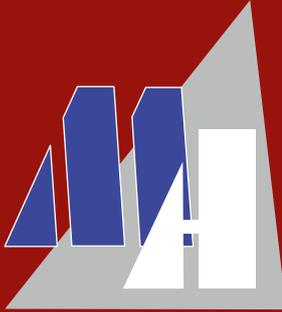


Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский Алфавит

№ 19 / 2020



## Коморбидные состояния (1)

COMORBID  
fortunes

MEDICAL ALPHABET  
Russian Professional Medical Journal

- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Клинические случаи
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

# МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики<sup>1,2</sup>



Снижает частоту приступов стенокардии<sup>3</sup>



Повышает физическую и умственную работоспособность<sup>4</sup>



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

**Регистрационное удостоверение:** ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

**Литература:** 1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindex, 2020



Добро  
пожаловать на  
[mildronat.ru](http://mildronat.ru)

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

## Медицинский алфавит № 19 / 2020

Серии журналов для специалистов № 19 (433)  
Серия «Коморбидные состояния» (1)

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)  
[www.med-alphabet.com](http://www.med-alphabet.com)

**Издатель:** издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»  
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48  
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства  
Т. В. Синицка

**Почтовый адрес:** 129515, г. Москва, а/я 94  
**Адрес редакции:** 129515, г. Москва, ул. Академика  
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала  
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

### Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Амходова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.  
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.  
Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр.  
РАН Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.  
Бутов Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.  
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.  
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.  
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.  
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.  
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.  
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.  
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.  
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.  
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.  
Крихели Нателла Ильинична, д. м. н., проф.  
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.,  
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.  
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Мартынюк Тамара Витальевна, д. м. н., проф.  
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.  
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.  
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.  
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.  
Плавунов Николай Филиппович, д. м. н., проф.  
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.  
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.  
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.  
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.  
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.  
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.  
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.  
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта «Коморбидные состояния»  
И. В. Климова, [klimova.medalfavit@mail.ru](mailto:klimova.medalfavit@mail.ru)

Руководитель отдела продвижения,  
распространения и выставочной деятельности  
Б. Б. Будович, [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto:medalfavit_pr@bk.ru)

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.  
Пер. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.  
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал МА обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 25 октября 2020 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ  
Индекс 36228 («Медицинский алфавит»)

## Содержание

- 6 Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца**  
*К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, Н. А. Терентьева, В. Л. Масенко, И. И. Григорьева, А. Н. Коков, Е. Д. Баздырев, Т. А. Раскина, О. Л. Барбараш*
- 11 Потенциал ницерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример)**  
*О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, Т. М. Остроумова, М. В. Клепикова*
- 19 Метаболическая терапия при коморбидной патологии**  
*А. Л. Верткин, А. С. Сычева, А. В. Носова, Г. Ю. Кнорринг, Г. В. Завьялов*
- 24 Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина**  
*Т. М. Остроумова, О. Д. Остроумова, О. В. Головина*
- 29 Опыт применения в России идаруцизумаба – специфического антагониста дабигатрана**  
*Т. Б. Печерина, М. В. Ларионов, Д. С. Хан, Л. А. Шпагина, Е. В. Пудов, О. Л. Барбараш*
- 39 Механизмы поражения печени при COVID-19**  
*Т. В. Пинчук, Н. В. Орлова, Т. Г. Суранова, Т. И. Бонкало*
- 47 Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом**  
*А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова*
- 56 Лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада**  
*М. И. Куликова, О. Д. Остроумова, А. Г. Комарова*
- 65 Саркоидоз в период пандемии новой инфекции COVID-19**  
*А. А. Визель, И. Ю. Визель, Г. Р. Шакирова*
- 70 Роль дефицита микроэлементов в развитии поражения сердца при болезни Грейвса**  
*Л. В. Квиткова, Д. С. Виниченко, С. А. Смакотина*
- 77 Тактика ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях пандемии COVID-19**  
*С. И. Крайшук, И. В. Ивахненко, Е. А. Суцук, А. В. Запорощенко*
- 82 Подписка**

## Contents

- 6 Frailty syndrome in patients with coronary artery disease**  
*K. E. Krivoshapova, E. A. Vegner, N. A. Terentyeva, V. L. Masenko, I. I. Grigoryeva, A. N. Kokov, E. D. Bazdyrev, T. A. Raskina, O. L. Barbarash*
- 11 Potential of nicergoline in polymorbidity and cognitive impairment (clinical case)**  
*O. D. Ostroumova, A. I. Kochetkov, T. M. Ostroumova, M. V. Klepikova*
- 19 Metabolic therapy for comorbid pathology**  
*A. L. Vertkin, A. S. Sycheva, A. V. Nosova, G. U. Knorring, G. V. Zavyalov*
- 24 Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline**  
*T. M. Ostroumova, O. D. Ostroumova, O. V. Golovina*
- 29 Experience of using idarucizumab, specific antagonist of dabigatran, in Russia**  
*T. B. Pecherina, M. V. Larionov, D. S. Khan, L. A. Shpagina, E. V. Pudov, O. L. Barbarash*
- 39 Mechanisms of liver damage in COVID-19**  
*T. V. Pinchuk, N. V. Orlova, T. G. Suranova, T. I. Bonkalo*
- 47 Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis**  
*A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova*
- 56 Drug-induced atrioventricular blockages**  
*M. I. Kulikova, O. D. Ostroumova, A. G. Komarova*
- 65 Sarcoidosis during COVID-19 new pandemic infection**  
*A. A. Vizel, I. Yu. Vizel, G. R. Shakirova*
- 70 Role of micronutrient deficiency in development of heart disease in Graves' disease**  
*L. V. Kvitkova, D. S. Vinichenko, S. A. Smakotina*
- 77 Management of patients with chronic obstructive pulmonary disease in COVID-19 pandemic**  
*S. I. Krayushkin, I. V. Ivakhnenko, E. A. Sushchuk, A. V. Zaporoshchenko*
- 82 Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

## Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Коморбидные состояния»

**Барбараш Ольга Леонидовна** (г. Кемерово), д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Гендлин Геннадий Ефимович** (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

**Журавлева Марина Владимировна** (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Каретникова Виктория Николаевна** (г. Кемерово), д.м.н., проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

**Кочетков Алексей Иванович** (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Ларина Вера Николаевна** (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

**Литвин Александр Юрьевич** (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК», вице-президент Российской ассоциации сомнологов

**Мартынюк Тамила Витальевна** (г. Москва), д.м.н., рук. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК»

**Орлова Наталья Васильевна** (г. Москва), д.м.н., врач высшей категории проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», гл. терапевт ЮВАО г. Москвы

**Остроумова Ольга Дмитриевна** (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

**Петрова Марина Михайловна** (г. Красноярск), д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

**Путилина Марина Викторовна** (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

**Сизова Жанна Михайловна** (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Стрюк Раиса Ивановна** (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

**Чесникова Анна Ивановна** (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «РГМУ»

**Эбзеева Елизавета Юрьевна** (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

## Editorial Board

Editor-in-chief

**Barbarash O. I.**, MD, DMSci, professor, RASci member

**Gendlin G. E.**, MD, DMSci, professor

**Zhuravlyova M. V.**, MD, DMSci, professor

**Karetnikova V. N.**, MD, DMSci, professor

**Kochetkov A. I.**, MD, PhD

**Larina V. N.**, MD, DMSci, professor

**Litvin A. Yu.**, MD, DMSci

**Martyniuk T. V.**, MD, DMSci

**Orlova N. V.**, MD, DMSci, professor

**Ostroumova O. D.**, MD, DMSci, professor

**Petrova M. M.**, MD, DMSci

**Putilina M. V.**, MD, DMSci, professor

**Sizova Zh. M.**, MD, DMSci, professor

**Struk R. I.**, MD, DMSci, professor

**Chesnikova A. I.**, MD, DMSci, professor

**Ebzeeva E. Yu.**, MD, PhD

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., следует оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

**Для цитирования:** Остроумова О. Д., Буторов В. Н., Кочетков А. И. Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» у больного артериальной гипертензией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2020 (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>.

