 396 patients hospitalized for acute decompensated chronic heart failure. Hyponatremia was diagnosed in cases of serum sodium level less than 135 mmol/l. The pre-hospital hyponatremia was defined as a decreased serum sodium level on admission, whereas the hospital hyponatremia was referred to cases occurred during hospitalization. In patients with pre-hospital hyponatremia drop of sodium levels ≥ 3 mmol/l during hospitalization was defined as a progressive hyponatraemia. The influence of different types of hyponatremia on the hospital prognosis was determined, while the composite primary endpoint was all-cause mortality and/or transfer to the intensive care unit. **Results.** Patients with hyponatremia were older and had more severe clinical signs of chronic heart failure, lower left ventricle ejection fraction and higher diastolic dysfunction than normonatremic patients. After adjustment for age, comorbidity and severity of chronic heart failure in Cox regression models hyponatremia was an independent predictor of all-cause mortality and transfer to the intensive care unit (odds ratio 3.1; $p < 0.05$). Pre-hospital hyponatremia had a higher prognostic value on outcome compared with hospital hyponatremia (odds ratio 3.9 versus 2.9, respectively; $p < 0.05$). Progressive hyponatremia was associated with a marked increase of mortality and transfer to the intensive care unit (odds ratio 6.8; $p < 0.05$). **Conclusion.** Pre-hospital and hospital hyponatremia are independent predictors for short-term outcomes in patients hospitalized for acute decompensated chronic heart failure. Progression of the pre-hospital hyponatremia is associated with significantly increase of all-cause mortality and risk of transfer to the intensive care unit.

Key words: hyponatremia, chronic heart failure, decompensation, severity of the disease, prognosis, mortality

For citation: Vatutin N.T., Shevelyok A.N., Zagoruiko A.N. CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF HYPONATREMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 372-381. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время внимание клиницистов различных специальностей привлекает проблема нарушений электролитного обмена у стационарных больных. Наиболее частой электролитной аномалией среди пациентов, госпитализированных по любым причинам, является гипонатриемия [1]. Она сопровождает течение целого ряда заболеваний и ассоциируется с увеличением сроков госпитализации, экономических затрат на лечение и ухудшением прогноза [2-4].

Среди больных, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипонатриемию при поступлении в стационар обнаруживают в 5-35% случаев [5-8], при этом её распространенность зависит от популяции пациентов и сроков определения уровня натрия в крови. В большинстве исследований, посвященных данному вопросу, изучалась распространенность и прогностическая значимость сниженного уровня натрия крови, зафиксированного при поступлении в стационар [9-13]. В то же время частота возникновения и клиническое значение гипонатриемии, развившейся во время госпитализации, практически не изучались. Тем не менее, нормальный уровень натрия при однократном измерении в первые дни госпитализации не исключает возможности дальнейшего его снижения на фоне естественного течения заболевания и активной диуретической терапии. Кроме того, частота прогрессирования догоспитальной гипонатриемии во время пребывания в стационаре также остается неизученной.

В этой связи целью нашего исследования стала оценка клинической и прогностической значимости различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Материал и методы

Было проведено проспективное исследование с участием 396 пациентов, госпитализированных в Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака в связи с декомпенсацией ХСН за период 2013-2016 гг. Критериями включения в исследование считали возраст старше 18 лет, госпитализацию в стационар по поводу декомпенсации ХСН и подписанное информированное согласие.

Критериями исключения были острый коронарный синдром, клапанные и септальные пороки сердца, миокардиты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, другие состояния, ассоциированные с гипонатриемией (ожоговая болезнь; острые расстройства желудочно-кишечного тракта; цирроз печени; нефротический синдром, скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин, надпочечниковая недостаточность, острая гиповолемия), сопутствующая патология в стадии декомпенсации, беременность, онкологические заболевания, алкогольная и наркотическая зависимость, участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

У всех пациентов при поступлении в стационар и в течение госпитального периода лечения определяли уровень натрия в сыворотке крови. Исследование выполняли с помощью ионоселективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics, Германия). Концентрацию электролита выражали в ммоль/л. Гипонатриемию диагностировали при снижении уровня натрия в сыворотке крови < 135 ммоль/л. Степень тяжести гипонатриемии оценивали в соответствии с общепринятыми рекомендациями: при уровнях натрия 130-134 ммоль/л гипонатриемию

расценивали как лёгкую, при 125–129 ммоль/л — как умеренную, и при <125 ммоль/л — как тяжёлую [14–16]. Догоспитальной считали гипонатриемию, обнаруженную при поступлении, госпитальной — развившуюся на фоне лечения в условиях стационара. С целью оценки сроков развития госпитальной гипонатриемии исследование уровня электролитов проводили каждые 3 суток. У лиц с догоспитальной гипонатриемией также анализировали динамику уровня натрия во время госпитализации, при этом в случае снижения уровня натрия ≥ 3 ммоль/л по сравнению с исходным значением диагностировали прогрессирующую гипонатриемию.

Определяли влияние различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз ХСН, при этом первичной конечной точкой исследования являлся комбинированный показатель «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии».

Клинический статус пациентов оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния при ХСН в модификации В.Ю. Мареева. Для объективизации клинико-функционального состояния пациента и определения его толерантности к физическим нагрузкам выполняли тест с 6-минутной ходьбой.

Включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с современными стандартами лечения [17–19] и соблюдали водно-солевой режим [20, 21]. В период активной диуретической терапии пациентам рекомендовали умеренное ограничение натрия с пищей (<3 г/сут), после достижения компенсации состояния — согласно функциональному классу (ФК) ХСН. При ХСН I ФК пациентам рекомендовали не употреблять соленую пищу (ограничение натрия до 3 г/сут), при II ФК — не подсаливать пищу (ограничение натрия до 1,5–2 г/сут), при III–IV ФК — использовать продукты с пониженным содержанием соли и готовить блюда без соли (ограничение натрия до 1 г/сут). Во время активного лечения диуретиками больным предписывали ограничение потребления жидкости до 1,5 л/сут, после достижения полной компенсации ХСН — менее 2 л/сут.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакетов для статистического анализа медико-биологических данных «MedStat» и «Microsoft Office Excel 2007». Для проверки распределения на нормальность использовали критерии χ^2 и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении данные приводились в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$) для непрерывных величин и как частица (процентное отношение) для категориальных переменных. При распределении, отличном от нормального, данные приводились в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, которые подлежат нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента, при отличном от нормального законе распределения —

критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимой разницы между группами — парное сравнение с использованием критерия Шеффе, а с контрольной группой — критерия Даннет. Если закон распределения отличался от нормального проводился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса и при наличии статистически значимой разницы между группами — сравнение с использованием критерия Данна. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для изучения связи между признаками был использован многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Пациенты с гипонатриемией были достоверно ($p < 0,05$) старше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия, среди них чаще встречались больные, имеющие анемию, сопутствующую хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа и нарушение функции почек. Значимых различий по индексу массы тела, распространенности сопутствующей артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда между группами выявлено не было (таблица 1).

Больные с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки ХСН (таблица 2). По данным эхокардиографии они имели меньшую фракцию выброса и более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка по сравнению с нормонатриемичными пациентами.

Анализ медикаментозной терапии (таблица 3) показал, что пациенты с гипонатриемией чаще получали тиазидные и тиазидоподобные диуретики по сравнению с больными с нормонатриемией. В группе с госпитальной гипонатриемией, кроме того, была выше частота назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов по сравнению с остальными группами больных.

При детальном анализе диуретической терапии в период активной фазы были обнаружены различия и в дозах препаратов: пациентам с гипонатриемией назначались более высокие дозы гидрохлортиазида, индапамида и спиронолактона по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия. Наибольшие дозы спиронолактона принимали больные с гипонатриемией, развившейся в период госпитализации (таблица 4).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов
Table 1. Initial clinical characteristics of patients

Параметр/Parameter	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Возраст, годы/ Age, years, Me (Q1; Q3)	69 (65; 73,5) *	70 (66; 74,5) *	64 (61; 66,5)
Мужской пол, число больных/ Male, number of patients (%)	38 (59,4%)	49 (72,1%)	157 (59,5%)
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , m±σ	31,4±2,9	30,8±3,1	29,6±2,8
САД, мм рт.ст. / SBP, mmHg, m±σ	119,3±3,6*	118,2±2,9*	132,3±3,7
ДАД, мм рт.ст./ DBP, mmHg, m±σ	74,2±3,1	70,6±1,9*	76,2±3,9
ЧСС в покое, уд/мин/ HR at rest, bpm, Me (Q1; Q3)	88 (80; 94)	85 (79; 93)	86 (78; 96)
Артериальная гипертензия, число больных/ Arterial hypertension, number of patients (%)	56 (87,5%)	62 (91,2%)	236 (89,4%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, число больных/ Myocardial infarction, number of patients (%)	48 (75,0%)	49 (72,1%)	164 (62,1%)
Фибрилляция предсердий, число больных/ Atrial fibrillation, number of patients (%)	19 (29,7%)	21 (30,9%)	49 (18,6%)
Инсульт в анамнезе, число больных/ Stroke, number of patients (%)	8 (12,5%)	9 (13,2%)	31 (11,7%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, число больных/ Chronic obstructive pulmonary disease, number of patients (%)	21 (32,8%)*	28 (41,2%)*	41 (15,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, число больных/ Diabetes mellitus, number of patients (%)	24 (37,5%)*	24 (35,3%)*	49 (18,6%)
Анемия, число больных/ Anemia, number of patients (%)	17 (26,6%)*	19 (27,9%)*	40 (15,2%)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/ Glomerular filtration rate, ml/min, m±σ	42,3±7,4*	44,8±6,4*	58,3±6,5
Уровень натрия крови при поступлении, ммоль/л/ Serum sodium level on admission, mmol/l, m±σ	132,5 (132; 133,5)*	136,5 (136; 137,5)*	139,5 (138; 142,5)

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений; * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с нормонатриемией
Note: BMI — body mass index, DBP — diastolic blood pressure, HR — heart rate, SBP — systolic blood pressure; * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 2. Тяжесть ХСН (m±σ, Me (Q1; Q3))
Table 2. The severity of CHF (m ± σ, Me (Q1; Q3))

Параметр/Parameter	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Функциональный класс/ NYHA class	IV (III; IV)*	IV (III; IV)*	III (III; IV)
Признаки застоя по двум кругам кровообращения, число больных/ Signs of fluid retention in two circles of blood circulation, number of patients (%)	56 (87,5%)*	61 (89,7%)*	183 (69,3%)
Анасарка, число больных/ Anasarca, number of patients (%)	13 (20,3%)	17 (25,0%)	29 (11,0%)
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой, м/ 6-minute walk test distance, m, m±σ (n=286)	154,5±9,1*	168,4±11,3*	205,6±13,2
Шкала оценки клинического состояния, баллы/ Clinical assessment scale, score, Me (Q1; Q3)	9 (8; 10)*	10 (8; 11)*	7 (6; 8)
Фракция выброса левого желудочка/ Left ventricular ejection fraction, %, m±σ	41,6±6,9*	43,8±7,1*	49,6±7,8
E/e, m±σ	17,8±6,8*	18,4±7,9*	15,6±5,3

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с нормонатриемией
Note: * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 3. Медикаментозная терапия во время пребывания в стационаре (число пациентов, %)
Table 3. Hospital medical therapy (number of patients, %)

Группа препаратов/ Group of drugs	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Ингибиторы АПФ/ ACE inhibitors	54 (84,4%)	53 (77,9%)	221 (83,7%)
АРА-2/ARA-2	40 (45,6%)	15 (22,1%)	38 (14,4%)
β-адреноблокаторы/ β-blockers	56 (87,5%)	59 (86,8%)	238 (90,2%)
Петлевые диуретики/ Loop diuretics	64 (100,0%)	68 (100,0%)	264 (100,0%)
Антагонисты МКР/ MCR antagonists	54 (84,4%)	66 (97,1%)*	202 (76,5%)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики/ Thiazide and thiazide-like diuretics	49 (29,7%)*	28 (41,2%)*	42 (15,9%)

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 — антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, МКР — минералокортикоидные рецепторы;
* — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с нормонатриемией; # — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с догоспитальной гипонатриемией
Note: ACE — angiotensin converting enzyme, ARA-2 — angiotensin-2 receptor antagonists, MCR — mineralocorticoid receptors; * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia; # — differences are significant (p<0.05) compared to patients with prehospital hyponatremia

Таблица 4. Типы и среднесуточные дозы диуретиков в период активной диуретической терапии
Table 4. Types and daily average doses of diuretics in the period of active diuretic therapy

Группа препаратов/ Group of drugs	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия / Hospitalhyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Петлевые диуретики/ Loop diuretics:			
фуросемид, число больных/ furosemide, number of patients (%)	52 (81,3%)	46 (67,7%)	194 (73,5%)
торасемид, число больных/ torasemide, number of patients (%)	12 (48,8%)	22 (32,4%)	70 (26,5%)
среднесуточная доза (в пересчете на фуросемид), мг/ average daily dose (in terms of furosemide), mg, (Ме (Q4; Q3))	80 (60; 120)	80 (80; 120)	80 (60; 120)
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид)/ Thiazide diuretics (hydrochlorothiazide):			
число больных/ number of patients (%)	11 (17,2%)	27 (39,7%)*	29 (11,0%)
среднесуточная доза, мг/ average daily dose, mg, (Ме (Q1; Q3))	25 (12,5; 25)*	25 (12,5; 25)*	12,5 (12,5; 25)
Тиазидоподобные диуретики (индапамид)/ Thiazide-like diuretics (indapamide):			
число больных/ number of patients (%)	8 (12,5%)	11 (16,2%)*	13 (4,9%)
среднесуточная доза, мг/ average daily dose, mg (Ме (Q1; Q3))	1,25 (1,25; 1,5)*	1,25 (1,25; 1,5)*	0,625 (0,625; 1,25)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов/ Mineralocorticoid receptor antagonists:			
спиронолактон, число больных/ spironolactone, number of patients (%)	51 (79,7%)	62 (93,9%)*#	188 (71,2%)
спиронолактон, среднесуточная доза, мг/ spironolactone, average daily dose, mg (Ме (Q1; Q3))	100 (75; 100)*	150 (100; 150)*#	75 (50; 100)
эплеренон, число больных/ eplerenone, number of patients (%)	3 (4,7%)	4 (5,9%)	14 (5,3%)
эплеренон, среднесуточная доза, мг / eplerenone, average daily dose, mg (Ме (Q1; Q3))	25 (25; 25)	25 (25; 25)	25 (25; 25)

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с нормонатриемией; # — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с догоспитальной гипонатриемией
Note: * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia; # — differences are significant (p<0.05) compared to patients with prehospital hyponatremia

Для оценки влияния различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания была проанализирована частота развития комбинированной первичной конечной точки «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии» и её отдельных компонентов (таблица 5). У пациентов с гипонатриемией чаще развивались неблаго-

приятные исходы, а сроки их пребывания в стационаре были выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови. Были проанализированы причины перевода в отделение интенсивной терапии, при этом при наличии нескольких показаний для перевода в качестве причины при анализе выбиралась ведущая (таблица 6).