**For citation:** Ostroumova O. D., Butorov V. N., Kochetkov A. I. Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case). *Medical alphabet*. 2020 (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>.

Статьи направляйте главному редактору серии «Коморбидные состояния»  
О.А. Барбараш по адресу [red.olb@mail.ru](mailto:red.olb@mail.ru)

НАЧИНАЯ С ПЕРВЫХ  
ПРОЯВЛЕНИЙ ХИМ\*1-5

СЕРМИОН®

- ✓ Уменьшает выраженность вазоспазма
- ✓ Улучшает микроциркуляцию
- ✓ Оптимизирует когнитивные функции



РЕКОМЕНДОВАННАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА 30-60 мг<sup>1</sup>  
КУРС ЛЕЧЕНИЯ 3-6 МЕСЯЦЕВ<sup>1</sup>  
МОЖНО ПОВТОРЯТЬ 2 РАЗА В ГОД<sup>6</sup>

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН) 5 и 10 мг таб.

**СЕРМИОН®** (ницерголин). таблетки по 5 и 10 мг. Альфа-адреноблокатор. Ницерголин – производное эрголина, проявляет альфа-1-адреноблолирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови. Препарат снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге.

**ПОКАЗАНИЯ:** острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока). Острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза и эмболии сосудов головного мозга), в том числе транзиторная церебральная атака, сосудистая деменция (применяются таблетки по 30 мг) и головная боль, вызванная вазоспазмом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** гиперурикемия или подагра в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм или выведение мочевой кислоты. **ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:** ницерголин применяется внутрь по 5-10 мг 3 раза в сутки, через равные интервалы времени, длительно. При нарушениях периферического кровообращения ницерголин назначают внутрь по 10 мг 3 раза в сутки в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев). При хронических нарушениях мозгового кровообращения, сосудистых когнитивных нарушениях, постинсультных состояниях ницерголин назначают внутрь по 10 мг 3 раза в день. Терапевтическая эффективность препарата развивается постепенно, и курс лечения должен быть не менее 3 месяцев. При сосудистой деменции показано применение внутрь таблеток дозировкой 30 мг 2 раза в сутки (при этом каждые 6 месяцев рекомендуется консультироваться с врачом о целесообразности продолжения терапии). Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин >2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** выраженное снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения, головокружение, спутанность сознания, головная боль, диспептические явления, ощущение дискомфорта в животе, диарея, запор, тошнота, кожные высыпания, ощущение жара, сонливость или бессонница. Возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, причем этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в терапевтических дозах Сермион®, как правило, не влияет на АД, однако у больных артериальной гипертензией он может вызвать его постепенное снижение. Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, под наблюдением врача. Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами: несмотря на то что Сермион® улучшает реакцию и концентрацию внимания, его воздействие на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой специально не изучалось. В любом случае следует соблюдать осторожность, учитывая характер основного заболевания. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: П N011253/01

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЕРМИОН® 30 мг таб.

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Ницерголин. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые оболочкой. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** альфа-адреноблокатор. **КОД АТХ:** С04АЕ02. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** симптоматическая терапия когнитивных нарушений, в том числе деменции, при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину, другим производным эрготамина или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** гиперурикемия или подагра в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм или выведение мочевой кислоты. Одновременный прием с агонистами симпатомиметиков (альфа- и бета-). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Таблетки следует принимать во время еды, запивая небольшим объемом жидкости, не разжевывая. Рекомендованная суточная доза составляет 30-60 мг в зависимости от тяжести симптомов и индивидуального ответа на лечение у пациента. Суточную дозу в 30 мг рекомендуется принимать за завтраком. Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** часто – ощущение дискомфорта в животе. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки, покрытые оболочкой 5 мг, 10 мг и 30 мг. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Сермион® П N011253/01.

#### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® 5 и 10 мг одобрена МЗ РФ П N011253/01, 30 мг одобрена МЗ РФ П N0112181/01.
2. Путилина М.В., Теплова Н.В. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), Москва, 2019.
3. Winblad Bengt, Mario Fioravanti, Tomas Dolezal, Inara Logina, Ivan Gospodinov Milanov, Dinu Cristian Popescu, and Alina Solomon. «Therapeutic use of nigerigoline» Clinical drug investigation 28, no. 9 (2008): 533-552.
4. Veseški, B, Sanik AV. «The correction of microcirculatory disorders in patients with circulatory encephalopathy». Vrachebno delo, 7 (1991): 85-87.
5. Захаров Денис Валерьевич, Михайлов Владимир Алексеевич. «Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень». Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева, 3 (2016): 103-108.
6. Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Дзамиков К.К. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина. Медицинский совет. 2020;(8):72-80.

\* Хроническая ишемия мозга



ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Баши на набережной» (блок С),  
тел.: +7 (495) 287-5000, факс: +7 (495) 287-5300.  
www.pfizerprofi.ru

PP-SER-RUS-0452 30.09.2020



# Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца

**К. Е. Кривошапова**, к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях<sup>1</sup>  
**Е. А. Вегнер**, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии<sup>2</sup>  
**Н. А. Терентьева**, аспирант<sup>1</sup>  
**В. Л. Масенко**, к.м.н., н.с. лаборатории лучевых методов диагностики<sup>1</sup>  
**И. И. Григорьева**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>  
**А. Н. Коков**, к.м.н., зав. лабораторией лучевых методов диагностики<sup>1</sup>  
**Е. Д. Баздырев**, д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях<sup>1</sup>  
**Т. А. Раскина**, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>  
**О. Л. Барбараш**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор<sup>1</sup>, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

## Frailty syndrome in patients with coronary artery disease

K.E. Krivoshapova, E.A. Vegner, N.A. Terentyeva, V.L. Masenko, I.I. Grigoryeva, A.N. Kokov, E.D. Bazdyrev, T.A. Raskina, O.L. Barbarash  
 Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### Резюме

Цель исследования. Оценить частоту выявления и клинические особенности пациентов с синдромом старческой астении (ССА) при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Материал и методы. В представленной работе проанализированы данные 387 пациентов, поступивших в клинику с целью проведения планового первичного коронарного шунтирования. Анализировались клинические, анамнестические данные, результаты инструментальных методов исследования. Первичный скрининг преастении и ССА у пациентов перед проведением хирургического вмешательства был произведен с помощью опросника «Возраст не помеха». Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,050$ . Результаты. У 19% пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла перед проведением открытой реваскуляризации миокарда выявляется ССА, при этом 58% пациентов имеют критерии преастении. Наличие данных состояний ассоциировалось с такими факторами риска, как пожилой и старческий возраст ( $p = 0,003$ ), женский пол ( $p = 0,001$ ), сахарный диабет второго типа ( $p = 0,006$ ), а также с такими коморбидными состояниями, как церебральный атеросклероз ( $p = 0,020$ ), нарушения ритма сердца ( $p = 0,050$ ). Выводы. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о более высоком уровне коморбидности («хрупких») пациентов.

Ключевые слова: синдром старческой астении, «хрупкость», ишемическая болезнь сердца, коморбидность, возраст.

### Summary

Aim. To assess the prevalence of frailty and describe clinical features of frail patients with stable coronary artery disease (CAD). Methods. 387 patients admitted to the hospital for elective primary coronary artery bypass grafting (CABG) were recruited in the study. Clinical data, demographic data, and the results of the instrumental examinations were collected for each subject. The primary screening of prefrailty and frailty in patients before the surgery was performed using the 'Age is not a hindrance' questionnaire. The results were processed using the IBM SPSS Statistics 26.0.0 software package. A value of  $p \leq 0.050$  was considered statistically significant. Results. Frailty was found in 19% of patients with coronary artery disease and multivessel coronary artery disease before open myocardial revascularization, while 58% of patients had prefrailty. The presence of frailty and prefrailty was associated with older and advanced age ( $p = 0.003$ ), female sex ( $p = 0.001$ ), type 2 diabetes mellitus ( $p = 0.006$ ), as well as with comorbidities, including cerebral atherosclerosis ( $p = 0.020$ ), and heart rhythm disturbances ( $p = 0.050$ ). Conclusion. The results obtained in this study are consistent with other studies reporting higher levels of comorbidities among frail patients.

Key words: frailty syndrome, frailty, coronary artery disease, comorbidities, age.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний пациентов пожилого и старческого возраста, при этом часто проявляясь коморбидностью. Распространенность коморбидности, по данным различных исследований, достигает 62% среди лиц 65–74 лет, а среди населения 85 лет и стар-

ше – 82% [1, 2]. К тому же у пациентов пожилого и старческого возраста все чаще выявляется «хрупкость» или синдром старческой астении (ССА), что зачастую также является отражением мультиморбидности таких пациентов. Необходимо учитывать, что средний возраст пациентов со стабильной клиникой ИБС составляет 64,7 года для

мужчин и 72,2 года для женщин [3], а ССА чаще всего встречается среди населения старше 65 лет [4, 5].

Качество жизни и состояние здоровья пожилых людей определяются не столько хроническими заболеваниями, сколько наличием и тяжестью ССА. Старческая астения – гериатрический синдром, в основе которого

### Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца.  
 ССА – синдром старческой астении.  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.  
 КШ – коронарное шунтирование.  
 ЭКГ – электрокардиография.  
 ФК – функциональный класс.  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

АГ – артериальная гипертензия.  
 СД – сахарный диабет.  
 ЗПА – заболевания периферических артерий.  
 ЦА – церебральный атеросклероз.  
 ИМТ – индекс массы тела.  
 ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.  
 ТИА – транзиторная ишемическая атака.

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.  
 КЭЭ – каротидная эндартерэктомия.  
 ФП – фибрилляция предсердий.  
 ТП – трепетание предсердий.  
 ЭКС – электрокардиостимулятор.  
 ХПН – хроническая почечная недостаточность.  
 ДИ – доверительный интервал.

лежит снижение функций комплекса систем организма, что, в свою очередь, способствует повышенной уязвимости организма к воздействию эндо- и экзогенных факторов, приводя к развитию неблагоприятных исходов для здоровья, потере автономности и смерти [6].

По данным различных исследований, распространенность ССА варьируется в широких пределах (от 10 до 60%) в зависимости от изучаемой популяции и используемого инструмента для его выявления [7, 8]. В настоящее время разработано более 20 различных инструментов для выявления ССА, при этом большинство подходов основываются на фенотипической модели развития ССА – снижении скорости передвижения, массы тела, силы мышц, включают в себя различные варианты опросников, тесты на физическую активность и шкалы. Старческая астения имеет место при наличии трех и более симптомов, а преаестения – при одном или двух симптомах [9].

По результатам последних клинических исследований, уровень смертности «хрупких» пациентов с ИБС значительно выше по сравнению с пациентами без ССА [10–12]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что наличие ССА при ИБС приводит к увеличению риска смерти в два раза, данная зависимость выявляется даже после проведения поправки на возраст и сопутствующие заболевания изучаемой популяции пациентов. На фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в несколько раз увеличивается риск развития старческой астении. По данным ряда исследований, старческая астения приводит к осложненному течению ССЗ, острого коронарного синдрома, декомпенсации сердечной недостаточности, а также ухудшению прогноза пациентов при проведении хирургических и транскатетерных вмешательств [13–15]. Особенно актуальна проблема «хрупкости» у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, поскольку таким пациентам довольно часто отказывают в оперативном вмешательстве. В настоящее время исследований, посвященных оценке клинической и прогностической ценности выявления ССА в кардиохирургической клинике, мало, результаты их неоднозначны [16, 17]. Эти факты послужили предпосылкой к проведению

исследования, направленного на оценку частоты выявления ССА, клинических особенностей пациентов с данным синдромом при стабильной ИБС, а также выявлению эффектов влияния ССА на течение интра- и послеоперационного периода при проведении открытой реваскуляризации миокарда. В данной статье представлена распространенность преаестии и ССА у пациентов с ИБС перед проведением коронарного шунтирования (КШ) и описан портрет мультиморбидного «хрупкого» пациента с ИБС.

### Материал и методы исследования

В регистровое наблюдательное исследование, проведенное с 2018 по 2019 год на базе кардиологического отделения ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), было включено 1400 пациентов с ИБС, поступивших в клинику с целью проведения планового первичного КШ. В результате отбора в окончательный анализ вошли 387 пациентов, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Диагноз ИБС верифицирован на основании рекомендаций ESC-2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (стабильной ИБС), наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования, включавших электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, коронароангиографию. Оценка функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Для оценки стадии сердечной недостаточности была использована классификация В. Х. Василенко – Н. Д. Стражеско (1935). Оценка ФК сердечной недостаточности проводили по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Первичный скрининг преаестии и ССА у пациентов перед проведением хирургического вмешательства был произведен с помощью опросника «Возраст не поеха» на основании клинических рекомендаций по старческой астении Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» 2020 года [6].

Критерии включения: согласие пациента на проведение исследования; планируемое первичное КШ; отсутствие критериев исключения. Критерии исключения из исследования: возраст менее 44 лет; пациенты с острым коронарным синдромом; проведение сочетанных вмешательств на клапанном аппарате сердца и магистральных сосудах; декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН); неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); тяжелые сопутствующие заболевания (хроническая почечная недостаточность [ХПН], тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, различные воспалительные заболевания); заболевания, влияющие на метаболизм костной ткани (паранеопластические процессы и солидные опухоли, системные заболевания соединительной ткани, гиперкортицизм, декомпенсированные заболевания щитовидной и паращитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или тотальная гастрэктомия, хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, сахарный диабет [СД] первого типа, хроническая болезнь почек IV–V стадии [или расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин], алкоголизм, длительная иммобилизация) и нервно-мышечные заболевания; заболевания центральной нервной системы; черепно-мозговые травмы; прием ряда лекарственных средств (пероральные стероиды, антидепрессанты, барбитураты, миорелаксанты); неспособность понять и (или) выполнить процедуры протокола исследования; отказ пациента от начала или продолжения исследования.

*Статистическая обработка* результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (%). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для трех независимых групп применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, сила связи между признаками оценивалась с помощью  $V$  Крамера. Для сравнения трех независимых групп по количествен-