Таблица 5. Частота развития первичной конечной точки и сроки госпитализации
Table 5. Primary endpoint and duration of hospitalization

Группы пациентов/ Group of patients	Параметр/Parameter			
	Комбинированная первичная конечная точка, число больных/ The combined primary endpoint, number of patients (%)	Госпитальная смертность, число больных/ Hospital mortality, number of patients (%)	Перевод в отделение интенсивной терапии, число больных/ Transfer to intensive care unit, number of patients (%)	Средние сроки госпитализации, дни/ Duration of hospitalization, days, m±σ
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (n=132)	38 (28,8%)*	16 (12,1%)*	22 (16,7%)*	19,6±3,8*
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	20 (31,3%)*	9 (14,1%)*	11 (17,2%)*	18,2±3,7*
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	12 (25%)*	3 (6,3%)	6 (12,5%)	17,9±2,9
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	8 (50%)*	6 (37,5%)*	5 (31,3%)*	19,8±4,0*
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia(n=68)	18 (26,5%)*	7 (10,3%)	11 (16,2%)*	19,2±3,5*
Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)	27 (10,2%)	14 (5,3%)	13 (4,9)	16,2±3,2

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с больными с нормонатриемией
Note: * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 6. Причины перевода пациентов в отделение интенсивной терапии, число больных (%)
Table 6. Reasons for the transfer of patients to the intensive care unit, number of patients (%)

Группы пациентов/ Group of patients	Причина/Reasons				
	Гипотензия/ гипоперфузия органов/ Hypotension / hypoperfusion of organs	Отек легких/ Pulmonary edema	Рефрактерность к диуретикам/ Refractory to diuretics	Нарушения ритма/ Arrhythmias	Другие причины/ Other reasons
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (n=132)	7 (5,3%)*	5 (3,8%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	3 (4,7%)	3 (4,7%)	4 (6,3%)*	-	1 (1,6%)
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	2 (4,2%)	-	1 (2,1%)
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)*	-	-
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	1 (1,5%)	3 (4,4%)	4 (5,9%)	1 (1,5%)	2 (2,9%)
Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	3 (1,1%)	2 (0,8%)	4 (1,5%)

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с больными с нормонатриемией
Note: * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 7. Структура госпитальной летальности, число больных (%)
Table 7. Structure of hospital mortality, number of patients (%)

Группы пациентов/ Group of patients	Причины смерти/ Reasons of death								
	Сердечно-сосудистая смерть/ Cardiovascular death	Сердечная недостаточность/ Heart failure	Тромбозы и тромбоэмболии/ Thrombosis and thromboembolism	Инфаркт миокарда/ Myocardial infarction	Инсульт/ Stroke	Другие сердечно- сосудистые причины/ Other cardiovascular causes	Не сердечно- сосудистая смерть/ Not cardio-vascular death	Пневмония/ Pneumonia	Другие причины/ Other reasons
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (n=132)	12 (9,1%)*	8 (6,1%)*	3 (2,3%)	1 (0,8%)	-		4 (3,0%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Догоспитальная гипо- натриемия без учета типа/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	7 (10,9%)*	5 (7,8%)*	1 (1,6%)	-	1 (1,6%)		2 (3,1%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Догоспитальная непрогрес- сирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	3 (6,3%)	2 (4,2%)			1 (2,1%)				
Догоспитальная прогрес- сирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	5 (31,3%)*	5 (31,3%)*#	-	-	-		1 (6,3%)	1 (6,3%)	
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	5 (7,4%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)	9 (3,4%)	4 (1,5%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	5 (1,9%)	3 (1,1%)	2 (0,8%)

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с больными с нормонатриемией, # — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с госпитальной гипонатриемией
Note: * — differences are significant (p <0.05) compared to patients with normonatremia, # — differences are significant (p <0.05) compared to patients with hospital hyponatremia

Таблица 8. Взаимосвязь различных типов гипонатриемии с риском развития неблагоприятных исходов
Table 8. Relation of different types of hyponatremia with the outcomes

Группы пациентов/ Group of patients	Конечные точки/ Endpoints					
	Комбинированная пер- вичная конечная точка/ Combined primary endpoint		Госпитальная смертность/ Hospital mortality		Перевод в отделение интенсивной терапии/ Transfer to the intensive care unit	
	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (n=132)	3,1*	2,0-6,6	2,2*	1,2-4,9	2,6*	1,7-6,4
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	3,9*	2,1-8,2	2,6*	1,1-6,1	3,6*	1,3-8,1
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	2,6*	1,2-6,1	1,1	0,3-3,9	1,8	0,9-8,2
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	6,8*	2,8-23,1	8,7*	5,4-31,2	6,3*	2,3-25,0
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	2,9*	1,2-5,2	1,9	0,9-4,3	2,6*	1,4-6,5

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, * — p < 0,05
Note: OR — odds ratio, CI — confidence interval, * — p < 0,05

Выявлено, что у пациентов с гипонатриемией по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия за время госпитализации чаще развивалась гипотензия либо гипоперфузия органов, требующие лечения в отделении интенсивной терапии. Среди лиц с догоспитальной гипонатриемией чаще наблюдалось возникновение рефрактерности к диуретикам.

Согласно результатам патологоанатомических исследований, в структуре причин госпитальной летальности в обеих группах больных лидировали сердечно-сосудистые заболевания, при этом кардиоваскулярная летальность была выше среди больных с гипонатриемией. Лица со сниженным уровнем натрия чаще по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень электролита, умирали по причине прогрессирования сердечной недостаточности, при этом статистическая достоверность различий достигалась за счет подгруппы больных с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией. Примечательно, что смерть на фоне нарастания симптомов декомпенсации ХСН среди данной когорты больных была в несколько раз выше, чем в подгруппах пациентов с госпитальной и догоспитальной непрогрессирующей гипонатриемией и достигала 34,3% (таблица 7).

Регрессионный анализ с поправкой на возраст, коморбидную патологию и тяжесть ХСН показал, что наличие гипонатриемии ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти и перевода в отделение интенсивной терапии (таблица 8). При этом догоспитальная гипонатриемия обладала большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода по сравнению с госпитальной. Примечательно, что прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск наступления конечной точки. В то же время госпитальная непрогрессирующая гипонатриемия сохраняла своё влияние в многофакторной модели лишь на риск развития комбинированной конечной точки, в то время как её прогностическая ценность в отношении отдельных компонентов последней не достигла статистической значимости.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают литературные сведения о том, что гипонатриемия является частым нарушением водно-электролитного баланса у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Согласно полученных нами данных, в целом её частота достигала 33,3%, при этом у 48,5% больных она возникала на догоспитальном этапе, а у 54,5% — во время лечения в отделении. Госпитальная гипонатриемия развивалась в среднем к концу первой недели пребывания в стационаре. Интересно, что к моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходила лишь у 7,8%

больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдалось прогрессирование гипонатриемии. В преобладающем большинстве случаев у пациентов с декомпенсацией ХСН развивалась гипонатриемия легкой степени, в то время как частота умеренной и тяжелой гипонатриемии была невысокой (84,8% и 4,6% соответственно).

Полагают, что снижение уровня натрия крови при ХСН является вариантом гиперволемической гипернатриемии и вызвано преимущественно нарушением выделения воды организмом [22, 23]. При этом патофизиологической основой развития гипонатриемии в данном случае является избыточная нейрогуморальная активация в условиях снижения сердечного выброса. Несмотря на абсолютный избыток воды во внеклеточном пространстве организма при декомпенсации ХСН, эффективный объем циркулирующей крови остается низким, что через систему барорецепторов способствует неосмотической стимуляции секреции антидиуретического гормона и эффекторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Такая нейрогуморальная активация носит компенсаторный характер и направлена на нормализацию перфузионного давления за счет ограничения экскреции натрия и воды. Выделение антидиуретического гормона непосредственно усиливает реабсорбцию воды в собирательных канальцах почек, тогда как ангиотензин-2 и норадреналин ограничивают доставку воды к почкам путем уменьшения их перфузии и следовательно, способствуют снижению её выделения [24]. Кроме того, снижение сердечного выброса и высокий уровень ангиотензина-2 являются мощными стимулами жажды, что приводит к увеличению потребления воды.

Степень нейрогуморальной активации при ХСН, а следовательно, и риск развития гипонатриемии, как правило, коррелирует с тяжестью кардиальной дисфункции, что подтверждается в нашем исследовании. Действительно, пациенты с гипонатриемией имели более тяжелые клинические (ФК по NYHA, выраженность застойных явлений, дистанция теста с 6-минутной ходьбой) и эхокардиографические (степень систолической и диастолической дисфункции) признаки ХСН по сравнению с пациентами с нормальным уровнем натрия крови.

Нельзя исключить, что определенный вклад в развитие госпитальной гипонатриемии вносит и активная диуретическая терапия. Так, по результатам проведенного нами исследования, пациенты с гипонатриемией достоверно чаще и в более высоких дозах получали тиазидные, тиазидоподобные диуретики и спиронолактон. Примечательно, что наибольшие дозы спиронолактона принимали больные с гипонатриемией, развившейся в период госпитализации. Разумеется, обеспечение адекватного натрий- и диуреза является важнейшим фактором профилактики симптомов декомпенсации ХСН, а при развитии признаков гиперволемии — необходимым условием

для их устранения. Тем не менее, стоит помнить, что применение диуретической терапии может сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов, среди которых лидирующие позиции занимают различные электролитные нарушения, в том числе гипонатриемия. По данным литературы, наиболее часто гипонатриемия наблюдается при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, реже — петлевых и калийсберегающих [22]. Тиазидные диуретики обладают смешанным механизмом гипонатриемического действия: они усиливают эффект антидиуретического гормона на уровне собирательных трубок и в то же время стимулируют натрийурез. Развитие гипонатриемии при применении спиронолактона, помимо натрийуретического эффекта препарата, связывают с его способностью блокировать выход натрия из клетки, что приводит к повышению внутриклеточного содержания электролита и уменьшению его концентрации в крови.

Таким образом, активная диуретическая терапия у больных с декомпенсацией ХСН, в особенности с применением тиазидных, тиазидоподобных диуретиков и высоких доз спиронолактона, следует проводить с осторожностью, под контролем уровня электролитов крови, что регламентируется современными руководствами [21].

Остается неясным, является ли гипонатриемия *per se* фактором, определяющим ухудшение прогноза при ХСН, либо она лишь выступает лабораторным маркером тяжести заболевания. Для ответа на этот вопрос необходимо проведение дальнейших крупных исследований. Однако в любом случае, снижение уровня натрия крови может служить простым и надежным инструментом стратификации риска у больных с декомпенсацией ХСН, так как ассоциируется с ухудшением госпитального прогноза заболевания и удлинением сроков госпитализации.

Заключение

Гипонатриемия является частым нарушением водно-электролитного баланса у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В целом её частота достигает 33,3%, при этом у 48,5% больных она развивается на догоспитальном этапе, а у 51,5% во время лечения в отделении. К моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходит лишь у 7,8% больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдается прогрессирование гипонатриемии.

Наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением ХСН, ухудшением госпитального прогноза и удлинением сроков пребывания в стационаре. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск смерти и перевода в отделение интенсивной 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

1. Deitelzweig S.B., McCormick L. Hyponatremia in hospitalized patients: the potential role of tolvaptan. *Hosp Pract* (1995). 2011; 39(3): 87-98.
2. Braun M.M., Barstow C.H., Bragg F. et al. Diagnosis and Management of Sodium Disorders: Hyponatremia and Hypernatremia *Am Fam Physician*. 2015; 91(5): 299-307.
3. Holland-Bill L. Hyponatraemia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173(1): 71-81.
4. Callahan M.A., Do H.T., Caplan D.W. et al. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med*. 2009; 121(2): 186-91.
5. Zilberberg M.D., Exuzides A., Spalding J. et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of hyponatremia in a cohort of hospitalized patients. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 1601-8.
6. Waikar S.S., Mount D.B., Curhan G.C. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *American Journal of Medicine*. 2009; 122:857-865.
7. Sturdik I., Adamcova M., Kollerova J. et al. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *European Journal of Internal Medicine*. 2014; 25: 379-382.
8. Frenkel W.N., van den Born B.J., van Munster B.C. et al. The association between serum sodium levels at time of admission and mortality and morbidity in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010; 5: 2227-2228.
9. Щекочихин Д.Ю. Прогностическое значение догоспитальной и внутригоспитальной гипонатриемии при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):640
Schekochihin D.Y. Prognostic value of prehospital and intrahospital hyponatremia in decompensation of chronic heart failure. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; 10(6): 640. [In Russian].
10. Oren R.M. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 2:95(9A): 2B-7B.
11. Filippatos G., Rossi J., Lloyd-Jones D.M. et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail*. 2007; 13: 360-364.
12. Gheorghiade M., Rossi J.S., Cotts W. et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167(18): 1998-2005.
13. Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D. et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation*. 2005; 111(19): 2454-2460.
14. Spasovski G., Vanholder R., Allolio B. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 40 (6): 924.

15. Hillier T.A., Abbott R.D., Barrett E.J. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999; 106 (4): 399–403.
16. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. 2015; 458 с.
Kishkun A.A. Clinical laboratory diagnostics: a training manual. 2015; 458 с. [In Russian].
17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker D.S. 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). *EHJ.* 2016; 37 (27): 2129–2200.
18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. и др. ESH / ESC Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2014; 1 (105): 7–94
Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC guidelines for treatment of arterial hypertension. *Russian journal of cardiology.* 2014; 1 (105): 7–94. [In Russian].
19. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. и др. Рекомендации ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014; 7 (111): 7–79
Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC guidelines for treatment of stable coronary artery disease. *Russian journal of cardiology.* 2014; 7 (111): 7–79. [In Russian].
20. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013; 14 (7).
Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P. National recommendations of OSSH, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Journal of Heart Failure.* 2013; 14 (7). [In Russian].
21. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker и др. ESC рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017; 1 (141): 7–81.
P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian journal of cardiology.* 2017; 1 (141): 7–81. [In Russian].
22. J.G. Verbalis, S.R. Goldsmith, A. Greenberg et al. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *The American Journal of Medicine.* 2007; 120 (11A), S15–S7.
23. Verbrugge F.H., Steels P., Grieten L. et al. Hyponatremia in Acute Decompensated Heart Failure Depletion Versus Dilution. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;
24. Adrogué H.J. Hyponatremia in Heart Failure. *Cardiovasc J.* 2017; 13 (1): 40.

A

Статья получена/Article received 08.08.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
28.08.2018 г.

Уважаемые коллеги!

Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ) в настоящее время инициировала широкомасштабный проект по повышению осведомленности среди врачей смежных специальностей и пациентов о проблеме иммунодефицитов (ПИД) у взрослых.

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это группа врожденных заболеваний иммунной системы, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев. Следствием являются частые тяжелые инфекции, аутоиммунные осложнения, опухоли и многие другие симптомы, обусловленные иммунной дисрегуляцией. До недавнего времени эта проблема замыкалась в сфере интересов педиатров, так как пациенты не доживали до 18 лет. В настоящее время мы имеем информацию о 472 Российских пациентах с ПИД старше 18 лет, и число больных неуклонно возрастает. За прошедшие 10 лет количество наблюдаемых нами больных увеличилось более, чем в 10 раз. Своевременно поставленный диагноз и адекватная терапия позволяют пациентам с ПИД иметь продолжительность жизни, характерную для общей популяции, участвовать во всех сферах социальной активности, в том числе иметь здоровое потомство. На сегодняшний день это первое поколение взрослых больных ПИД, при этом в 45% случаях иммунодефицитное дебютировало в возрасте старше 18 лет.

Учитывая многообразие клинических проявлений ПИД, было выделено 12 настораживающих признаков ПИД у

взрослых, которые позволят облегчить диагностический поиск. При наличии у пациента двух и более настораживающих признаков рекомендуется обследование у иммунолога для исключения ПИД:

- 2 и более отита в год
- 2 и более тяжелых обострения синусита в год
- 2 и более пневмонии в год или 1 пневмония в год, больше 2х лет подряд
- необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса
- повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- рецидивирующее грибковое поражение слизистой оболочки рта и кожи
- стойкий диарейный синдром с потерей массы тела
- 2 и более эпизода тяжелой генерализованной инфекции, включая септицемию
- атипичное течение гематологических и аутоиммунных заболеваний
- рецидивирующие системные инфекции, вызванные микобактериями
- рецидивирующие оппортунистические инфекции
- Наличие ПИД у членов семьи.