Таблица 1  
Исходная клиничко-anamнестическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

| Показатель                                | Характеристика пациентов (n = 387) |
|---|------------------------------------|
| Средний возраст, лет (Me [Q1–Q3])         | 65 [59–69]                         |
| Мужчины, n (%)                            | 283 (73,1)                         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me [Q1–Q3])       | 29,3 [26,6–32,1]                   |
| Курит / бросил более 3 мес. назад, n (%)  | 71 (18)                            |
| Курит / бросил менее 3 мес. назад, n (%)  | 107 (28)                           |
| Давность ИБС, лет (Me [Q1–Q3])            | 2 [1–5]                            |
| Стенокардия I–II ФК, n (%)                | 305 (78,8)                         |
| Стенокардия III–IV ФК, n (%)              | 70 (18,1)                          |
| Нестабильная стенокардия, n (%)           | 12 (3,1)                           |
| ПИКС, n (%)                               | 221 (57,1)                         |
| ЦА, n (%)                                 | 225 (58,1)                         |
| ХСН I–II, n (%)                           | 355 (91,7)                         |
| ХСН III–IV, n (%)                         | 32 (8,3)                           |
| ЧКВ в анамнезе, n (%)                     | 73 (18,9)                          |
| ТИА / ОНМК в анамнезе, n (%)              | 43 (11,1)                          |
| КЭЭ в анамнезе, n (%)                     | 4 (1,0)                            |
| Язвенная болезнь, n (%)                   | 13 (3,4)                           |
| АГ, n (%)                                 | 323 (83,5)                         |
| ФП / ТП в предоперационном периоде, n (%) | 44 (11,4)                          |
| Имплантация ЭКС в анамнезе, n (%)         | 2 (0,5)                            |
| СД второго типа, n (%)                    | 98 (25,3)                          |
| Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)  | 74 (19,1)                          |
| ЗПА, n (%)                                | 124 (32,0)                         |
| ХПН, n (%)                                | 43 (11,1)                          |
| Апноэ, n (%)                              | 11 (2,8)                           |
| Переломы костей в анамнезе, n (%)         | 30 (7,8)                           |
| Перелом шейки бедра у родителей, n (%)    | 13 (3,4)                           |
| Ревматоидный артрит, n (%)                | 2 (0,5)                            |
| Вторичный остеопороз, n (%)               | 7 (1,8)                            |
| Ограничение подвижности, n (%)            | 16 (4,1)                           |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ЭКС – электрокардиостимулятор.

ному признаку использовался критерий Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования

Средний возраст изучаемой выборки составил 65 [59–69] лет, при этом большинство (73,1%) пациентов были мужского пола. Большая часть пациентов – 305 (78,8%) исходно имели I–II ФК стенокардии и I–II ФК ХСН по NYHA – 355 (91,7%) пациентов. Практически все пациенты имели АГ – 323 (83,5%), при этом продолжительность АГ составляла в среднем 10 [5,00–16,75] лет. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались заболевания периферических артерий (ЗПА) – 124 (32,0%), церебральный атеросклероз (ЦА) – 225 (58,1%). Не менее часто представители изучаемой популяции имели СД второго типа – 98 (25,3%), продолжительность составила 4,5 [1,25–10,00] года (табл. 1).

По результатам опроса все пациенты были разделены на три группы: пациенты без ССА –  $n_0 = 88$  (23%); пациенты с преастенией –  $n_1 = 225$  (58%) и пациенты с ССА –  $n_2 = 74$  (19%). Сравнимые группы значимо различались по возрасту и полу (табл. 2). Самая старшая возрастная категория изучаемой выборки пациентов вошла в группу старческой астении – 62 [66–72] года, самые молодые пациенты оказались в группе без ССА – 56 [63–67] лет, средняя разница в возрасте составила 6 [3–5] лет. Женщины значимо чаще, чем мужчины, имели проявления старческой астении (43,2% женщин с ССА и 17,0% женщин без ССА;  $p = 0,001$ ). В результате проведенного анализа была выявлена тенденция к более высокой степени выраженности сердечно-сосудистой коморбидности «хрупких» пациентов. Так, пациенты с диагнозом ЦА преобладали в группе преастении (62,2%) и старческой астении (60,8%) ( $p = 0,02$ ),

тем не менее между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ( $V = 0,14$ ). Статистически значимых различий групп сравнения по проявлениям ХСН не выявлено ( $p = 0,09$ ). Необходимо отметить тенденцию к значимому различию сравниваемых групп по частоте встречаемости ХСН III–IV ФК: в группе пациентов со старческой астенией (14,9%) в сравнении с группой без ССА и преастенией – 3,4 и 8,0% соответственно. «Хрупкие» пациенты значимо чаще страдали СД второго типа (36,5% – группа с ССА, 25,8% – группа с преастенией и 14,8% – группа без ССА соответственно;  $p = 0,006$ ). Между данными признаками отмечалась слабая связь ( $V = 0,161$ ). В группе с ССА прослеживалась тенденция к более частому выявлению пациентов с ФП – 27,1% (группа без ССА – 16,7% и группа с преастенией – 12,8% соответственно;  $p = 0,06$ ). Частота встречаемости ТП в предоперационном периоде оказалась значимо выше в группе пациентов с ССА – 8,5% ( $p = 0,050$ ;  $V = 0,188$ ). По остальным анамнестическим данным, коморбидной патологии, параклиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы.

Таким образом, у 19% пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла перед проведением открытой реваскуляризации миокарда выявляется ССА, при этом 58% пациентов имеют критерии преастении. Наличие данных состояний, по результатам настоящего исследования, ассоциируется с такими факторами риска, как пожилой и старческий возраст ( $p = 0,003$ ), женский пол ( $p = 0,001$ ), СД второго типа ( $p = 0,006$ ), а также с такими коморбидными состояниями, как ЦА ( $p = 0,020$ ), нарушения ритма сердца ( $p = 0,050$ ). Полученные в исследовании результаты подтверждают данные других работ о более высоком уровне коморбидности «хрупких» пациентов.

### Обсуждение

Известно, что распространенность ССА у пациентов с ИБС варьируется в широких пределах (от 20 до 46%) [18], что подтверждают результаты, полученные в ходе настоящего исследования. Одной из ключевых причин таких противоречивых данных по распространенности ССА у пациентов с ИБС является

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия преаестении и синдрома старческой астении

| Показатель                               | Группа пациентов без ССА, $n_0 = 88$ (23%) | Группа пациентов с преаестенией, $n_1 = 225$ (58%) | Группа пациентов с ССА, $n_2 = 74$ (19%) | P (V Крамера)  |
|--|--|--|--|----------------|
| Средний возраст, лет (Ме [Q1–Q3])        | 56 [63–67]                                 | 59 [65–69]   | 62 [66–72]                               | 0,003*         |
| Мужчины, n (%)                           | 73 (83)                                    | 168 (74,7)   | 42 (56,8)                                | 0,001*         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Ме [Q1–Q3])      | 26,26 [30,09–32,89]                        | 26,72 [29,07–32,01]                                | 26,99 [29,59–33,26]                      | 0,743          |
| Курит / бросил более 3 мес. назад, n (%) | 16 (18,2)                                  | 44 (19,6)  | 11 (14,9)                                | 0,060          |
| Курит / бросил менее 3 мес. назад, n (%) | 28 (31,8)                                  | 69 (30,7)  | 10 (13,5)                                | 0,002* (0,127) |
| Давность ИБС, лет (Ме [Q1–Q3])           | 2 [1–5]                                    | 2 [1–5]  | 4 [2–8]                                  | 0,030*         |
| Стенокардия III–IV ФК, n (%)             | 10 (11,4)                                  | 39 (17,3)  | 21 (28,4)                                | 0,413          |
| ПИКС, n (%)                              | 54 (61,4)                                  | 130 (57,8)   | 37 (50,0)                                | 0,330          |
| ЦА, n (%)                                | 40 (45,5)                                  | 140 (62,2)   | 45 (60,8)                                | 0,020* (0,140) |
| III–IV ХСН, n (%)                        | 3 (3,4)                                    | 18 (8,0)   | 11 (14,9)                                | 0,090          |
| ЧКВ в анамнезе, n (%)                    | 13 (14,8)                                  | 43 (19,1)  | 17 (23,0)                                | 0,409          |
| ОНМК в анамнезе, n (%)                   | 6 (6,8)                                    | 21 (9,3)   | 9 (12,2)                                 | 0,506          |
| ТИА в анамнезе, n (%)                    | 2 (2,3)                                    | 4 (1,8)  | 1 (1,4)                                  | 0,877          |
| КЭЭ в анамнезе, n (%)                    | –  | 3 (1,3)  | 1 (1,4)                                  | 0,643          |
| Язвенная болезнь, n (%)                  | 5 (5,7)                                    | 7 (3,1)  | 1 (1,4)                                  | 0,329          |
| АГ, n (%)                                | 71 (80,7)                                  | 190 (84,4)   | 62 (83,8)                                | 0,720          |
| ФП в предоперационном периоде, n (%)     | 7 (16,7)                                   | 18 (12,8)  | 13 (27,1)                                | 0,060          |
| ТП в предоперационном периоде, n (%)     | –  | 2 (1,5)  | 4 (8,5)                                  | 0,050* (0,188) |
| Имплантация ЭКС в анамнезе, n (%)        | –  | 2 (0,9)  | –  | 1,000          |
| Нарушение толерантности к глюкозе, n (%) | 14 (15,9)                                  | 41 (18,2)  | 19 (25,7)                                | 0,252          |
| СД второго типа, n (%)                   | 13 (14,8)                                  | 58 (25,8)  | 27 (36,5)                                | 0,006* (0,161) |
| ЗПА, n (%)                               | 33 (37,5)                                  | 66 (29,3)  | 25 (33,8)                                | 0,356          |
| ХПН, n (%)                               | 4 (4,5)                                    | 29 (12,9)  | 10 (13,5)                                | 0,080          |
| Апноэ, n (%)                             | –  | 6 (2,7)  | 5 (6,8)                                  | 0,030* (0,132) |
| Переломы костей в анамнезе, n (%)        | 3 (3,4)                                    | 18 (8,0)   | 9 (12,2)                                 | 0,113          |
| Перелом шейки бедра у родителей, n (%)   | 3 (3,4)                                    | 8 (3,6)  | 2 (2,7)                                  | 1,000          |
| Ревматоидный артрит, n (%)               | –  | 1 (0,4)  | 1 (1,4)                                  | 0,398          |
| Вторичный остеопороз, n (%)              | –  | 4 (1,8)  | 3 (4,1)                                  | 0,159          |
| Ограничение подвижности, n (%)           | 2 (2,3)                                    | 9 (4,0)  | 5 (6,8)                                  | 0,385          |