Только своевременно диагноз и адекватная терапия позволяют избежать необратимых изменений в органах, и сохранить интеллектуально сохраненный, работоспособный слой населения.

В.И. Мазуров, В.С. Никифоров*

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ БОТКИН И СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ БОТКИН КАК ПРЕДСТАВИТЕЛИ НАУЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ СЕРГЕЯ ПЕТРОВИЧА БОТКИНА

V.I. Mazurov, V.S. Nikiforov*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, Saint Petersburg

EVGENY SERGEEVICH BOTKIN AND SERGEY SERGEEVICH BOTKIN AS REPRESENTATIVES OF THE SCIENTIFIC CLINICAL SCHOOL SERGEI PETROVICH BOTKIN

Резюме

Статья посвящена медицинской деятельности сыновей выдающегося российского клинициста и ученого Сергея Петровича Боткина (1832-1889) — Евгения Сергеевича Боткина (1865-1918) и Сергея Сергеевича Боткина (1859-1910). Сергей Петрович Боткин является основателем первой в России и одной из самых крупных научных терапевтических школ. Среди врачей, проходивших обучение в клинике Военно-медицинской академии в годы работы Сергея Петровича Боткина, были его сыновья, однако, традиционно в публикациях, посвященных научной клинической школе Сергея Петровича Боткина, их имена не упоминаются в числе его учеников. Авторами предпринята попытка проследить этапы жизни сыновей Сергея Петровича Боткина, в частности, учебу и работу в Военно-медицинской академии, научную стажировку за границей, врачебную деятельность в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, организацию оказания медицинской помощи в составе Красного Креста во время русско-японской войны (1904-1905). Отдельно рассмотрена деятельность Евгения Сергеевича Боткина в качестве лейб-медика семьи последнего российского императора Николая II. В статье раскрыты влияние личности С.П. Боткина и его ближайших учеников на Е.С. Боткина и С.С. Боткина, а также преемственность клинических взглядов и научных исследований С.П. Боткина и его сыновей. Авторами подчеркнуты сходство этических принципов врачебной деятельности, которыми руководствовались Сергей Петрович Боткин и его сыновья. Представленные в статье материалы служат подтверждением того, что сыновья Сергея Петровича Боткина — Евгений Сергеевич Боткин и Сергей Сергеевич Боткин — принадлежат к его научной клинической школе.

Ключевые слова: Сергей Петрович Боткин, Евгений Сергеевич Боткин, Сергей Сергеевич Боткин, история внутренней медицины, клиническая медицина

Для цитирования: Мазуров В.И., Никифоров В.С. ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ БОТКИН И СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ БОТКИН КАК ПРЕДСТАВИТЕЛИ НАУЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ СЕРГЕЯ ПЕТРОВИЧА БОТКИНА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 382-388. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-382-388

Abstract

The article is devoted to medical activity of the sons of the outstanding Russian clinician and scientist Sergey Petrovich Botkin (1832-1889) — Evgeny Sergeevich Botkin (1865-1918) and Sergey Sergeevich Botkin (1859-1910). Sergey Petrovich Botkin is the founder of the first in Russia and one of the largest scientific therapeutic schools. Among the doctors who were trained in the clinic of the Military medical Academy in the years of work of Sergei Petrovich Botkin, were his sons, however, traditionally in the publications on the scientific clinical school of Sergei Petrovich Botkin, their names are not mentioned among his students. The authors made an attempt to trace the stages of the life of the sons of Sergei Petrovich Botkin, in particular, study and work in the Military medical Academy, scientific training abroad, medical activities in medical institutions of St. Petersburg and organization of medical care as part of the red cross during the Russian-Japanese war (1904-1905). The work of Yevgeny Botkin as a court physician of the family of the last Russian Emperor Nicholas II is considered separately. The article reveals the influence of the person S.P. Botkin and his closest disciples on E.S. Botkin and S.S. Botkin, as well as the continuity of clinical views and research of S.P. Botkin and his sons.

*Контакты/Contacts. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

The authors emphasize the similarity of ethical principles of medical activity, which guided Sergey Petrovich Botkin and his sons. The materials presented in the article confirm that the sons of Sergey Petrovich Botkin — Evgeny Sergeevich Botkin and Sergey Sergeevich Botkin — belong to his scientific clinical school.

Key words: *Sergei Petrovich Botkin, Yevgeny Sergeyevich Botkin, Sergei Sergeevich Botkin, the story of internal medicine, clinical medicine*

For citation: Mazurov V.I., Nikiforov V.S. EVGENY SERGEEVICH BOTKIN AND SERGEY SERGEEVICH BOTKIN AS REPRESENTATIVES OF THE SCIENTIFIC CLINICAL SCHOOL SERGEI PETROVICH BOTKIN. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 382-388. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-382-388

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-382-388

Введение

Выдающийся отечественный клиницист Сергей Петрович Боткин (1832-1889) является основателем первой в России и одной из самых крупных научных терапевтических школ [4]. Под его руководством прошли подготовку 107 ординаторов, из которых 87 человек защитили диссертации на степень доктора медицины. Более 40 его ученикам было присвоено звание профессора, из них 27 специалистам — в области терапии [2].

Среди врачей, проходивших обучение в клинике Военно-медицинской академии в годы работы С.П. Боткина, были его сыновья [3]. Заметный след в истории медицины оставили Евгений Сергеевич Боткин (1865-1918) и Сергей Сергеевич Боткин (1859-1910). В то же время, традиционно, в работах, посвященных научной клинической школе С.П. Боткина, их имена не упоминаются в числе его учеников [4, 5]. Представляется, что личности Е.С. Боткина и С.С. Боткина не только достойны глубокого изучения, но и нуждаются в рассмотрении в свете влияния на них личности и идей их отца.

Воспитание и начальное образование Е.С. Боткина и С.С. Боткина

На формирование личностей Сергея Сергеевича и Евгения Сергеевича Боткиных серьезное влияние оказала домашняя атмосфера семьи С.П. Боткина. Сергей Петрович Боткин, по воспоминаниям его друга и биографа Н.А. Белоголового, «...был нрава мягкого и уживчивого и, весь поглощенный делом, не обращал внимания на житейские мелочи, избегал ссор и не любил праздных споров. Все эти мирные качества его особенно ярко выступали в домашней, семейной обстановке; тут он был весь нараспашку с его нежно любящим сердцем, с его неиссякаемым добродушием и незлобивым юмором и, окруженный своими двенадцатью детьми, в возрасте от 30 лет до годовалого ребенка (от первого брака он имел пять сыновей и одну дочь, а от второго — шесть дочерей), представлялся истинным библейским патриархом; дети его обожали, несмотря на то, что он умел поддерживать в семье большую дисциплину и слепое повиновение себе...» [6].

Мать Сергея Сергеевича и Евгения Сергеевича Боткиных — Анастасия Александровна, урожденная Крылова (1835-1875), первая жена С.П. Боткина, имела прекрасное образование, знала иностранные языки, музицировала [2]. По отзывам современников, Анастасия Александровна «страстно любя своих детей, умела сохранить необходимое педагогическое самообладание, внимательно и умно следила за их воспитанием, вовремя искореняла зарождающиеся в них недостатки...» [6].



Рисунок 1. Памятник Сергею Петровичу Боткину (1832-1889) рядом с терапевтической клиникой Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге
Figure 1. Monument to Sergei Petrovich Botkin (1832-1889) near the therapeutic clinic of the Military medical Academy in St. Petersburg

Дом Сергея Петровича Боткина был открыт для известных деятелей науки и культуры. Друзьями и пациентами С.П. Боткина были известные деятели российской культуры — М.Е. Салтыков-Щедрин, Н.А. Некрасов, И.С. Тургенев, Н.Н. Крамской, А.П. Бородин, М.А. Балакирев [7]. По словам Н.А. Белоголового, на «Боткинских субботах» «...в течение 30-летнего их существования успел перебывать чуть не весь Петербург — ученый, литературный и артистический; но преимущественно, само собой разумеется, медицинский» [6].

Интересно, что брат А.А. Боткиной, Виктор Александрович Крылов, был известным русским драматургом и критиком. По словам его современника, «в истории русской литературы XIX века В.А. Крылов, несомненно, занимает одно из видных мест. Трудно указать, кроме Островского, еще одного такого драматурга, как В.А. Крылов, который так щедро поддерживал бы репертуар русского бытового драматического театра и притом так много сделал бы для развития театрального дела на практике» [8]. Брат С.П. Боткина, Василий Петрович Боткин, был ярким отечественным литератором и критиком. По словам Максима Горького, его «Письма из Испа-

нии не сравнимы ни с чем в литературе. Единственная книга, написанная русским о другой стране» [9]. В дальнейшем широкий кругозор и культурная эрудиция братьев способствовала тому, что Евгений Сергеевич Боткин непродолжительное время работал врачом в Придворной певческой капелле [10], а Сергей Сергеевич Боткин стал известным коллекционером произведений искусства, действительным членом Императорской Академии художеств [11]. Александр Бенуа писал: «Нет, от коллекционера-педанта, от сухого, в себе замкнутого стяжателя в Сергее Сергеевиче не было ничего. Скорее можно сказать, что в нем жил страстный охотник. На выискивание, а затем на захват добычи, достойной быть включенной в его собрание, Сергей Сергеевич тратил массу времени и, когда, бывало, его встречаешь едущим на своей пролетке по улицам Петербурга, то так и знаешь, что он или только что покинул пациента и отправляется к антиквару, или, наоборот, он от антиквара едет к больному» [12]. Особняк С.С. Боткина и его жены (дочери основателя картинной галереи в Москве П.М. Третьякова) на углу Потемкинской и Фурштадтской улиц, подобно квартире его отца, стал одним из центров культурной жизни Санкт-Петербурга [13].



Рисунок 2. Профессор Сергей Петрович Боткин на обходе в клинике

Figure 2. Examination of the patient by professor Sergei Petrovich Botkin in the clinic

Плодами домашнего воспитания в семье Сергея Петровича Боткина были идеалы общественного служения, что заложило в братьях Боткиных крепкую основу верности своей профессии и любви к Родине. После прекрасного начального домашнего образования, оба брата успешно продолжили учебу во 2-й Санкт-Петербургской гимназии, по окончании которой по примеру отца хотели выбрать профессию врача. Однако изначально им пришлось поступить на физико-математический факультет в Санкт-Петербургский университет, а не Военно-медицинскую академию, в связи с реформами, проводившимися в ней в эти годы, когда был отменен прием на первый курс. В качестве обучаемых в академию принимались сразу на третий курс студенты университетов России [10].

Медицинское образование и врачебная деятельность Е.С. Боткина и С.С. Боткина

Первый шаг на пути к профессии врача Сергей Сергеевич и Евгений Сергеевич Боткины сделали, поступив после недолгой успешной учебы в университете в Военно-медицинскую академию. Причем, по окончании академии за успехи в учебе Сергей Сергеевич Боткин был награжден премией им. И.Ф. Буша и его имя было занесено на мраморную доску академии [14], а Евгений Сергеевич Боткин был удостоен звания лекаря с отличием и именной Пальцевской премии, которую присуждали «третьему по старшинству баллов в своем курсе» [10].

Следует особо отметить, что неоценимый вклад в формирование врачебного мастерства братьев Боткиных оказали годы учебы в Военно-медицинской академии, где в то время работала целая плеяда известных ученых, в том числе сам С.П. Боткин и его ученики (А.Г. Полотебнов, В.А. Манассеин, Н.П. Симановский, Д.И. Кошлаков, И.П. Павлов и др.) [2]. Вспоминая личность отца, в письме брату Е.С. Боткин восхищался его деятельностью: «С каким интересом и каким увлечением он работал!» [15].

Ученик и соратник С.П. Боткина, первый нобелевский лауреат России, выдающийся физиолог Иван Петрович Павлов всю свою жизнь высоко ценил своего учителя. И.П. Павлов вспоминал о С.П. Боткине: «Я имел честь в продолжении 10 лет стоять близко к деятельности покойного клинициста в её лабораторной отрасли... Глубокий ум его, не обольщаясь ближайшим успехом, искал ключи к великой загадке: что такое больной человек и как помочь ему — в лаборатории, в живом эксперименте. На моих глазах десятки лет его ученики направлялись им в лабораторию, и эта высокая оценка эксперимента клиницистом составляет, по моему убеждению, не меньшую славу Сергея Петровича, чем его клиническая, известная всей России деятельность» [16].

И.П. Павлов был научным руководителем докторской диссертации у Сергея Сергеевича Боткина «Влияние солей рубидия и цезия на сердце и кровообращение в связи с законностью физиологического действия щелочных металлов» (1888) и оппонентом на защите докторской диссертации «К вопросу о влиянии альбумоз и пептонов на некоторые функции животного организма» (1893) Евгением Сергеевичем Боткиным.

Также как их отец, каждый из братьев Боткиных по окончании академии прошел научную стажировку в ведущих медицинских учреждениях Европы: Сергей Сергеевич Боткин в 1889-1892 [7], Евгений Сергеевич Боткин — в 1890-1892 гг. и в 1895-1896 гг. [10] Клиническое становление Сергея Сергеевича Боткина проходило непосредственно под руководством его отца в академической терапевтической клинике. Важный опыт практической деятельности получил С.С. Боткин в стенах Городской барачной больницы, где на протяжении нескольких лет работал заведующим отделением [14]. В 1896 г. Сергей Сергеевич Боткин был избран заведующим первой в России кафедрой бактериологии и заразных болезней Военно-медицинской академии, а в 1898 г. возглавил академическую терапевтическую клинику, которой ранее руководил его отец [3].

Основные научные работы Сергея Сергеевича Боткина посвящены исследованию желудочного сока при лихорадке, изучению анаэробных бактерий (сконструировал прибор для выращивания анаэробов), изучению лейколиза. Он впервые указал на возможность изучения феномена лейколиза под микроскопом на основании учета разрушенных в процессе приготовления мазка лимфоцитов, получивших впоследствии название телец Боткина-Гумпрехта [14].



Рисунок 4. Сергей Сергеевич Боткин (1859-1910)
Figure 4. Sergey Sergeevich Botkin (1859-1910)



Рисунок 3. Евгений Сергеевич Боткин (1865-1918)
Figure 3. Evgeny Sergeevich Botkin (1865-1918)

Врачебная деятельность младшего брата С.С. Боткина, Евгения Сергеевича Боткина, началась уже после смерти отца в январе 1890 г., с должности врача-ассистента Санкт-Петербургской Мариинской больницы для бедных [17]. Главным врачом больницы в те годы был ученик С.П. Боткина В.И. Алышевский, создавший здесь систему усовершенствования врачей, сходную с академической [10].

Е.С. Боткин писал уже после смерти отца при выборе терапевтической специальности, о которой для детей желал С.П. Боткин: «...для меня воля эта свята, воля не только отца, но и незаменимого учителя. Всей душой стремлюсь я выполнить ее и молю небо о том, чтобы оно помогло мне исполнить хотя малейшую долю того, что думал сделать из меня папа» [15]. За годы работы в Мариинской больнице Е.С. Боткин опубликовал ряд оригинальных научных работ, посвященных описанию интересных клинических наблюдений и изучению функции лейкоцитов [10]. Полученный Е.С. Боткиным опыт и его внимательное отношение к больным способствовало рекомендации его на должность врача общин сестер милосердия [10], а высокий научный авторитет позволил быть избранным приват-доцентом в Военно-медицинской академии [17, 18].

Подобно своему отцу, дважды оказывавшемся в качестве врача на театре военных действий — в Крымскую (1853-1856) и русско-турецкую (1877-1878) войны, братья Боткины стали участниками оказания медицинской помощи в русско-японской войне (1904-1905). Сергей Сергеевич Боткин рабо-

тал в качестве главного уполномоченного Красного Креста в Северо-восточном районе (Владивосток, Хабаровск, а затем в Харбине) [3]. Евгений Сергеевич Боткин работал помощником главноуполномоченного Красного Креста при действующих армиях по медицинской части, принимал непосредственное участие в сражениях на передовой под Вафангоу, Ляоянских боях и боях на реке Шахе и за личное мужество был награжден орденами св. Владимира 3-й и 4-й степени [10].

Ярким свидетельством эпохи стал опубликованный в 1908 году литературный дневник Евгения Сергеевича Боткина в виде писем к жене с фронта под названием «Свет и тени Русско-японской войны 1904-1905 гг.: Из писем к жене» [19]. Здесь он отчасти повторил опыт своего великого отца, опубликовавшего дневник своих врачебных наблюдений с фронта русско-турецкой войны — «Письма из Болгарии» [20]. Книга Е.С. Боткина, также написана прекрасным литературным языком, полна беспристрастных описаний действительности и метких наблюдений врача. Опыт, полученный братьями Боткиными при оказании медицинской помощи в ходе военных действий, был обобщен ими и озвучен на заседаниях научных обществ. В 1906 г. Евгений Сергеевич Боткин сделал доклад «Красный Крест на русско-японской войне 1904-5 гг. в районе действующей армии» на заседании Общества русских врачей в память С.П. Боткина, а в 1909 г. Сергей Сергеевич Боткин выступил на первом съезде терапевтов в Москве с докладом на тему «О маньчжурском тифе».

Следует отметить, что в своей врачебной деятельности С.С. Боткин и Е.С. Боткин опирались на те же принципы отношения к пациенту, которые на протяжении своей деятельности демонстрировал их отец. «Многие тысячи его (С.П. Боткина) пациентов и слушателей могут засвидетельствовать его всегда мягкое и необыкновенно сердечное обращение с больными, его бессереброе, его беззаветное служение не только самой науке, но и каждому страждущему человеку» [6].

Не случайно, что отзывы современников о медицинской деятельности братьев настолько схожи с отзывами о самом С.П. Боткине.

Как вспоминал о Сергее Сергеевиче Боткине известный русский философ Василий Розанов, «в военном докторском мундире и профессор, он «как все порядочные русские люди» конечно «служил», но весь был таков, что ни о каком «мундире» и «урочных часах службы» не приходило на ум тому, с кем он разговаривал или кто на него смотрел. Ощущение «частного», глубоко «частного», исключительно «домашнего» веяло вокруг него, в близости с ним. Не было фигуры менее официальной и «должностной», чем он...» [21]. Другой известный деятель российской культуры, который был знаком с Сергеем Сергеевичем Боткиным, Сергей Дягилев вспоминал, что его «целительная сила» «заключалась может быть больше чем в науке, в его органическом жизнелюбии, и это

свойство помогало ему подходить к людям вплотную, переживать с ними их самые разнообразные ощущения» [22].

В представлении от Георгиевской общины сестер милосердия Е.С. Боткина к награде поддерживалось, что «обладая обширными знаниями, опытом и любовью к делу, Евгений Сергеевич с необыкновенной сердечностью, заботливостью и добротой относился не только к больным, но и ко всем имеющим с ним дело» [23]. А в благодарственном письме, преподнесенном Е.С. Боткину от сестер милосердия, с которыми он работал на фронте русско-японской войны, говорилось: «Глубокоуважаемый Евгений Сергеевич! За то недолгое время, которое Вы провели вместе с нами, мы видели от Вас столько доброго, хорошего, что при разлуке с Вами хотим высказать наши глубокие, искренние чувства. В Вас мы видели не сурового, сухого начальника, а глубоко преданного своему делу, искреннего, отзывчивого, чуткого человека, скорее, родного отца, готового в трудную минуту помочь и оказать участие, сочувствие, которые так дороги здесь, вдали от родных, особенно для женщины, часто неопытной, непрактичной и юной. Примите же, дорогой Евгений Сергеевич, нашу глубокую, искреннюю благодарность...» [15].

В своей преподавательской деятельности Е.С. Боткин стремился донести до студентов академии бережное, гуманное отношение к пациенту. Во вступительной лекции, прочитанной студентам ВМА 18 октября 1897 г. приват-доцент Е.С. Боткин подчеркивал: «Раз приобретенное вами доверие больных переходит в искреннюю привязанность к вам, когда они убеждаются в вашем неизменно сердечном к ним отношении. Когда вы входите в палату, вас встречает радостное и приветливое настроение — драгоценное и сильное лекарство, которым вы нередко гораздо больше помогаете, чем микстурами и порошками... Только сердце для этого нужно, только искреннее сердечное участие к больному человеку. Так не скупитесь же, приучайтесь широкой рукой давать его тому, кому оно нужно. Так, пойдем с любовью к больному человеку, чтобы вместе учиться, как ему быть полезным» [24].

К сожалению, научная и общественная деятельность Сергея Сергеевича Боткина была прервана 29 января 1910, когда он скоропостижно скончался от инсульта [14].

Евгению Сергеевичу Боткину также не суждена была долгая врачебная карьера. 13 апреля 1908 г., подобно своему отцу С.П. Боткину, он был назначен лейб-медиком семьи российского императора [10]. В этой должности Евгением Сергеевичем был совершен нравственный врачебный подвиг — после отречения Николая II в 1917 г. он продолжил исполнять обязанности лейб-медика, оказывал моральную поддержку членам Царской семьи и добровольно отправился с ними в ссылку, где вел безвозмездную частную практику [15, 25]. В ночь с 16 на 17 июля (по новому стилю) 1918 г. — Е.С. Боткин вместе с Царской семьей

и тремя слугами был расстрелян в Екатеринбурге [17]. 3 февраля 2016 года — Архиерейским Собором Русской Православной Церковью было принято решение об общецерковном прославлении страстотерпца праведного Евгения врача (Боткина) [15].

Заключение

Евгений Сергеевич Боткин и Сергей Сергеевич Боткин были достойными продолжателями дела Сергея Петровича Боткина. Врачебная деятельность братьев Боткиных была созвучна словам их отца С.П. Боткина [26]: «Нравственное развитие врача-практика поможет ему сохранить то душевное равновесие, которое даст ему возможность исполнить священный долг перед ближним и перед родиной, что и будет обуславливать истинное счастье его жизни».

Анализ жизненного пути и врачебной деятельности свидетельствует о том, что основные этапы медицинского образования и клинической подготовки (в Военно-медицинской академии и больницах Санкт-Петербурга) Е.С. Боткина и С.С. Боткина проходили под руководством С.П. Боткина и его ближайших учеников. Научные исследования братьев Боткиных продолжили лабораторное направление активно развивавшееся их отцом и учителем, а практическая работа в сфере как гражданской, так и военной медицины принесла пользу Отечеству в русле идей Сергея Петровича Боткина.

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. Гайдар Б.В., Лобзин Ю.В., Мазуров В.И. и др. Сергей Петрович Боткин. К 175-летию со дня рождения. СПб.: Человек и здоровье. 2007; 128 с.
Gaidar B.V., Lobzin Yu.V., Mazurov V.I. et al. Sergey Petrovich Botkin. To the 175th anniversary of his birth. St. Petersburg: Man and health. 2007; 128 p. [In Russian].
2. Будко А.А., Шабунин А.В. Великий Боткин. Сердце, отданное людям. СПб.: ВММ МО РФ. 2006; 308 с.
Budko A.A., Shabunin A.V. The Great Botkin. Heart, given to people. SPb.: VMM MO RF. 2006; 308 p. [In Russian].
3. Егоров Б.Ф. Боткины. СПб.: Наука. 2004; 320 с.
Egorov B.F. Botkins. SPb.: The science. 2004; 320 p. [In Russian].
4. Середа Н.Н., Калягин А.Н., Онучина Е.В. и др. Сергей Петрович Боткин и его терапевтическая школа (к 175-летию со дня рождения). Сибирский медицинский журнал. 2007; (8): 81-84.
Sereda N.N., Kalyagin A.N., Onuchina E.V. et al. Sergey Petrovich Botkin and his therapeutic school (to the 175th anniversary of his birth). Siberian Medical Journal. 2007; 75(8): 81-84. [In Russian].
5. Абаев Ю.К. Боткин С.П. и становление научной клинической медицины в России (к 180-летию со дня рождения). Здорово-охранение. 2012; (9): 69-76.

- Abaev Yu.K. Botkin S.P. and the formation of scientific clinical medicine in Russia (to the 180th anniversary of the birth). Health care. 2012; (9): 69-76 [In Russian].
6. Белоголовый Н.А. Воспоминания и другие статьи. 4-е изд. СПб.: Лит. Фонд. 1901; XXXVIII, 560 с.
Belogolov'y'j N.A. Memories and other articles. 4th ed. St. Petersburg: Litfond. 1901; XXXVIII, 560 p. [In Russian].
 7. Лобзин Ю.В., Богданов А.Н., Цыган В.Н., Новицкий А.В. Сергей Петрович Боткин: семья и дружба. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007; (3): 147-152.
Lobzin Yu.V., Bogdanov A.N., Cygan V.N., Noviczkiy A.V. Sergey Petrovich Botkin: family and friendship. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2007; (3): 147-152 [In Russian].
 8. Крылов В.А. (Александров В.). Прозаические сочинения в двух томах. СПб.: тип. И.В. Леонтьева. 1908; 2 т.; 25. Т. 1. [4], ССХVI, 176 с.
Kry'lov V.A. (Aleksandrov V.). Prose works in two volumes. SPb.: printing house I.V. Leontief. 1908, 2 t.; 25. T. 1.[4], ССХVI; 176 p. [In Russian].
 9. Цветаева А.И. Воспоминания. М.: Советский писатель. 1971; 526 с.
Czvetaeva A.I. Memory lane. M.: Soviet writer. 1971; 526 p. [In Russian].
 10. Материалы научно-исторических чтений, посвященных 149-летию со дня рождения лейб-медика Евгения Сергеевича Боткина (1865–1918). СПб.: Издательство «КультИнформПресс». 2014; 82 с.
Materials of scientific and historical readings dedicated to the 149th anniversary of the birth of Leib-medic Yevgeny Botkin (1865–1918). Publishing house «KultInformPress». 2014; 82 p. [In Russian].
 11. Петров Н.С. Сергей Сергеевич Боткин (к 125-летию со дня рождения). Клиническая медицина. 1984; 62 (11): 139-140.
Petrov N.S. Sergey Sergeevich Botkin (on the 125th anniversary of his birth). Clinical Medicine. 1984; 62 (11): 139-140 [In Russian].
 12. Александр Бенуа размышляет... М.: Советский художник. 1968; 749 с.
Aleksandr Benua reflects... M.: Soviet artist. 1968; 749 p. [In Russian].
 13. Мир искусства в доме на Потемкинской. М.: Центрполиграф; СПб.: Русская тройка-СПб. 2011; 254 с.
The world of art in the house on Potemkinskaya. M.: Centerpolygraph. 2011; 254 p. [In Russian].
 14. Хохлова А.С. Мой отец С.С. Боткин (к 125-летию со дня рождения). Клиническая медицина. 1984; 62 (11): 140-142.
Khokhlova A.S. My father S.S. Botkin (on the 125th anniversary of his birth). Clinical Medicine. 1984; 62 (11): 140-142. [In Russian].
 15. Верный Богу и Царю: Житие святого страстотерпца Евгения Боткина (1865–1918). Екатеринбург: Издательство Александроневского Ново-Тихвинского женского монастыря. 2018; 496 с.
Faithful to God and the King: The Life of the Holy Martyr Eugene Botkin (1865–1918). Ekaterinburg: Publishing house of the Alexander Nevsky Novo-Tikhvinsky convent. 2018; 496 p. [In Russian].
 16. Павлов И.П. Полное собрание сочинений, издание второе дополненное. М.-Л.: Издательство АН СССР, 1951. Т. II., книга 2-я. 592 с.
Pavlov I.P. Complete works, second edition of the supplemented. M.-L.: Publishing house of the USSR AS. 1951; T II., book 2. 592 p. [In Russian].
 17. Ронжин С.Г., Рязанцев А.А., Ронжин И.: «Жизнь государю, честь — никому»: Нравственный выбор Евгения Сергеевича Боткина (к 140-летию со дня рождения). Бюллетень сибирской медицины. 2006; 5(1): 109-116.
Ronzhin S.G., Ryazantsev A.A., Ronzhin I.: «Life to the Emperor, Honor to No one»: Moral choice of Yevgeny Botkin (on the occasion of the 140th anniversary of his birth). Bulletin of Siberian Medicine. 2006; 5 (1): 109-116. [In Russian].
 18. Свистов А.С., Никифоров В.С., Булычев А.Б. Исторический очерк развития кафедры общей терапии № 1. СПб.: ВМедА. 2002; 73 с.
Svistov A.S., Nikiforov V.S., Bulychev A.B. Historical outline of the development of the Department of General Therapy № 1. SPb.: Military Medical Academy. 2002; 73 p. [In Russian].
 19. Боткин Е.С. Свет и тени Русско-японской войны 1904-5 гг. (Из писем к жене). СПб.: тип. М.М. Стасюлевича. 1908; IV: 95 с.
Botkin E.S. Light and shadows of the Russo-Japanese War of 1904-5. (From letters to his wife). SPb.: printing house M.M. Stasyulevich. 1908; IV: 95 p. [In Russian].
 20. Никифоров В.С., Решетнев В.Г. К 130-летию «Писем из Болгарии» С.П. Боткина. Юбилейная российская научная конференция с международным участием, посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина. Материалы конференции. СПб. 2007; 13 с.
Nikiforov V.S., Reshetnev V.G. To the 130th anniversary of the «Letters from Bulgaria» S.P. Botkin. Jubilee Russian scientific conference with international participation, dedicated to the 175th anniversary of the birth of S.P. Botkin. Conference proceedings. St. Petersburg. 2007; 13 p. [In Russian].
 21. Розанов В. Памяти Сергея Сергеевича Боткина. Новое время. 1910; 31 января (13 февраля). № 12173.
Rozanov V. In memory of Sergey Botkin. New time. 1910; January 31 (February 13).. № 12173. [In Russian].
 22. Дягилев С. Сергей Сергеевич Боткин. Новое время. 1910; 31 января (13 февраля). № 12173.
Dyagilev S. Sergey Sergeevich Botkin. New time. 1910; January 31 (February 13). № 12173. [In Russian].
 23. ЦГИА СПб, Ф. 403, оп.1, д. 277, л. 54.
CzGIA SPb, F. 403, op.1, d. 277, L. 54. [In Russian].
 24. Боткин Е.С. Больные в больнице. Вступительная лекция, читанная в ВМА студентам 3-го курса 18.10.1897 приват-доцентом Е.С. Боткиным. СПб.: тип. М.М. Стасюлевича. 1898; 16 с.
Botkin E.S. Patients in the hospital. Introductory lecture, read in the Military Medical Academy to third-year students on 18.10.1897 by privat-docent E.S. Botkin. SPb.: printing house MM. Stasyulevicha. 1898; 16 p. [In Russian].
 25. Царский лейб-медик. Жизнь и подвиг Евгения Боткина. СПб.: Царское Дело. 2011; 536 с.
The Royal court physician. Life and feat of Evgeny Botkin. St. Petersburg: The Tsar's Cause. 2011; 536 p. [In Russian].
 26. Боткин, С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции: в 2 т. Вступ. ст. А.Л. Мясникова; сост. К.А. Розова. М.: Медгиз. 1950; 2: 5-25.
Botkin S.P. Course of Internal Medicine Clinic and Clinical Lectures: in 2 volumes. Introductory article by A.L. Myasnikov; compiled by K.A. Rozova. M.: Medgiz. 1950; 2: 5-25. [In Russian].

A

Статья получена/Article received 28.08.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
05.09.2018 г.