Примечание: \* – различия статистически значимые;  $p \leq 0,05$ .

отсутствие «золотого стандарта» для диагностики данного синдрома. Тем не менее полученные в исследовании результаты подтверждают результаты других работ, которые также выявили значимую связь старческой астении с такими факторами риска ССЗ, как пол, возраст, СД [19–21]. По мнению ряда исследователей, у «хрупких» пациентов с ИБС чаще всего выявляются АГ [22, 23], повреждение миокарда, нарушение мозгового кровообращения, нарушения ритма сердца, стеноз сонной артерии, гипертрофия левого желудочка [24]. В соответствии с результатами нескольких клинических исследований наличие старческой астении является прогностическим маркером смертности при ССЗ, при этом от 15 до 74% «хрупких» пациентов страдают ХСН [25]. ССА чаще всего встречается среди па-

циентов с ХСН пожилого и старческого возраста, однако у пациентов с ХСН средней возрастной категории – не менее высокий уровень распространенности старческой астении (53,3 против 33,3%) [26]. Тем не менее в представленном нами исследовании значимых различий по синергизму ССА и ХСН выявлено не было ( $p = 0,09$ ).

Несмотря на то что в настоящее время проведено небольшое количество исследований, направленных на изучение особенностей течения ИБС у «хрупких» пациентов, нет сомнений в единстве патофизиологических процессах развития старческой астении и атеросклероза. По данным одного из исследований, наличие старческой астении наиболее часто сопровождалось гемодинамически значимыми стенозами ствола левой коронарной артерии или трехсосудистым

поражением коронарных артерий [27]. В нашем исследовании статистически значимых различий по данным критериям выявлено не было ( $p = 0,658$  и  $p = 0,939$  соответственно). Учитывая результаты проведенных клинических исследований, пожилые пациенты с ИБС подвержены более высокому риску развития ССА, что требует использования профилактических мер для снижения риска развития неблагоприятного течения ИБС у «хрупких» пациентов пожилого возраста. Одним из возможных путей решения может стать применение препарата Депренорм® ОД 70 мг (триметазидин). Триметазидин предотвращает внутриклеточное снижение аденозинтрифосфатазы, сохраняя энергетический метаболизм клеток, подвергнутых гипоксии или ишемии, тем самым обеспечивая нормальное функционирование

ионных каналов клеточных мембран и трансмембранного натрий-калиевого потока для поддержания гомеостаза клеток. Депренорм® ОД 70 мг (триметазидин) замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА-тиолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и, как было показано в ряде клинических исследований, обеспечивает защиту миокарда от ишемии. Клетке в состоянии ишемии для получения энергии в процессе окисления глюкозы требуется меньше кислорода, чем в процессе бета-окисления жирных кислот. Потенцирование окисления глюкозы оптимизирует клеточные процессы образования энергии, тем самым сохраняя правильный энергетический метаболизм клетки при ишемии. У пожилых пациентов с ИБС Депренорм® ОД 70 мг (триметазидин) действует как метаболический «агент», сохраняя в миокарде достаточную внутриклеточную активность высокоэнергетических фосфатов. При этом антиишемический эффект препарата Депренорм® ОД 70 мг (триметазидина) достигается без влияния на гемодинамику. Необходимо отметить, что не было выявлено никаких особенностей касательно безопасности применения препарата Депренорм® ОД 70 мг (триметазидина) у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с общей популяцией. Таким образом, применение препарата Депренорм® ОД 70 мг (триметазидина) у «хрупких» пациентов с ИБС может значительно улучшить качество жизни и снизить риск развития неблагоприятных событий среди населения пожилого и старческого возраста.

Несомненно, ССА вследствие множественных нарушений деятельности органов и систем способствует формированию мультиморбидности данных пациентов. Согласно результатам проведенного нами исследования, а также ранее проведенных клинических исследований, «хрупкие» пациенты обладают более высоким уровнем коморбидности [28], что вносит значимый вклад в оценку прогноза пациентов, нуждающихся в проведении планового кардиохирургического вмешательства. По результатам различных клинических исследований, наличие ССА является независимым предиктором высокого риска развития периоперационных осложнений [29–31] и однолетней смертности [32] после проведения кардиохирургических вмешательств. Так, в исследовании D. H. Lee и коллег [16] наличие «хрупкости» являлось неблагоприятным маркером внутрибольничной смертности (1,8; 95% ДИ: 1,1–3,0). В другом проспективном исследовании J. Lytwyn и коллег [33] такой предоперационный фактор, как ССА, в два раза увеличивал риск смерти через год после проведения планового кардиохирургического вмешательства. Таким образом, «хрупкие» пациенты обладают отличительной чертой – мультиморбидностью, что может внести ценный прогностический вклад в существующие модели риска и определять оптимальные пути оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с ИБС. Мероприятия, направленные на улучшение исходов у «хрупких» пожилых пациентов с ССЗ, такие как междисциплинарная реабилитация, активно изучаются. «Хрупких» пациентов с ИБС следует рассматривать не как причину отказа от проведения медицинской помощи, а скорее как необходимость оказания более индивидуализированной медицинской помощи.