Н.Ф. Плавунов^{1,2}, Н.И. Гапонова^{1,2}, В.А. Кадышев^{1,2},
В.Р. Абдрахманов¹, А.Е. Акимов^{1,2}, А.И. Кулик²

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

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

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

N.F. Plavunov^{1,2}, N.I. Gaponova^{1,2}, V.A. Kadyshev^{1,2},
V.R. Abdrachmanov¹, A.E. Akimov^{1,2}, A.I. Kulik²

¹ — Federal State budget institution of higher education A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

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

CLINICAL AND STATISTICAL EVALUATION OF THE CALLS OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Резюме

Представлены результаты клинико-статистического анализа вызовов пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным скорой медицинской помощи г. Москвы. Проведено добровольное анкетирование 5003 пациентов с ФП бригадами скорой медицинской помощи. Доля вызовов по поводу нарушений ритма сердца от общего числа сердечно-сосудистых заболеваний составила 17%, из них 88% приходится на ФП. Выявлена четкая тенденция преобладания пациентов с ФП у мужчин в трудоспособном возрасте, а у лиц женского пола в более старшем. Среди анкетизируемых пациентов преобладает пароксизмальная форма ФП – 70,1%. Средний балл по шкале оценки риска тромboэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHA₂DS₂-VASc составил 3,56±1,71. Средний балл по шкале оценки риска ишемического инсульта у больных с неревматической фибрилляцией/трепетанием предсердий CHADS₂ составил 1,85±1,13. Число пациентов с суммой баллов два и более по обоим шкалам составило 87,7% и 59,3% соответственно. 28% пациентов с ФП обратились за медицинской помощью позднее 48 часов от начала приступа. Регулярное наблюдение кардиологом проводится в 50,5% случаев, терапией в 62,8%, совместно терапевтом и кардиологом в 45% соответственно. Постоянная пероральная антикоагулянтная терапия проводится у 29,8% пациентов с ФП. Процент медицинской эвакуации пациентов с ФП увеличился с 23,8% в 2015 г. до 27,1% в 2016г. Исследование показало, что необходим регулярный клинико-статистический анализ эффективности оказания медицинской помощи пациентам с ФП на всех этапах медицинского наблюдения.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, нарушения сердечного ритма, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Плавунов Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., Абдрахманов В.Р., Акимов А.Е., Кулик А.И. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 389-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-389-393

Abstract

This article presents the results of the clinical and statistical evaluation of the calls of patients with atrial fibrillation (AF) by the data of the emergency medical service in Moscow. Ambulance teams performed a voluntary questionnaire survey of 5003 patients with AF. There were 17% of emergency calls for heart rhythm disturbances from the total number of cardiovascular diseases and 88% of these arrhythmias was AF. A clear trend was observed in the prevalence of AF in men of working age and in women in the older age group. Among the respondents prevails paroxysmal form of AF in 70.1% of cases. The average score on the risk scale of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation/flutter CHA₂DS₂-VASc was 3.56±1.71. The average score on the scale of risk assessment of ischemic stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation/flutter CHADS₂ was 1.85±1.13. The number of patients with a score of two or more on both scales was 87.7% and 59.3% respectively. 28% of patients with AF asked for medical help at least 48 hours after the onset of the paroxysm. Regular observation by a cardiologist is carried out in 50.5% of cases, by a therapist

in 62.8%, jointly by a therapist and a cardiologist in 45% respectively. Continuous oral anticoagulant therapy is performed in 29.8% of patients with AF. The percentage of medical evacuations of patients with AF increased from 23.8% in 2015 to 27.1% in 2016. The study showed that regular clinical and statistical analysis of the effectiveness of medical care for patients with AF at all stages of medical surveillance is necessary.

Key words: *emergency medicine, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation*

For citation: Plavunov N.F., Gaponova N.I., Kadyshch V.A., Abdrachmanov V.R., Akimov A.E., Kulik A.I. CLINICAL AND STATISTICAL EVALUATION OF THE CALLS OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 389–393. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-389-393

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-389-393

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма

В Российской Федерации на протяжении последних лет наблюдается тенденция роста количества пациентов с болезнями системы кровообращения [4]. В структуре такой патологии значительное место занимают нарушения сердечного ритма [2, 3]. В свою очередь, наиболее частым нарушением ритма, по поводу которого вызывается скорая медицинская помощь, является фибрилляция предсердий (ФП). Такая аритмия диагностируется почти у половины пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3].

Распространенность ФП тесно взаимосвязана с возрастом, наличием у пациентов артериальной гипертензии (АГ), развитием другой сопутствующей патологии — ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и др., а также прогрессированием атеросклероза, что, в свою очередь, способствует росту числа госпитализаций и высокой смертности пациентов [2, 4, 5].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, до 50% всех кардиоэмболических инсультов ассоциировано с ФП, что приводит к более тяжелой инвалидизации и смертности пациентов, по сравнению с инсультом другой этиологии [6, 7]. Наличием ФП также обусловлена повышенная заболеваемость хронической сердечной недостаточностью.

В этиологической структуре фибрилляции предсердий доминируют артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, реже причиной аритмии оказывается сахарный диабет, ХОБЛ, кардиомиопатии, патология щитовидной железы и др. [8].

Для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений пациентам с ФП необходима длительная, практически пожизненная, антикоагулянтная терапия. Многие годы основным непрямым антикоагулянтным лекарственным средством являлся антагонист витамина К — варфарин [9], требующий регулярного контроля показателей международного нормализованного отношения (МНО), что в реалии не всегда выполнимо пациентами по разным причинам. Альтернативой варфарину для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП является новая генерация пероральных антикоагулянтов — ривароксабан, дабигатрана этексикс,

апиксабан, которые осуществляют прямое ингибирование фактора свертывания крови Ха (фактор Стюарта-Прауэра, активная форма белка гамма-глобулина) или тромбина. Препараты имеют фиксированные режимы дозирования и не требуют проведения контроля уровня МНО [10, 11, 12].

Медико-социальная значимость ФП определяется высокой частотой обращений в службу скорой медицинской помощи и необходимостью частых госпитализаций больных для выбора оптимальной стратегии лечения. Ежегодно по разным причинам госпитализируется от 10 до 40% пациентов с ФП.

Согласно статистическим данным Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы в 2015 г. доля вызовов по поводу нарушений ритма сердца от общего числа сердечно-сосудистых заболеваний составляла 17%, и из них 88% приходится на фибрилляцию предсердий. В 2016 г. эти показатели составили 17,6% и 89,6% соответственно. Процент медицинской эвакуации пациентов с ФП в 2015 г. составил 23,8%, в 2016 г. — 27,1%.

Цель исследования — проведение клинико-статистического анализа частоты обращаемости пациентов с фибрилляцией предсердий в службу скорой медицинской помощи г. Москвы, для оценки эффективности купирования пароксизмальных форм на догоспитальном этапе, а также для последующего использования при оценке эффективности лечения в организациях, оказывающих первичную медицинскую помощь.

Материал и методы

В исследование, проведенное на базе Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы, включены данные о вызовах и медицинской эвакуации в больницы пациентов с ФП. В 2016 г. было проведено добровольное анкетирование 5003 пациентов с ФП с внесением информации в разработанный оригинальный лист индивидуального опроса, который заполнялся врачом (фельдшером) только после оказания медицинской помощи. Сотрудниками СМП на вызове путём анкетирования пациентов были получены сведения

о длительности основного заболевания, регулярности самоконтроля артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличии других хронических заболеваний, содержании медикаментозной терапии, медицинской эвакуации в стационары по поводу фибрилляции предсердий. Диагноз фибрилляции предсердий устанавливался на основании анамнеза заболевания, анализа жалоб и результатов обследования. Для диагностики

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФП, обратившихся за скорой медицинской помощью
Table 1. Characteristics of patients with AF who applied for emergency medical care

Показатели/ Indicators	Количество пациентов/ Quantity of patients	
	Абсолют- ное число/ Absolute number	%
Все пациенты/All patients	5003	100
Мужчины/Men	1660	33,2
Женщины/Women	3343	66,8
Средний возраст, лет/ Average age, years	72,9±9,8	
Длительность болезни, лет/ The duration of illness, years	6,0±4,6	
Форма ФП:/Form of AF		
постоянная/permanent	902	18,03
пароксизмальная/paroxysmal	3508	70,12
впервые диагностированная/ newly diagnosed	593	11,85
Длительность настоящей ФП:/ The duration of current AF:		
≤48ч/≤48 hrs	3548	70,92
≥48ч/≥48 hrs	1394	27,86
Длительность ФП не установлена/ The duration of the AF is not defined	61	1,22
Гипертоническая болезнь/ Hypertensive disease	4276	85,47
Перенесенный инфаркт миокарда/ Previous myocardial infarction	1340	26,78
Кардиомиопатии, миокардиты, пороки сердца/ Cardiomyopathy, myocarditis, valvular heart disease	230	4,60
Перенесенный инсульт/ТИА/ Suffered stroke/TIA	577	11,53
ХСН II-III ст. (NYHA III-IV)/ Congestive heart failure	690	13,79
Перенесенная ТЭЛА/ Sufferred pulmonary thromboembolism	60	1,74
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	641	12,81
ХОБЛ/бронхиальная астма/ COPD/bronchial asthma	290	5,80

и верификации диагноза врачебные бригады СМП регистрировали и интерпретировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Для фельдшерских бригад была предусмотрена передача ЭКГ на врачебный консультативный кардиологический пульт Станции скорой и неотложной медицинской помощи, работающий в круглосуточном режиме. Клинико-гендерная характеристика пациентов с ФП представлена в таблице 1.
Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Microsoft Office Excel и пакета программ IBM SPSS Statistics 21.

Результаты и обсуждение

В рамках настоящего исследования было проанализировано 5003 листа опроса пациентов с фибрилляцией предсердий, и среди них 66,8% составили лица женского пола. Средний возраст пациентов составил 72,9±9,8 лет, длительность заболевания — 6,0±4,6 года. Следует отметить особенности гендерных различий развития ФП среди наших пациентов: если в трудоспособном возрасте от 20 до 59 лет преобладали мужчины, то с 60 лет наблюдается преобладание лиц женского пола (рис. 1). Анализ полученных данных показал, что основными поводами для вызова бригады СМП у этих пациентов были следующие жалобы: перебои в работе сердца (66,3%), сердцебиение (46,7%), ухудшение самочувствия (35,2%), одышка/удушье (9,3%), боль в области сердца в 2,4%. По данным исследования, на долю пароксизмальной формы ФП приходится 70,1% (n=3508) от общего числа вызовов, что согласуется с данными литературы [13]. Она является преобладающей формой нарушения ритма, встречающейся вне медицинской организации. Постоянная форма ФП составила

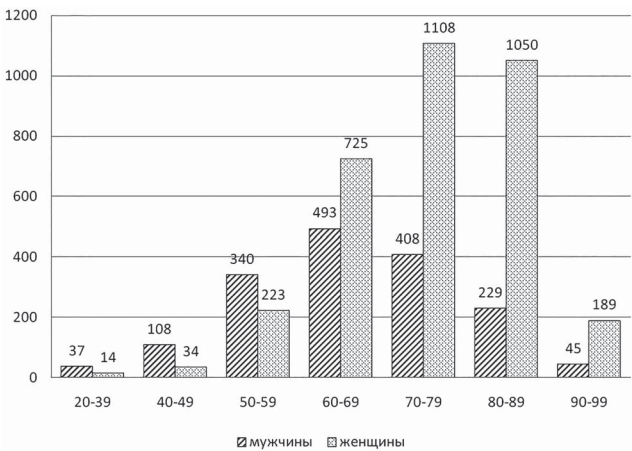


Рисунок 1. Гендерные отличия пациентов с фибрилляцией предсердий
Figure 1. Gender differences in patients with atrial fibrillation

18,0% (n=902). В 11,8% (n=593) случаев бригадой СМП была диагностирована впервые возникшая фибрилляция предсердий.

Согласно литературным данным, примерно у трети пациентов ФП протекает без клинических симптомов, и пациенты не знают о существовании аритмии [14]. Диагностика аритмии бригадой СМП позволяет начать своевременное лечение, предупреждая тем самым развитие осложнений у такой группы пациентов [15].

Подробный анализ полученных данных показал, что в 70,9% (n=3548) случаев продолжительность аритмии не превышала 48 часов, в то время как у 1394 (27,9%) пациентов приступ продолжался более 48 часов, в 1,2% (n=61) длительность ФП не установлена. Столь позднее обращение пациентов за медицинской помощью ухудшает прогноз заболевания и чревато развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Значимыми факторами, влияющими на риск развития ишемических событий у пациентов с ФП, является наличие у них других заболеваний. Проведенный нами анализ показал, что среди анкетированных пациентов с ФП, чаще всего наблюдаются гипертоническая болезнь — у 4276 (85,5%) и ИБС — у 1340 (26,8%) соответственно. Эти заболевания сами по себе являются весьма серьезными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (мозговой инсульт и системные эмболии), а в сочетании с ФП такой риск значительно увеличивается [16].

Согласно данным анкетирования, 577 (11,5%) пациентов перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Среди другой патологии у пациентов с ФП отмечалась хроническая сердечная недостаточность — 690 (13,8%) случаев, сахарный диабет — 641 (12,8%) и ХОБЛ/бронхиальная астма — 290 (5,8%) случаев.

Таким образом, для пациентов с фибрилляцией предсердий характерна коморбидность, что существенно усугубляет течение патологического процесса.

Пациенты с ФП с учетом высокого риска сердечно-сосудистых осложнений нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении. Регулярное наблюдение терапевтом проводится у 958 (57,7%) мужчин и у 2184 (65,3%) женщин. Аналогичное наблюдение кардиологом проводится у 827 (49,8%) мужчин и у 1704 (50,9%) женщин. Одновременно у терапевта и кардиолога наблюдались 2253 пациента (45,0%).

Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ФП, выделяют 3 стратегических направления: постоянная антикоагулянтная терапия, контроль ЧСС с удержанием оптимальной частоты и дополнительная терапия сопутствующих заболеваний.

В нашем исследовании средний балл у пациентов по шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure — хроническая сердечная недостаточность, 1 балл;

Hypertension — гипертоническая болезнь, 1 балл; Age — возраст старше 75 лет, 2 балла; Diabetes mellitus — сахарный диабет, 1 балл; Stroke — инсульт/ТИА/системный эмболизм в анамнезе, 2 балла; Vascular disease — поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты), 1 балл; Age — возраст 65–74 лет, 1 балл; Sex category — пол (женский), 1 балл) составил 3,56±1,71. Средний балл по шкале оценки риска ишемического инсульта у больных с неревматической фибрилляцией/трепетанием предсердий CHADS₂ (Congestive heart failure — хроническая сердечная недостаточность, Hypertension — гипертоническая болезнь, Age — возраст >75 лет, Diabetes mellitus — сахарный диабет, Stroke — ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе) составил 1,85±1,13.

Число пациентов с суммой баллов 2 и более по обеим шкалам (то есть тех пациентов, которым необходима непрерывная антикоагулянтная терапия) составило соответственно 4385 (87,7%) и 2967 (59,3%) из всех 5003 пациентов.

Однако, по данным нашего исследования, непрямой антикоагулянтный препарат варфарин под контролем уровня МНО принимали всего лишь 568 (11,3%) пациентов и 928 (18,5%) пациентов принимали новые пероральные антикоагулянты препараты (ривароксабан, дабигатрана этексилат, апиксабан). Из пациентов с суммой два балла и более по шкалам CHA₂DS₂-VASc и CHADS₂ непрямыми и прямыми антикоагулянтами принимаются сходным в процентном отношении числом больных — соответственно 11,5–11,8% и 19,4–19,7%.

Регулярно принимают антиаритмические препараты 34,1% (n=1705) пациентов. Оперативное вмешательство по поводу ФП (абляция) выполнена в 4,7% случаях (n=236).

Анализ полученных материалов анкетирования выявил достаточно высокий уровень самоконтроля пациентов с ФП за артериальным давлением (78,8%) и частотой сердечных сокращений (74,1%).

Рациональная тактика лечебно-профилактических мероприятий при ФП предполагает эффективное лечение и других клинически значимых заболеваний у таких пациентов. При наличии гипертонической болезни у подавляющего большинства пациентов (85,5%), рекомендуемые антигипертензивные препараты для достижения целевого уровня АД принимали: ингибитор АПФ/блокатор рецепторов ангиотензина — 51,3% пациентов, β-адреноблокаторы — 46,7%, антагонисты кальция — 16,5% соответственно.

У больных с пароксизмальной формой ФП, на догоспитальном этапе пароксизм купирован у 962 пациентов (30,3%), в том числе на первичном вызове у 778 (24,5%) пациентов.

Анализ проведения электроимпульсной терапии в исследуемой группе не проводился.

Согласно данным настоящего анкетирования, после оказания медицинской помощи пациентам с ФП

бригадами СМП 1342 (26,8%) пациента были эвакуированы в профильные медицинские учреждения. Основные показания для медицинской эвакуации пациентов с фибрилляцией предсердий: впервые возникший пароксизм ФП; некупированный пароксизм ФП длительностью менее 48 часов; пароксизмальная форма ФП длительностью более 48 часов; постоянная форма ФП, осложненная ангинозным приступом или острой сердечной недостаточностью; отсутствие эффекта от проведенной терапии.

Из 5003 пациентов, участвующих в анкетировании, в 2015 г. первично обращались в службу скорой медицинской помощи по поводу ФП — 1773 (35,4%) пациента, в течение года 2124 (42,5%) пациента до 5 раз, от 6 до 10 раз — 730 (14,6%), более 10 раз — 376 (7,5%) пациентов, а в 2016г. соответственно первично — 670 (13,4%), до 5 раз 3641 (72,8%), от 6 до 10 раз 488 (9,8%) и более 10 раз 204 (4,1%) пациента.

Выводы

1. Оказание скорой медицинской помощи имеет большое значение для пациентов с фибрилляцией предсердий, особенно в случаях с впервые выявленной ФП (11,8%).
2. Гендерный анализ выявил четкую тенденцию преобладания среди пациентов с ФП в трудоспособном возрасте мужчин — 9,8% (женщин — 5,4%), а в старшем возрасте — женщин 61,4% (мужчин — 23,9%).
3. Среди анкетлируемых пациентов пароксизмальная форма фибрилляции предсердий диагностировалась в 70,1% случаев.
4. За медицинской помощью позднее 48 часов от начала приступа фибрилляции предсердий обратилось 28% пациентов.
5. По результатам анкетирования, активное наблюдение в поликлинике получали у терапевта — 62,8% пациентов с ФП, а у кардиолога — 50,5%, одновременно у терапевта и кардиолога — 45,0%.
6. Постоянная антикоагулянтная терапия проводится у 29,8% пациентов с ФП.
7. Клинико-статистический анализ должен проводиться регулярно с целью оценки эффективности и качества оказания медицинской помощи пациентам с ФП на этапе СМП.

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. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2014 году. Статистический справочник. М.: Минздрав России. 2014; 186 с.

Medical and demographic indices of the Russian Federation in 2014. Statistical Handbook. M, 2014; 186 p. [In Russian].

2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013; 4: 1-100.
Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RSC, RSSA, ACVS. Russian journal of cardiology. 2013; 4: 1-100 [In Russian].
3. P. Kirchhof, S. Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016.
4. Aksnes T.A., Kjeldsen S.A. A link between hypertension and atrial fibrillation: methods of treatment and prevention. Curr Vasc Pharmac. 2010; 6: 769-774.
5. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? J. Cardiovascular Dis 2010; 10-11.
6. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006; 27: 949-953.
7. Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D., Horn M., Weimar C., Kohrmann M., Wachter R., Rosin L., Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72 hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. Stroke. 2013; 44: 3357-3364.
8. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NET work on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace. 2009; 11: 423-434.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007; 146: 857-867.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med. 2009; 361: 1139-1151.
11. ROCKET AF Study investigators6 rivaroxaban– once daily, oral, direct factor xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation6 rationale and design of the ROCKET AF study. Amer Heart J. 2010;159: 340-347.
12. Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M., et al. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Amer Heart J. 2010; 159: 331-339.
13. Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K. et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. J Amer Coll Card. 2001; 37: 371-378.
14. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NET work (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2007; 28: 2803–2817.
15. Colilla S., Grow A., Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. Amer J Cardiol. 2013; 112: 1142-1147.
16. Mc Murrau J., Adamopoulos S., Anker S. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012; 33: 1787- 1847.

Ⓐ

Статья получена/Article received 04.07.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
10.09.2018 г.

Т.В. Трешкур*, А.А. Татаринова, Е.А. Рыньгач

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

ПОИСК ПРИЧИН ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ — ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

T.V. Treshkur*, A.A. Tatarinova, E.A. Ryngach

Federal North-West Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg

SEARCH OF THE STRESS INDUCED VENTRICULAR TACHICARDIA REASONS — THE METABOLIC THERAPY OPPORTUNITIES

Резюме

Представляется клинический случай 56-летнего мужчины, у которого появление на высоте нагрузочной пробы желудочковой тахикардии без клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда было единственным критерием прекращения нагрузки. Целью данной работы было показать на конкретном примере все сложности выяснения генеза желудочковой аритмии, индуцированной физической нагрузкой. В литературе представлена достаточно скудная информация о дифференцировании характера нагрузочных аритмий. Известно лишь, что в случае, если у больного появилась и прогрессирует желудочковая аритмия, пробу с физической нагрузкой принято считать сомнительной. В то же время несомненно, что индуцированные физической нагрузкой желудочковые аритмии, особенно желудочковые тахикардии, являются самыми прогностически неблагоприятными. Поэтому для диагностики были использованы методы исследования, способные пролить свет на основное заболевание, на фоне которого проявилась желудочковая тахикардия. Результаты парной фармакологической пробы с нитроглицерином послужили указанием на ишемическое происхождение желудочковой тахикардии. Несмотря на удовлетворительные данные коронароангиографии, с помощью позитронной эмиссионной томографии мы получили сведения о нарушениях микроциркуляции коронарного русла, после чего было принято решение о метаболической терапии препаратом Мексикор. Доказательством правильности выбора лекарственного средства послужили положительные результаты антиаритмической эффективности Мексикора, подтвержденные контрольными исследованиями — нагрузочной пробой и позитронной эмиссионной томографией на фоне лечения. В работе делается вывод, что выбор метода лечения, индуцированной физической нагрузкой желудочковой аритмии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, должен быть индивидуальным и патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии, желудочковая тахикардия, холтеровское мониторирование, пробы с физической нагрузкой

Для цитирования: Трешкур Т.В., Татаринова А.А., Рыньгач Е.А. ПОИСК ПРИЧИН ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ — ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(5): 394-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-394-402

Abstract

A clinical case of a 56-year-old man is presented in which only ventricular tachycardia without clinical and ECG criteria of myocardial ischemia is recorded on the exercise test. The ventricular tachycardia was the only reason for stopping the test. This clinical case demonstrates all the difficulties in determining the genesis of ventricular arrhythmias induced by exercise. The purpose of the work was to show all the difficulties in determining the genesis of exercise-induced ventricular arrhythmia. The literature references related to the exercise-induced ventricular arrhythmia differentiation is rather poor. It is only known that if a patient develops and progresses ventricular arrhythmia, a treadmill test is considered questionable. Exercise-induced ventricular arrhythmias especially ventricular tachycardia, are the most dangerous. Therefore, additional diagnostic methods were used to reveal the main disease as the background of ventricular tachycardia. Results of pharmacological test with nitroglycerine were the indication

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

of the ischemic origin of ventricular tachycardia. Coronary angiography did not reveal coronary artery stenoses. Positron emission tomography revealed coronary microcirculation disturbance after which a decision about metabolic therapy with Mexicor was made. The correct choice of the drug (Mexisor) was confirmed by the results of control studies — improvement of metabolism and antiarrhythmic effect. The article concludes that the choice of the treatment exercise-induced ventricular arrhythmia in patients with stable coronary artery disease should be individual and pathogenetic.

Key words: *stable coronary artery disease, ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, Holter monitoring, exercise test*

For citation: Treshkur T.V., Tatarinova A.A., Ryngach E.A. SEARCH OF THE STRESS INDUCED VENTRICULAR TACHICARDIA REASONS — THE METABOLIC THERAPY OPPORTUNITIES. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 394-402. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-394-402

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-394-402

Ng — нитроглицерин, NO — оксид азота, AA — антиаритмический, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВЭМ — велоэргометрия, ЖА — желудочковая аритмия, ЖК — жирные кислоты, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РФП — радиофармпрепарат, СА — синоатриальная блокада, СЖК — свободные жирные кислоты, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда

Уже со второй половины XX века началась эра изучения стратификации риска и влияния совокупности факторов на определенный клинический исход. В начале XXI века появились научные работы, в которых учитывались не только клинические формы ишемической болезни сердца (ИБС), но и иные состояния, ухудшающие прогноз. Среди них значатся: постинфарктный кардиосклероз, сниженная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) с нарушением гемодинамики, эпизод сердечного ареста или документированный эпизод внезапной сердечной смерти (ВСС) в анамнезе [1]. Однако несмотря на то, что опубликованы результаты исследований, доказывающие у пациентов с ИБС причинно-следственную связь желудочковых аритмий (ЖА) с ишемией миокарда (ишемия может вызывать электрическую нестабильность миокарда (ЭНМ) и выступать как триггер аритмии) — до сих не сделаны необходимые акценты на обстоятельствах, на фоне которых развиваются аритмические события [2-4].

Опираясь на наш клинический опыт и рекомендации ESC мы позволили себе предложить в 2017 г. алгоритм по ведению пациентов со стабильной ИБС с сохранной/умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($\geq 40\%$ по Симпсон) и ЖА с учетом их характера [5]. Согласно этому алгоритму уже на основании жалоб на типичные ангинозные боли и/или эквиваленты стенокардии с определением уровня предстесовой вероятности врач может предположить у пациента ИБС и определить спектр необходимых исследований [6]. При подозрении на нарушения ритма обследование всегда начинают с регистрации ЭКГ, холтеровского мониторирования (ХМ) — I класс показаний [1, 6, 7]. Однако, как показывает опыт, не всегда больные ИБС субъективно ощущают аритмию, особенно, если она возникает во время физической нагрузки (ФН). Поэтому в нашем алгоритме на следующем после ХМ этапе пациенту с ЖА мы рекомендуем

проводить пробу с ФН с целью выявления транзиторной ишемии миокарда, оценки толерантности к ФН, определения функционального класса стенокардии. Рекомендованы, как ЭКГ-нагрузочные тесты — велоэргометрия (ВЭМ), тредмил тест, так и визуализирующие стресс-методики — стресс-ЭхоКГ, перфузионная сцинтиграфия миокарда, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная томография. Визуализирующие методики, учитывая их более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с ЭКГ, предпочтительнее в диагностике миокардиальной ишемии. Однако у пациентов с ЖА и ИБС для проб с ФН есть дополнительные задачи — анализ «поведения» ЖА во время нагрузки (класс рекомендаций IV) и оценка временной связи её с клиническими и/или ЭКГ признаками ишемии [1, 6, 7]. Заметим, что при оценке результатов ХМ и нагрузочных проб, очень важна такая характеристика как воспроизводимость аритмических событий, которая должна отражаться во врачебном заключении наряду с другими показателями (количество и комплексность ЖА, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), время появления значимой депрессии ST и/или ангинозных болей, толерантность к ФН и т. д.). Более того, в своих работах мы показали, что отношение врача к ЖА у больного стабильной ИБС во многом зависит от итогов нагрузочных проб [5, 8, 9]. Оценка «поведения» ЖА во время ФН очень важна, так как результаты его могут быть различны даже при положительной нагрузочной пробе. Напомним, что положительная проба с ФН оценивается по клиническим и ЭКГ данным, т.е. при возникновении ангинозного приступа, подтвержденного горизонтальной/косонисходящей депрессией сегмента ST ≥ 1 мм не менее чем в 2-х отведениях ЭКГ, или косовосходящей депрессией ST ≥ 2 мм.

Так, при положительной пробе с ФН у больного с ИБС «поведение» ЖА во время ФН может не про-

являть какой-либо связи с признаками ишемии миокарда* (**вариант А**):

- 1) при наличии желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) в покое во время ФН они могут значительно уменьшаться по количеству/комплексности.
- 2) полностью исчезать на высоте ФН.
- 3) оставаться без изменений в течение всего теста.

Появление и/или нарастание ЖА на фоне **положительной нагрузочной пробы (вариант Б)** позволяет расценить её как ишемическую, особенно, если она возникает и/или прогрессирует одновременно с ангинозной болью и/или со значимой депрессией сегмента ST [2]. Под прогрессированием ЖА во время ФН понимают увеличение количества ЖЭК и/или комплексности. Увеличением комплексности считается появление парных (если были только одиночные) и увеличение количества ЖЭК в эпизодах ЖТ [2, 10]. Во время ХМ также можно заподозрить ишемический характер аритмии, дополнительно оценивая распределение её за сутки (например, дневное), связь ЖА с ФН, эпизодами ишемии/депрессией сегмента ST [11].

Есть еще один тип «поведения» ЖА во время ФН (**вариант В**), однозначная трактовка которого весьма не проста. Появление и/или прогрессирование ЖА на высоте нагрузки и до 3-й мин восстановительного периода без клинических и/или ЭКГ признаков миокардиальной ишемии принято считать аритмическим вариантом сомнительной пробы с ФН [12]. Действительно, достаточно сложно разобраться в происхождении ЖТ, когда она является единственным критерием прекращения пробы. В таких случаях очень важно установить или исключить ишемический генез ЖА, так как она может быть первым и единственным проявлением ишемии миокарда, а в некоторых случаях, даже задолго до появления других симптомов ИБС [2, 10, 13]. Для объяснения такого сомнительного результата пробы с ФН в 2004 г. нами был запатентован «Способ дифференциальной диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС» [14]. Суть способа заключается в том, что при повторной воспроизводимой нагрузочной пробе на фоне принятого сублингвально 0,5 мг нитроглицерина (Ng) в случае значимого уменьшения ЖЭК (одиночных — на 75%, парных — на 90% и пароксизмов ЖТ — на 100%) наряду с повышением толерантности к ФН, фармакологическую пробу признают положительной, а ЖА — ишемическими [14]. Помимо парной фармакологической нагрузочной пробы с Ng при

сомнительных ее результатах рекомендовано проведение визуализирующего стресс-теста.

На клиническом примере мы хотим продемонстрировать сложность дифференцирования характера ЖТ, индуцированной ФН.

В 2004-м году к нам обратился пациент 56 лет с жалобами на периодически возникающие эпизоды сердцебиения, сопровождавшиеся одышкой, которые он связывал с ФН. Ранее считал себя относительно здоровым, катался на горных лыжах, регулярно плавал в бассейне до 1 000 м. Из сопутствующих заболеваний упоминал о периодическом повышении АД на протяжении более 20 лет с максимальными цифрами 160/90 мм рт. ст. (постоянной антигипертензивной терапии не получал). На снятой ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 62 в 1 мин, слабо (-) Т в отведениях с V1 по V4; слабо (+) Т в отведениях V5, V6. Изменения реполяризации без значимой динамики в сравнении с ЭКГ прежних лет. По данным ЭхоКГ: начальные признаки гипертрофии ЛЖ, признаки фиброза межжелудочковой перегородки, зон локальной сократимости не выявлено, глобальная сократительная способность сохранена (ФВ ЛЖ=60% по Симпсон). В лабораторных анализах крови — дислипидемия. По результатам ХМ: одиночные ЖЭК (с признаками парасистолии) 2-х типов, с преобладанием одного типа — 16 453 в сут.; парные моно- и полиморфные парасистолы — 172 в сут.; эпизоды неустойчивой ЖТ с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) до 130 в 1 мин — 295 в сут. (из них 17 — более 3-х комплексов QRS) (рис. 1 А, Б).