#### Список литературы

1. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380 (9836): 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
2. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш А.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультиморбидными атеросклерозом в различных возрастных группах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 2: 6–18. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-6-18> [Gailulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 2: 6–18. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-6-18>]
3. AHA/ASA Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31828124cd>
4. Collard R.M. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–92. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
5. Kajima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016; 16: 940–45. <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000097>
6. Квачева О.Н., Котовская Ю.В., Рункина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.В., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клиническая рекомендация «Старческая астения». Российский журнал геронтологической медицины. 2020; 1: 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46> [Kvacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Tyukhmenova N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.V., Ostapenko V.S., Mkhitarjan E.A., Sharashkina N.V., Tyukhmenov E.A., Pereverzev A.P., Dudinskaya E.N. *Clinical guidelines on frailty*. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 1: 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>]
7. Cesari M., Leeuwenburgh C., Lauretani F. et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1142–1148. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1142>

8. Mohr B.A., Bhasin S., Kupelian V., Araujo A.B., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55: 548–55. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01121.x>
9. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control, 2011. [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/)
10. Afifalo J., Alexander K.P., Mack M.J., Maurer M.S., Green P., Allen L.A., Popma J.J., Ferrucci L., Forman D.E. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 747–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070>
11. Alegre O., Formiga F., López-Palop R., Marín F., Vidán M.T., Martínez-Sellés M., Carol A., Sionis A., Díez-Villanueva P., Abol J., Palau-Vendrel A., Bueno H., Rivera A.P., et al., and LON-GEVO-SCA registry investigators. An easy assessment of frailty at baseline independently predicts prognosis in very elderly patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2018; 19: 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.10.007>
12. Murali-Krishnan R., Iqbal J., Rowe R., Hatem E., Parviz Y., Richardson J., Sultan A., Gunn J. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Heart*. 2015; 2: 000294. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000294>
13. Studenski S., Perera S., Patel K., et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011; 305: 50–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1923>
14. Dumurgier J., Elbaz A., Ducimetière P., Tavernier B., Alperovitch A., Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well-functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2009; 339: 4460. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4460>
15. Corti M.C., Salive M.E., Guralnik J.M. Serum albumin and physical function as predictors of coronary heart disease mortality and incidence in older persons. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 519–26. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00562-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00562-5)
16. Lee D.H., Buth K.J., Martin B.J., et al. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010; 121 (8): 973–78. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.841437>
17. Clark K., Leathers T., Rofich D., et al. Gait Speed Is Not Associated with Vasogenic Shock or Cardiogenic Shock following Cardiac Surgery, but Is Associated with Increased Hospital Length of Stay. *Crit. Care Res. Pract.* 2018; ct 23: 1538587. <https://doi.org/10.1155/2018/1538587>
18. Afifalo J., Moffilo S., Eisenberg M.J., et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012; 5 (2): 222–28. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.111.963157>
19. Cesari M. et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59 (3): 242–8. <https://doi.org/10.1093/geron/59.3.m242>
20. Ribeiro Preto et al. Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am. J. Hypertens.* 2012 Nov; 25 (11): 1224. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.99>
21. Volpato S., Ble A., Melfer E.J., Lauretani F., et al. High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older nondisabled persons: the InCHIANTI study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56 (4): 621–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01608.x>
22. Koizumi Y., Hamazaki Y., Okuro M., et al. Association between hypertension status and the screening test for frailty in elderly community-dwelling Japanese. *Hypertens. Res.* 2013; 36 (7): 639–44. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.7>
23. Lee J.S., Auyeung T.W., Leung J., Kwok T., Leung P.C., Woo J. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass. *J. Nutr. Health. Aging.* 2011; 15 (10): 857–62. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0134-1>
24. Newman A.B., Gottdiener J.S., Mcburnie M.A., et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): 158–66. <https://doi.org/10.1093/geron/56.3.m158>
25. Uchmanowicz I., Mlynarska A., Lisiak M., et al. Heart Failure and Problems with Frailty Syndrome: Why it is Time to Care About Frailty Syndrome in Heart Failure. *CARD. FAIL. REV.* 2019; 5 (1): 37–43. <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.37.1>
26. Allmir S., Lupón J., González B., et al. Sex and age differences in frailty in a heart failure population. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7 (5): 798–802. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.09.015>
27. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Joep Perk et al. *Eur. Heart J.* 33 (13): 1635–1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>
28. Pires Corona L., Drumond Andrade F.C., de Oliveira Duarte Y.A., Lebrão M.L. The Relationship between Anemia, Hemoglobin Concentration and Frailty in Brazilian Older Adults. *J. Nutr. Health. Aging.* 2015; 19 (9): 935–40. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0502-3>
29. Ali T.Z., Lehman E.B., Aziz F. Modified Frailty Index Can Be Used to Predict Adverse Outcomes and Mortality after Lower Extremity Bypass Surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 46: 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.07.007>
30. Dunne M.J., Abah U., Scarci M. Frailty assessment in thoracic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18 (5): 667–70. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt1542>
31. Hirpara D.H., Kidane B., Rogalla P., et al. Frailty assessment prior to thoracic surgery for lung or esophageal cancer: a feasibility study. *Support. Care Oncol.* 2018; 27 (4): 1535–40. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4547-9>
32. Sundermann S., Dademascia A., Praetorius J., et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2011; 39 (1): 33–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.04.013>
33. Lytwyn J., Stammers A.N., Kehler D.S., et al. The impact of frailty on functional survival in patients 1 year after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 154 (6): 1990–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.06.040>

**Для цитирования:** Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Терентьева Н.А., Масенко В.Л., Григорьева И.И., Кокор А.Н., Баздырев Е.Д., Раскина Т.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2020; (19): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-6-10>.

**For citation:** Krivoshapova K.E., Vegner E.A., Terentyeva N.A., Masenko V.L., Grigoryeva I.I., Kokov A.N., Bazdyrev E.D., Raskina T.A., Barbarash O.L. Frailty syndrome in patients with coronary artery disease. *Medical alphabet*. 2020; (19): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-6-10>.



# Потенциал ницерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример)

**О. Д. Остроумова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>

**А. И. Кочетков**, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>

**Т. М. Остроумова**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии<sup>2</sup>

**М. В. Клепикова**, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

## Potential of nicergoline in polymorbidity and cognitive impairment (clinical case)

O. D. Ostroumova, A. I. Kochetkov, T. M. Ostroumova, M. V. Klepikova

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

### Резюме

В реальной клинической практике в настоящее время широкое распространение получила проблема полиморбидности и, в частности, ее кардиометаболический фенотип. Одним из вариантов последнего является сочетание артериальной гипертензии с сахарным диабетом, избыточным весом, когнитивными нарушениями и заболеваниями периферических артерий атеросклеротического генеза. Клиническая значимость такого портрета полиморбидности, с одной стороны, заключается в его частой встречаемости, а с другой – в амплификации сердечно-сосудистого риска в условиях одновременного сосуществования заболеваний исходно, характеризующихся крайне неблагоприятным прогнозом для больного. В статье приведен клинический пример пациента с таким вариантом полиморбидности и рассмотрены возможности препарата ницерголин в комплексной коррекции взаимоассоциированных нарушений при коморбидности. Продемонстрирована способность ницерголина улучшать когнитивное функционирование, оказывать благоприятное влияние на периферическое кровообращение, что находит свое отражение в увеличении дистанции безболезненной ходьбы, а также реализовывать некоторый антигипертензивный эффект. Не менее важен и тот факт, что высокая терапевтическая эффективность ницерголина у пациента сочеталась с оптимальным профилем безопасности, заключающемся в хорошей переносимости терапии и отсутствии нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: полиморбидность, когнитивные нарушения, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, ницерголин.

### Summary

In real clinical practice, the problem of polymorbidity and, in particular, its cardiometabolic phenotype, is now widespread. One of the its variants is a combination of arterial hypertension with diabetes mellitus, overweight, cognitive impairment, and peripheral atherosclerotic arterial disease. The clinical significance of such polymorbidity portrait, on the one hand, lies in its frequent occurrence, and, on the other hand, in the cardiovascular risk amplification in the settings of simultaneous coexistence of diseases initially characterized by an extremely unfavorable prognosis for the patient. The article presents a clinical case of a patient with a such polymorbidity variant and considers the nicergoline potential in the complex correction of mutually associated comorbidities. The nicergoline ability to improve cognitive functioning, to have a beneficial effect on peripheral circulation, which is reflected in an increase in the distance of painless walking, and also to realize some antihypertensive effect has been demonstrated. No less important is the fact that the high therapeutic efficacy of nicergoline was combined with an optimal safety profile, which consists in good tolerability of therapy and the absence of adverse drug reactions.

Key words: polymorbidity, cognitive impairment, diabetes mellitus, arterial hypertension, atherosclerosis, nicergoline.

Одним из актуальнейших вопросов современного здравоохранения является проблема полиморбидности, что находит свое отражение в российских и международных клинических рекомендациях [1–7]. В реальной клинической практике весьма часто встречается сочетание артериальной гипертензии (АГ) с цереброваскулярными нарушениями, ожирением, метаболическим синдромом и (или) сахарным диабетом, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза [1–7]. Такая комбинация нозологий абсолютно закономерна и логична, прежде всего в силу общности патогенетических механизмов и факторов риска, ведущих к развитию и прогрессированию данных состояний. Следует отметить, что и в плане распространенности

эти заболевания имеют сходный между собой тренд роста. Так, общее количество пациентов с АГ в мире насчитывает около 1,13 млрд человек, и, по прогнозам, эта цифра в будущем продолжит только увеличиваться, и к 2025 году возрастет на 15–20%, достигнув приблизительно 1,5 млрд [2, 3]. Что касается сахарного диабета, то, по оценкам экспертов, на 1 января 2018 года число лиц с данным заболеванием в мире составляло около 425 млн, а к 2045 году в общемировых масштабах количество новых случаев этой нозологии может превысить 600 млн случаев [6]. Как известно, сахарный диабет, вне зависимости от своего типа, служит также предиктором развития заболеваний периферических артерий (ЗПА) и существенно ухудшает прогноз при их исходном на-

линии [8–11]. По эпидемиологическим данным [11], сахарный диабет повышает риск развития ЗПА в 2–4 раза и представлен в качестве коморбидности у 12–20% пациентов с поражением периферических артерий. Такое сочетание заболеваний представляет собой кардиометаболический фенотип полиморбидности, ассоциирующийся с существенным ухудшением прогноза для больных, поскольку каждая из входящих в него нозологий характеризуется существенным ростом сердечно-сосудистого риска. Так, с систолическим артериальным давлением (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. ассоциируется приблизительно 70% общего бремени смертности и инвалидизации, в том числе из-за ишемической болезни сердца (4,9 млн случаев), геморрагического и ишемического инсульта (2,0 и 1,5 млн случаев соответственно) [2, 3]. Сахарный диабет по праву относят не только к эндокринологическим, но и сердечно-сосудистым заболеваниям, поскольку в структуре смертности пациентов с данным заболеванием ведущие позиции занимает кардиоваскулярная патология – хроническая сердечная недостаточность, инсульт и инфаркт миокарда [1, 4, 6, 7]. Кроме того, сахарный диабет, вне зависимости от своего типа, служит, с одной стороны, заболеванием, повышающим риск возникновения ЗПА, а с другой – существенно ухудшает прогноз при их исходном наличии [8–11]. Важную роль играют также и избыточный вес и ожирение: при увеличении окружности на каждый сантиметр сердечно-сосудистый риск возрастает на 2% [12].

Аналогичным образом в структуре сердечно-сосудистой коморбидности растет распространенность когнитивных нарушений (КН) – первого проявления поражения мозга на фоне тех или иных неблагоприятных факторов, будь то АГ, сахарный диабет, сосудистые нарушения или нейродегенеративные процессы [2, 3, 13–15]. КН и их наивысшая степень выраженности – деменция представляют собой одно из наиболее социально-значимых заболеваний, особенно среди пациентов старших возрастных групп, нарушая их трудоспособность и функциональную автономность, формируя необходимость в посторонней помощи [13–15]. Важно подчеркнуть, что терапию КН необходимо инициировать как можно раньше, поскольку они представляют собой прогрессирующее расстройство, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными КН развивается деменция, а через 4 года количество таких пациентов достигает уже 70% [16, 17]. С клинической точки зрения, здесь принципиально важно понимать, что под влиянием соответствующей терапии прогрессирование недементных КН можно замедлить, остановить, а иногда даже добиться улучшения когнитивного функционирования, в то время как деменция представляет собой необратимый финал снижения когнитивных функций, регресс которого невозможен [16, 17].

Среди факторов, способствующих росту бремени полиморбидности, одно из центральных мест занимает возраст, по мере повышения которого число сопутствующих заболеваний неуклонно увеличивается [1]. Следует отметить, что в развитых странах свыше 50% лиц старших

возрастных групп имеют три и более заболевания, а в целом среди населения, обращающегося за медицинской помощью, полиморбидность встречается не менее чем у 20% пациентов [18]. Сердечно-сосудистая коморбидность наблюдается у 65–90% больных, имеющих несколько одновременно сосуществующих заболеваний, занимая в их структуре ведущие позиции, существенно отягощая общее состояние пациентов, ухудшая его прогноз и качество жизни, а также затрудняя выбор наиболее рациональной и эффективной схемы терапии [1].

Исходя из высокой актуальности проблемы сердечно-сосудистой коморбидности далее нам бы хотелось представить клинический случай и рассмотреть возможности сочетанной коррекции имеющихся у такого пациента нарушений с помощью препарата ницерголин (Сермион).

### Клинический случай

*Пациент К., 62 года.*

*Жалобы на момент обращения* на сложности в концентрации и удержании внимания, затруднения при расчетах в магазине, на боли в икроножной области билатерально, возникающие при ходьбе в умеренном темпе на расстояние 180–200 м, ощущения зябкости стоп.

*Анамнез заболевания.* Семь лет назад диагностирован сахарный диабет, принимает метформин 2 000 мг в сутки, на этом фоне уровень гликемии составляет около 6,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин находится в целевом диапазоне (6,9% при целевом значении менее 7,5%). В течение 8 лет – АГ, в настоящее время регулярно принимает фиксированную комбинацию гидрохлоротиазида 12,5 мг и хинаприла 20 мг утром и амлодипин 5 мг вечером. Артериальное давление (АД) при самоизмерении составляет около 130/80 мм рт. ст. Также пациент принимает аторвастатин 40 мг в сутки в течение последнего года. Ухудшение самочувствия возникло около месяца назад, когда появились боли в икроножных мышцах при ходьбе и стали более выраженными нарушения памяти и внимания.

*Анамнез жизни.* Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом возрасте – хронический гастрит. Женат, имеет сына. Аллергологический анамнез не отягощен. Бросил курить полтора года назад, ранее курил по пачке сигарет в день. Алкоголем, со слов пациента, не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает, в настоящее время не работает, ранее работал водителем. Наследственность: мать болела сахарным диабетом второго типа.

*При объективном осмотре:* состояние удовлетворительное. Рост 182 см, вес 92 кг. Индекс массы тела – 27,8 кг/см<sup>2</sup>, окружность талии – 114 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 78 уд. в минуту, ритмичный. АД сидя – 131/82 мм рт. ст. Границы относительной тупости сердца не изменены. Частота дыханий – 16 раз в минуту. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову – 9 × 8 × 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферическое крово-

Таблица 1  
Исходные данные СМАД пациента К., 62 лет

|                               | Дневное время                | Ночное время     |
|-------------------------------|------------------------------|------------------|
| САД, мм рт. ст.               | 131 (норма) [19]             | 115 (норма) [19] |
| ДАД, мм рт. ст.               | 82 (норма) [19]              | 69 (норма) [19]  |
| Вариабельность САД            | 14 (норма) [20]              | 11 (норма) [20]  |
| Вариабельность ДАД            | 12 (норма) [20]              | 7 (норма) [20]   |
| Среднесуточное ПА, мм рт. ст. | 46 (возможно, повышено) [20] |                  |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПА – пульсовое артериальное давление. Суточный индекс САД – 12% (диппер); суточный индекс ДАД – 15% (диппер). Величина утреннего подъема САД – 46 мм рт. ст. (норма), ДАД – 33 мм рт. ст. (норма); скорость утреннего подъема САД – 9 мм рт. ст. в час (норма), ДАД – 5 мм рт. ст. в час (норма).