Итак, ЖА носила дневной характер, а в день ХМ отмечена значимая для пациента физическая активность. Эпизоды неустойчивой ЖТ регистрировались только на фоне ФН (рис. 1, А). Неустойчивая ЖТ наибольшей комплексности по времени совпадала с интенсивной ходьбой (рис. 1, Б). Изменений сегмента ST на ЭКГ не зафиксировано.

Исходно (в покое) при ЧСС 60 в 1 мин без нарушений ритма (рис.2А). Во время ВЭМ при ЧСС 100 в 1 мин возникла воспроизводимая неустойчивая ЖТ, которая послужила единственным критерием прекращения пробы (рис.2Б). Субъективно — жалобы на небольшую одышку (частота дыхательных движений 23 в 1 мин). При этом типичного ангинозного синдрома и ишемических изменений на ЭКГ не было, АД 170/80 мм рт. ст. Проба расценена как сомнительная. Следующая ВЭМ (рис.2В) была выполнена на фоне приема 500 мкг (1 тб) Ng. С учетом повышения толерантности к ФН, достижения

* Такое «поведение» ЖА, не имеющей никакой связи с ишемией миокарда позволяет считать, что она не носит ишемический характер. Среди основных причин неишемической ЖА у больных стабильной ИБС называют дисфункцию автономной нервной системы и расстройства психологического статуса. К тому же, ЖА может иметь место задолго до развития у пациентов ИБС и быть связанными с другими состояниями и заболеваниями, например с артериальной гипертензией, дисфункцией щитовидной железы.

субмаксимальной ЧСС (136 в 1 мин) и отсутствия ЖА фармакологическая проба трактовалась как положительная. Складывалось впечатление об ишемическом характере ЖТ.

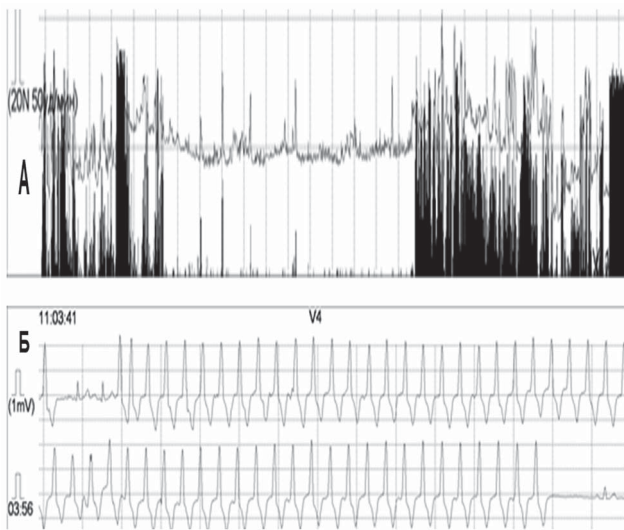


Рисунок 1. А – суточный тренд распределения ЖА. Б – фрагмент ХМ во время ФН – эпизод неустойчивой ЖТ. Объяснение в тексте

Figure 1. A – The distribution of ventricular arrhythmias (VA) per day. Fragment of Holter monitoring (HM) during exercise test – unstable ventricular tachycardia. Explanation in the text.



Рисунок 2 (А, Б, В). Фрагменты ВЭМ (2, А – в покое; 2, Б – на высоте ВЭМ неустойчивая ЖТ (критерий прекращения пробы); 2, В – на высоте повторной ВЭМ на фоне принятого Ng). Отведения по Небу: Dorsalis и Anterior. Скорость записи 25 мм/сек. Объяснение в тексте

Figure 2 (A, B, C). Fragment of the exercise test (ET) (2, A – in pretest, 2, B – unstable ventricular tachycardia at the peak of the test (stop test criterion); 2, C – at the peak of repeated ET after taking nitroglycerine). ECG leads: Dorsalis and Anterior. Recording speed 25 mm / sec. Explanation in the text.

Учитывая ЖТ, индуцированную ФН, положительную фармакологическую пробу с Ng, а также факторы риска (мужской пол, возраст (56 лет), дислипидемия), обследование пациента было продолжено. Стресс-ЭхоКГ не выявила признаков транзиторной ишемии миокарда, а коронароангиография (КАГ) — гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА). Все же нагрузочный характер ЖА вызывал опасения, так как известно, что ЖТ, возникающая на фоне симпатикотонии, повышает риск развития ВСС [2, 14, 15]. В качестве препаратов первой линии при индуцированных нагрузкой аритмиях показана терапия β -адреноблокаторами. Принимая во внимание активный образ жизни пациента, было решено назначить ему β -адреноблокатор. Для прогнозирования эффективности β -адреноблокаторов выполнялась фармакологическая парная нагрузочная проба с анаприлином (60 мг), которая была положительной. Однако на фоне постоянного приема 5 мг бетаксолола при хорошем антиаритмическом (АА) эффекте появилась выраженная брадикардия (40 в 1 мин) и преходящая синоаурикулярная блокада II степени II типа с паузами до 4 с (сопровождались пресинкопэ). Выявленное побочное действие заставило отменить бетаксолол и подтолкнуло к дальнейшему поиску истинного генеза нагрузочной ЖА и возможностей ее лечения.

Отсутствие на КАГ гемодинамически значимых стенозов КА не исключало ишемический характер аритмии и для визуализации возможного ишемического субстрата, индуцированной нагрузкой ЖТ, и для оценки перфузии миокарда была выполнена ПЭТ с ВЭМ, которая выявила транзиторные локальные нарушения в бассейне передней межжелудочковой ветви левой КА. На высоте ФН во время ПЭТ была зарегистрирована ЖТ с комплексами той же формы, что и при других пробах с нагрузкой. При исследовании метаболизма жирных кислот (ЖК) в миокарде с ^{14}C -бутиратом натрия отмечалось снижение экстракции ЖК преимущественно в передней стенке ЛЖ. Скорость выведения радиофармпрепарата (РФП) составляла более 40% во всех отделах ЛЖ (рис. 4). Таким образом, результаты ПЭТ в совокупности с данными фармакологической пробы с Ng подтвердили ишемический характер индуцированной нагрузкой ЖТ. Предполагаемым аритмогенным субстратом могла служить ишемия миокарда и развивающиеся на её фоне нарушения метаболизма, описать которые можно, сделав небольшой экскурс в особенности биохимических процессов в кардиомиоцитах [2]. В условиях гипоксии кардиомиоцитов кислород распределяется между окислением свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы, при этом продуктивность обоих энергетических путей снижается. При ишемии расщепление глюкозы осуществляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, в результате которого образуется пируват. В свою очередь, при нехватке кислорода пируват

превращается в лактат, так как не может пройти все этапы окислительного декарбоксилирования в митохондриях. Лактат, накапливаясь в цитозоле, приводит к ацидозу внутриклеточной среды, перегрузке клеток натрием, кальцием и нарушает способность кардиомиоцитов к расслаблению и сокращению. Кроме того, избыток ионов кальция в цитозоле клетки активирует фосфолипазы, приводя к повреждению мембран кардиомиоцитов. В условиях недостатка кислорода основная часть аэробного синтеза АТФ приходится на бета-окисление СЖК. Такой путь образования АТФ в условиях ишемии метаболически невыгоден, так как требует больших затрат кислорода. В связи с этим гипоксия приводит к образованию избытка СЖК и ацетил-КоА, которые ингибируют пируват-дегидрогеназный комплекс, и ведет к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, а также к активации свободнорадикального окисления. Накопление продуктов свободнорадикального окисления в цитоплазме клеток также оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцитов и нарушает их функции [16, 17]. Таким образом, при гипоксии активируются процессы, лежащие в основе развития дисфункции сердечной мышцы: локальное воспаление и перекисадия, клеточный ацидоз, уменьшение синтеза АТФ, нарушение ионного равновесия. Все это в свою очередь обуславливает развитие ЭНМ и формирование очагов аритмогенеза.

В ряде экспериментальных и клинических работ было продемонстрировано, что при доказанном ишемическом характере ЖА терапия стабильной ИБС может быть дополнена метаболическими препаратами, как направление «субстратного» лечения [18–20]. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на непосредственное улучшение коронарного кровообращения, в основе принципа действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность. Гипотеза о том, что защита ишемизированной ткани от последствий окислительного стресса и восстановление энергетического баланса кардиомиоцитов, образующих очаг аритмогенеза, может привести к нормализации его электрофизиологических функций, послужила основой для назначения пациенту препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат

(Мексикор — в среднесуточной дозировке (300 мг). Входящий в его состав эмоксипин проявляет мощное антиоксидантное и цитопротекторное действие в отношении клеток миокарда. Сукцинат, в свою очередь, придает препарату выраженную антигипоксическую активность. Добавим, что препятствуя дегенерации NO (благодаря эмоксипину), мексикор обладает и вазодилатирующим эффектом [21].

В процессе лечения уже через 2 месяца приема цитопротектора при ХМ отмечалось значимое уменьшение количества и комплексности ЖЭК, а именно, снижение числа одиночных полиморфных желудочковых парасистол на 91% (с 16 453 до 1 528 в сут.); парных полиморфных — на 90% (с 172 до 17 в сут.); ЖТ не зарегистрированы (рис. 3). Оптимальный АА эффект также подтверждался результатами контрольной воспроизводимой ВЭМ в виде отсутствия ЖА высокой комплексности при достижении субмаксимальной ЧСС (123 в 1 мин).

При повторной оценке метаболизма ЖК на фоне терапии Мексикором отмечалось отсутствие индуцированной нагрузкой ЖТ и более равномерное распределение РФП, увеличение скорости выведения РФП из всех отделов ЛЖ (рис. 4 и табл. 1).

На фоне продолжающегося лечения Мексикором самочувствие больного стабилизировалось, исчезла одышка, ощущение сердцебиений. Пациенту были даны рекомендации по антигипертензивной терапии и длительному приему Мексикора 300 мг/сут. Он вернулся к обычному активному образу жизни.

Через 7 лет пациент обратился с жалобами на появление типичных ангинозных болей при ходьбе на 200 метров или подъеме в гору. Клиническая ситуация была расценена как нестабильная стенокардия. Пациент был экстренно госпитализирован.

При ХМ зарегистрированы очень частые одиночные ЖЭК, преимущественно одной морфологии — 17 308/сут.; парные мономорфные ЖЭК — 1 411/сут.; эпизоды неустойчивой ЖТ — 73/сут. максимально до 9 QRS с ЧСЖ до 207 в 1 мин. Морфология ЖЭК была идентична той, что наблюдалась во время ХМ при первом обращении пациента. Повторная КАГ (через 7 лет после первой) выявила гемодинамически значимые стенозы передней межжелудочковой

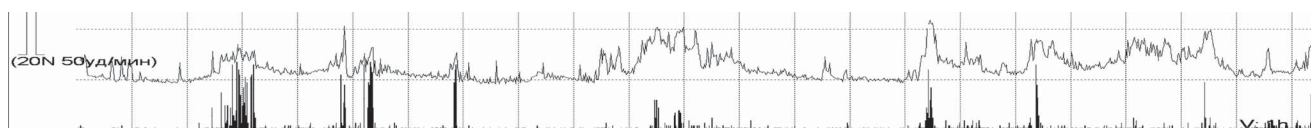


Рисунок 3. Суточный тренд распределения ЖА при ХМ пациента на фоне приема Мексикора.
Объяснение в тексте

Figure 3. The distribution of VA in a patient taking Mexicor per day during HM. Explanation in the text

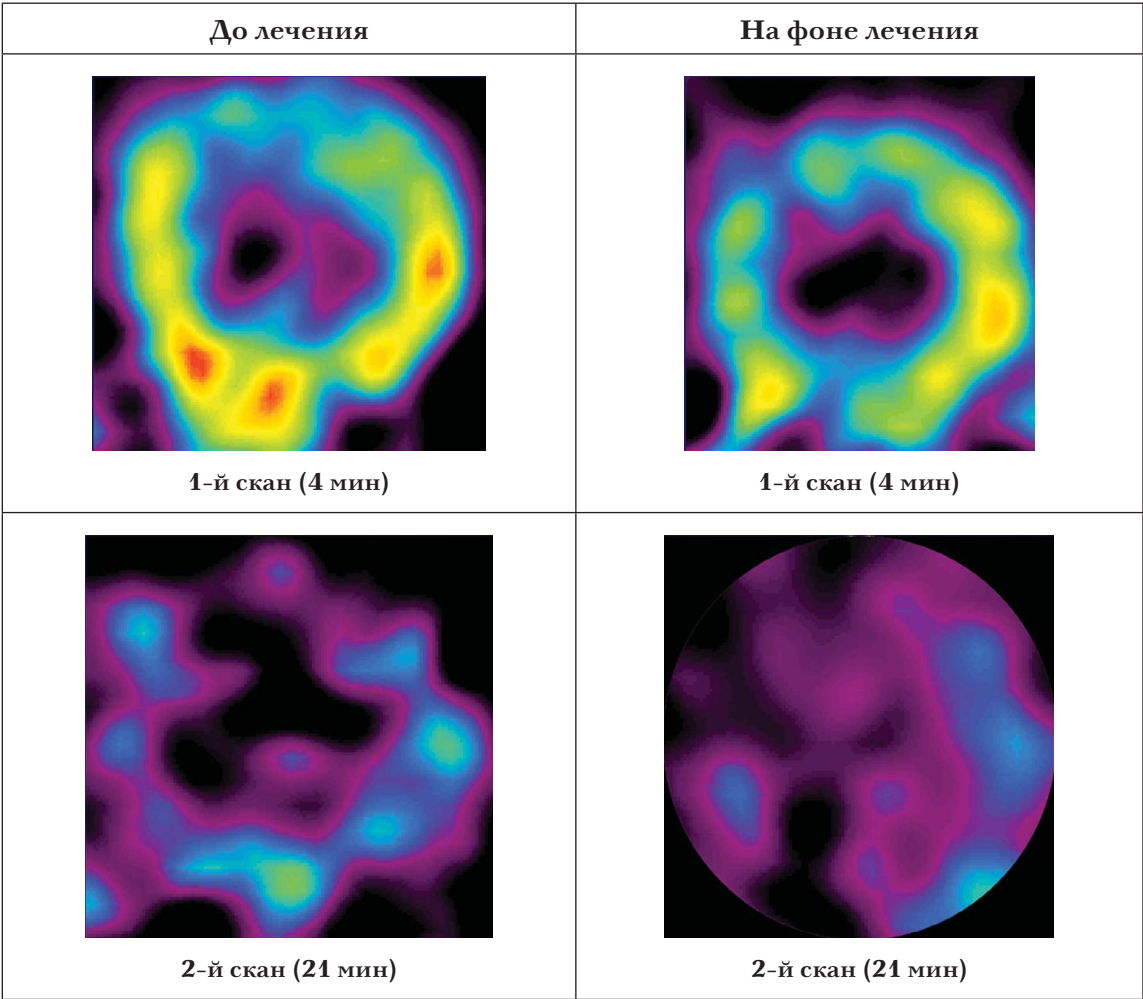


Рисунок 4. Оценка метаболизма ЖК методом ПЭТ с ¹⁴С-бутиратом натрия. Объяснение в тексте
Figure 4. Estimation of fatty acid metabolism by positron emission tomography with ¹⁴C-butyrate Na. Explanation in the text

Таблица 1. Исследование метаболизма ЖК в миокарде методом ПЭТ с ¹⁴С-бутиратом натрия. Скорость выведения РФИ до и на фоне лечения Мексикором (объяснение в тексте).

Table 1. Estimation of fatty acid metabolism by positron emission tomography with ¹⁴C-butyrate Na. Excretion of the radiopharmaceutical isotope before and during the Mexicor treatment (explanation in the text).

Сегменты ЛЖ/ Left ventricular segments	До лечения Мексикором/ Before Mexicor treatment (%)	На фоне лечения Мексикором/ During Mexicor treatment (%)
Верхушечные сегменты/ Apical segments		
Передняя стенка/Apical anterior	59	82
Боковая стенка/Apical lateral	54	80
Нижняя стенка/Apical inferior	56	70
МЖП/Apical septal	57	76
Средние сегменты/ Mid – cavity segments		
Передняя стенка/ Mid anterior	62	76
Боковая стенка/ Mid lateral	58	71
Нижняя стенка/ Mid inferior	60	80
МЖП/ Mid septal	65	64
Базальные сегменты/ Basal segments		
Передняя стенка/ Basal anterior	60	70
Боковая стенка/ Basal lateral	57	71
Нижняя стенка/ Basal inferior	56	65
МЖП/ Basal septal	61	78

ветви левой КА: 70-75% в средней трети, локальный стеноз на границе средней и дистальной трети до 70%, стеноз устья диагональной ветви до 65%. Выполнена ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой артерии (2 стента) с достижением оптимального ангиографического результата. Был возобновлен прием Мексикора (300 мг/сут.). В течение 4 лет после реваскуляризации миокарда ангинозные боли не рецидивировали. Контрольные ХМ и нагрузочные тесты в динамике демонстрировали хороший АА эффект.

Обсуждение

Суммируя литературные данные, основанные на результатах многоцентровых исследований, и собственный опыт, необходимо признать, что в проблеме ЖА у пациентов с ИБС, выборе АА терапии остаётся много нерешенных вопросов. В тех случаях, когда очаг аритмии совпадает с зоной ишемии, успешная реваскуляризация миокарда оказывает полный АА эффект, способствует повышению выживаемости больных и снижению ВСС в течение длительного периода наблюдения [1, 22]. И по нашим данным ишемическая ЖА, особенно ЖТ, представляет собой аритмию с самым неблагоприятным прогнозом, а АА эффект реваскуляризации миокарда составляет от 84% в раннем послеоперационном периоде до 65% через 12 месяцев [2, 9].

Оценить поведение ЖА, подтвердить её ишемическое происхождение можно с помощью ХМ, пробы с ФН, парных фармакологических нагрузочных тестов с Ng [1, 2, 5, 12]. Эти, казалось бы, рутинные и вполне доступные исследования во многом помогают пролить свет на генез ЖА и выбрать верную тактику ведения больных ИБС с сопутствующей аритмией. Особенно они бывают полезны в тех сомнительных случаях, когда единственным критерием прекращения нагрузочной пробы является индуцированная нагрузкой ЖА/ЖТ. Если допустить ошибку в интерпретации такой пробы, то она может иметь очень серьезные последствия — ВСС.

Именно такой клинический случай был представлен вниманию читателей. Сложность его была связана как с анализом индуцированной ФН аритмии, так и с выбором последующей лечебной тактики. Трудности трактовки генеза такой ЖТ были в том, что она не сопровождалась ни клиническими, ни электрографическими признаками ишемии миокарда и не объяснялась результатами КАГ. Однако мы никогда не можем быть убеждены в «доброкачественном» характере индуцированной нагрузкой ЖТ. В литературе неоднократно описаны случаи выявления сначала ЖА, и лишь спустя достаточно продолжительное время были диагностированы серьезные заболевания сердца [23, 24].

В данном конкретном случае нельзя было пренебрегать тем, что индуцированная ФН воспроизводимая ЖТ купируется Ng, и это заставляло нас искать доказательства ишемической природы аритмии. Как известно, симпатозависимый характер ЖТ часто связан с ишемией миокарда в связи с особенностями иннервации миокарда — ишемические изменения в передней стенке ЛЖ приводят к повышению активности симпатических афферентных нервов [25]. Предположение об ишемическом характере ЖА, основанное на положительной фармакологической пробе с Ng, объяснимо тем, что механизм действия Ng связан с высвобождением активного вещества оксида азота (NO) в гладкой мускулатуре сосудов. Впоследствии было установлено, что в нормальных физиологических условиях NO служит не только мощным вазодилататором, но и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая, таким образом, сосудистую стенку от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза и атеротромбоза [26]. Кроме того, опираясь на данные литературы, исчезновение стрессиндуцированной гипоперфузии миокарда на фоне приема Ng при интактных КА свидетельствует в пользу сосудодвигательной дисфункции КА как причины нарушения микроциркуляции (динамическая обструкция) [27-28].

Продолжая обследование пациента, удалось ближе подойти к выяснению характера ЖТ. Известно, что метод ПЭТ с ¹⁴С-бутиратом натрия с высокой точностью определяет участки ишемии миокарда (до появления признаков ишемии на ЭКГ и ЭхоКГ) [29]. Результаты ПЭТ у нашего пациента были свидетельством ишемического генеза ЖТ и могли быть обусловлены сосудодвигательной дисфункцией КА, создающей условия для ишемии при ФН, и, как следствие — приводящей и к локальному нарушению метаболизма в миокарде, и развитию электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), проявляющейся индуцированной нагрузкой ЖТ.

Не только трудности диагностики заставляли нас продолжать обследование в поиске истинной причины ЖА. Ситуация с лечением осложнялась тем, что необходимые в случаях нагрузочной ЖТ β-адреноблокаторы оказались противопоказаны из-за возникшей симптомной синоатриальной (СА) блокады. Нужно было искать пути как к лечению больного с ишемической ЖТ, так и к профилактике возможных серьезных осложнений. В тот момент от имплантации ЭКС, которая позволила бы назначить показанные ему β-адреноблокаторы, он категорически отказывался. Нас вдохновила существующая гипотеза, что ишемические ЖА обусловлены каскадом нарушений метаболизма в ишемизированном миокарде. Она заставила нас думать, что восста-

новление метаболизма кардиомиоцитов может привести к «нормализации» электрофизиологических функций очага аритмогенеза. Получив подтверждение о нарушениях микроциркуляции по данным ПЭТ с бутиратом натрия, мы начали лечение нашего пациента Мексикором. Доказательством правильности выбора тактики послужили положительные результаты АА эффективности Мексикора, подтвержденные ХМ, нагрузочной пробой и контрольной ПЭТ на фоне лечения.

На наш взгляд, дальнейший ход клинических событий следовал по следующему сценарию. Сосудодвигательная дисфункция артерий коронарного русла как причина ишемии миокарда на микроциркуляторном уровне с нарушениями метаболизма в кардиомиоцитах были патогенетическими факторами в механизме возникновения ишемической ЖТ при первичном обращении пациента. Со временем развившиеся дисфункция и микроповреждения эндотелия вкупе с дислипидемией привели к постепенному развитию и прогрессированию атеросклероза КА и уже динамической, а органической обструкции КА. Подтверждением тому послужили совпадение обнаруженной на ПЭТ зоны ишемии и в дальнейшем зон стенозов КА.

Заключение

Итак, принимая во внимание этиологические и триггерные факторы ЖА, фоновую клиническую ситуацию, мы делаем акцент на важности определения характера аритмии у пациента с ИБС — ишемического и, не обусловленного ишемией миокарда. Отнюдь не всегда аритмия у больного ИБС связана с самим заболеванием, как не всегда она является жизнеугрожающей и заставляющей принимать экстренные меры. Такие характеристики ишемической ЖА как воспроизводимость, АА ответ на нитраты, могут составлять важное звено в диагностике, выборе метода лечения и прогнозировании его эффективности. Помимо ишемии есть и другие причины для появления ЖА у больного стабильной ИБС и поиск этиологии аритмии — залог успеха в её устранении. Сочетание у больного ИБС с ишемическими ЖА стандартной антиангинальной терапии с метаболическими препаратами (в частности, Мексикором) не лишено оснований и может быть важным дополнением особенно у тех пациентов, которым реваскуляризация миокарда не показана.

Очевидно, выбор метода лечения ЖА у пациента со стабильной ИБС должен быть индивидуальным и патогенетически обоснованным, ибо насколько разнообразен характер развития аритмий у этих больных, настолько должны отличаться и подходы к их лечению.

Кроме того, данным сообщением (описанием сложного клинического случая) мы хотим привлечь внимание кардиологов и врачей, выполняющих нагрузочные пробы, к индуцированным ФН желудочковым нарушениям ритма, даже если они не сопровождаются клиническими и электрокардиографическими признаками ишемии миокарда. ЖТ у пациентов с факторами риска ИБС, индуцированная ФН, может быть ее дебютом.

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. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
2. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии. 2002; 30: 31–9.
Treshkur T.V. Clinical and electrocardiographic characteristics of ischemic ventricular arrhythmias. Vestnik Aritmologii. 2002; 30: 31–9 [In Russian].
3. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C. et al. Neurohumoral Features of Myocardial Straining Due to Sudden Emotional Stress. N Eng J Med. 2005; 35: 539–48.
4. Lampert R., Jain D., Burg M.M. et al. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators. Circulation. 2000; 101: 158–164.
5. Рыньгач Е.А., Трешкур Т.В., Татаринова А.А. и др. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций. Терапевтический архив. 2017; 89(1): 94–102.
Ryngach E.A., Treshkur T.V., Tatarinova A.A. et al. Algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease and high-grade ventricular arrhythmias. Therapeutic Archive. 2017; 89(1): 94–102. [In Russian].
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34: 2949–3003.
7. Pedersen C.T., Kayemai I.G., Kalman N.J. et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. Heart Rhythm. 2014; 11(10): 166–96.
8. Treshkur T., Panova E., Chmelevsky M. et al. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease. Exp Clin Cardiol. 2014; 20(8): 2388–2394.
9. Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Рыньгач Е.А. и др. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой. Вестник Аритмологии. 2017; 87: 49–54.
Zhabina E.S., Tulintseva T.E., Ryngach E.A. et al. Ventricular arrhythmias induced by exercise. Vestnik Aritmologii. 2017; 87: 49–54 [In Russian].
10. Hanson M.W., Morris E.I., Borges-Neto S. et al. Analysis of cardiac arrhythmias during dobutamine pharmacologic stress testing in

- nuclear cardiology as related to the presence or absence of baseline arrhythmias. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1997; 4(5): 372–378.
11. Макаров Л.М., Колодятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 2(106): 6–71. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O. et al. Russian National recommendations on the use of techniques Holter monitoring in clinical practice. *Journal of Cardiology*. 2014; 2(106): 6–71 [In Russian].
12. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва. МЕДпресс-информ. 2003: 68–69.
13. Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moskva. MEDpress-inform. 2003: 68–69 [In Russian].
14. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Москва 2013. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moskva 2013 [In Russian].
15. Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Демидова М.М. и др. Способ диагностики ишемических желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца (2006). Интернет-ресурс: <http://bd.patent.su/2280000-2280999/pat/servl/servlet4390.html> (Дата обращения: 05 июля 2018). Treshkur T.V., Parmon E.V., Demidova M.M. et al. Method for diagnosing ischemic ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease 2006. Internet resource: <http://bd.patent.su/2280000-2280999/pat/servl/servlet4390.html>. (Date of the application: 05.07.18.) [In Russian].
16. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Возможности метаболической терапии у больных с ишемическими желудочковыми аритмиями. *Вестник Аритмологии*. 2006; 44: 5–11. Shlyakhto E.V., Treshkur T.V., Parmon E.V. et al. Possibilities of metabolic therapy in patients with ischemic ventricular arrhythmias. *Vestnik Aritmologii*. 2006; 44: 5–11. [In Russian].
17. Цапко Л.П., Афанасьев С.А., Максимов И.В. Перспективы метаболической терапии при патологии сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(4): 7–13. Tsapko L.P., Afanasiev S.A., Maksimov I.V. Prospects for metabolic therapy in the heart diseases. *The Siberian medical journal*. 2016; 31(4): 7–13 [In Russian].
18. Цветкова О.А., Грачева Е.И. Роль метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца. *Русский медицинский журнал*. 2013; 4: 225–231. Tsvetkova O.A., Gracheva E.I. The role of metabolic therapy in the treatment of coronary heart disease. *Russian Medical Journal*. 2013; 4: 225–231 [In Russian].
19. Рыньгач Е.А., Татарина А.А., Рыжкова Д.В. и др. Антиаритмические возможности кардиоцитопротекторов в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 9(137): 29–34. Ryngach E.A., Tatarina A.A., Ryzhkova D.V. et al. Antiarrhythmic action of cardiocytoprotectors in treatment of ischemic heart disease with ventricular arrhythmias. *Russ J Cardiol*. 2016; 9(137): 29–34 [In Russian].
20. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2008; 94(10): 1171–1180. Syrensky A.V., Galagudza M.M., Egorova E.I. et al. Influence of changes in the metabolic and antioxidant status of the myocardium on the severity of its ischemic and reperfusion defect. *Russian Journal of Physiology*. 2008; 94 (10): 1171–1180 [In Russian].
21. Михин В.П., Харченко А.В., Николенко Т.А. и др. Изучение эффективности применения препарата Мексикор для лечения нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2008; 4: 74–81. Mikhin V.P., Kharchenko A.V., Nikolenko T.A. et al. A study of the efficacy of Mexicor for the treatment of rhythm disturbances in patients with coronary heart disease *Kursk scientific and practical herald «Man and his health»*. 2008; 4: 74–81 [In Russian].
22. Ягудина Р.И., Овчинникова Л.К., Арина Е.Е. Практические рекомендации по выбору лекарственных средств. Сборник алгоритмов выбора ЛС. Ремедиум. 2010; 384 с. Yagudina R.I., Ovchinnikova L.K., Arina E.E. Practical recommendations on the choice of medicines. *Collection of algorithms for choosing drugs*. Remedium. 2010; 384 p. [In Russian].
23. Windecker St., Kolh Ph., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2014; 35(37): 2541–619.
24. Noda T., Shimizu W., Taguchi A. et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiology*. 2005; 46(7): 1288–1294.
25. Santoro F., Biase L. Di, Hranitzky P. et al. Ventricular fibrillation triggered by PVCs from papillary muscles: clinical features and ablation. *J Cardiovasc Electrophysiology*. 2014; 25(11): 1158–1164.
26. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А. и др. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. *Российский медицинский журнал*. 2000; 2: 54–57. Vakhlyayev V.D., Nedostup A.V., Tsaregorodtsev D.A. et al. The role of humoral factors in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Russian Medical Journal*. 2000; 2: 54–57 [In Russian].
27. Ignarro L.J., Wei Lun. Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *J Card Surg*. 2002; 17(4): 301–6.
28. Klocke J., Baird M.G., Lorell B.H. et al. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging. *Circulation*. 2003; 108: 1404.
29. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W. et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging. *Eur. J. Nucl. Med Mol Imaging*. 2008; 35(4): 851–885.
30. Рыжкова Д.В., Савичева И.Ю., Тютин Л.А. Применение позитронной эмиссионной томографии с новым радиофармпрепаратом ¹¹С-бутиратом натрия для оценки состояния миокарда у пациентов с ИБС. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1999; 5: 18–21. Ryzhkova D.V., Savicheva I.Yu., Tyutin L.A. The use of positron emission tomography with a new radiopharmaceutical ¹¹C-butyrate sodium for evaluation of myocardial state in patients with ischemic heart disease. *Herald of radiology and radiology*. 1999; 5:18–21 [In Russian].



Заряд энергии для каждой клеточки

- Эффективное лечение и профилактика:
 - острого коронарного синдрома;
 - хронической формы ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности;
 - нарушений кровоснабжения головного мозга (ишемического инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, легких и умеренных когнитивных расстройств).
- Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.
- Повышение эффективности гипотензивной терапии.
- Уменьшение токсических эффектов этанола (комплексная терапия абстинентного алкогольного синдрома).
- Повышение адаптации и эмоционального статуса больных.
- Улучшение качества жизни.