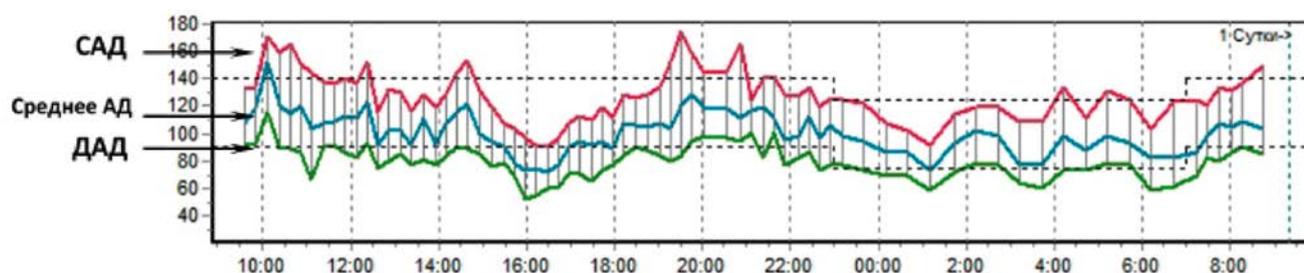


Рисунок 1. Исходный суточный профиль артериального давления пациента К., 62 лет.

бращение: кожные покровы нижних конечностей не изменены, температура кожных покровов стоп снижена. При пальпации пульс на *a. poplitea* определяется билатерально, на *a. dorsalis pedis* пальпаторно не определяется.

**В неврологическом статусе:** пациент в сознании, контактен, ориентирован в месте и времени. Менингеальные симптомы отсутствуют. ЧМН: запахи различает; поля зрения ориентировочно не ограничены; движения глазных яблок в полном объеме; чувствительность на лице сохранна; мимические пробы выполняет удовлетворительно, симметрично, слух сохранен; нистагма нет; глотание и фонация сохранены; язык по средней линии; атрофии, фасцикуляции отсутствуют. Положительный рефлекс Маринеску–Радовичи с двух сторон. Тонус мышц в конечностях не изменен, мышечная сила в руках и ногах – 5 баллов. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологические рефлексы отсутствуют. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга устойчив, проба Ромберга отрицательная. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

**Нейропсихологическое исследование.** Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 29 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Отмечается замедленность при выполнении заданий (брадифрения). Единственное отклонение от возрастной нормы выявляется в тесте литеральных ассоциаций (необходимо было назвать как можно больше слов, начинающихся с буквы «с», за 1 минуту) – семь слов.

#### Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

**Клинический анализ крови** – без особенностей.

**Общий анализ мочи** – без особенностей.

**Биохимический анализ крови:** креатинин – 88 мкмоль/л, глюкоза натощак – 6,2 ммоль/л, общий холестерин – 4,9 ммоль/л, триглицериды – 1,4 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,7 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,5 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л, мочевая кислота – 271 мкмоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI – 81 мл/мин./1,73м<sup>2</sup>.

**Электрокардиограмма:** синусовый ритм, 76 уд. в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца.

**Суточное мониторирование АД (СМАД)** – см. табл. 1, рис. 1.

**Трансторакальная эхокардиография** (аппарат Vivid 7 DimensioB, GE): аорта – стенки уплотнены, диаметр корня – 3,6 см. Левое предсердие – 3,7 см. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер – 5,0 см, конечно-диастолический объем – 112 мл, конечно-систолический объем – 39 мл, фракция выброса ЛЖ – 65%. Толщина межжелудочковой перегородки – 1,4 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 см, индекс массы миокарда ЛЖ – 117,8 г/м<sup>2</sup> (для мужчин норма менее 115 г/м<sup>2</sup> [2, 3]), индекс относительной толщины – 0,44. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка – 2,9 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация I ст., трехстворчатый клапан – регургитация I ст. Диастолическая дисфункция I стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 24 мм рт. ст.)

#### Триплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей

**Общие бедренные артерии:** правая – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неокклю-

зирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,0 мм толщиной (стеноз по площади до 43%). Доплерография – кровотоков ламинарный, максимальная скорость – 0,88 м/с. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку не обнаружено; *левая* – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,0 мм толщиной (стеноз по площади до 41%). Доплерография – кровотоков ламинарный, максимальная скорость – 0,82 м/с. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку не обнаружено.

**Подколенные артерии:** *правая* – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,6 мм толщиной (стеноз по площади до 46%). Доплерография – кровотоков ламинарный, магистральный измененный, максимальная скорость 0,45 м/с; *левая* – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,7 мм толщиной (стеноз по площади до 51%). Доплерография – кровотоков ламинарный, магистральный измененный, максимальная скорость 0,41 м/с.

**Большеберцовые артерии и артерии стопы** – кровотоков коллатеральный билатерально.

**Заключение:** множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,7 мм толщиной (стеноз до 51%) билатерально в осмотренных артериях на уровне бедренных и подколенных артерий. Магистральный измененный кровотоков на уровне обеих подколенных артерий. Коллатеральный кровотоков на уровне большеберцовых артерий и тыльной артерии стопы.

### **Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий**

Утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий билатерально до 1,2 мм. Гемодинамически незначимая атеросклеротическая бляшка в области устья внутренней сонной артерии слева со стенозом просвета сосуда до 36%.

Таким образом, у пациента диагностированы умеренные когнитивные нарушения и атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с их хронической ишемией степени IIb и явлениями умеренно выраженной перемежающейся хромоты. Фоновыми заболеваниями, способствовавшими поражению головного мозга и периферических артерий, явились АГ III стадии (очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений) и сахарный диабет второго типа. Следует отметить, что, согласно обновленным рекомендациям Минздрава РФ по АГ 2020 года [2], для данного больного целевой уровень АД составляет 120–130 / 70–79 мм рт. ст. Это связано с возрастом больного (до 65 лет) и отсутствием хронической болезни почек, поскольку именно эти факторы имеют решающее значение в определении уровня целевого АД согласно рекомендациям [2].

Поскольку у пациента присутствуют КН, а также не достигнуто целевое АД, было принято решение о назначении препарата ницерголин (Сермион), который доказанно повышает уровень когнитивного функционирования и, благодаря альфа-адреноблокирующему действию, обладает легким гипотензивным эффектом. Также ницерголин улучшает

кровообращение и, согласно российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019 года [11], может применяться при ЗПА. Это послужило дополнительным фактором для его назначения нашему больному, имеющему ЗПА. Препарат был назначен в таблетированной форме 10 мг три раза в сутки.

При контрольном визите через 2 недели на терапии пациент отмечает положительную динамику: уменьшилась интенсивность болей в икроножных мышцах, дистанция безболевого ходьбы увеличилась до 230–250 м, повысилась работоспособность, улучшилась способность к концентрации внимания. АД, по данным офисного измерения, в положении сидя – 126/77 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин. Ортостатическая проба: АД через минуту нахождения в вертикальном положении – 125/78 мм рт. ст., пульс 74 уд. в минуту; АД через 3 мин нахождения в вертикальном положении – 126/75 мм рт. ст., пульс 77 уд. в минуту. Самочувствие пациента на фоне вертикализации хорошее. Ортостатической гипотонии не выявлено.

Исходя из положительной динамики в состоянии больного и хорошей переносимости терапии больному было рекомендовано продолжить прием ницерголина с контрольным визитом через 3 месяца.

При контрольном визите через 3 месяца: самочувствие пациента хорошее, жалоб нет, нежелательных лекарственных реакций не наблюдает. Больной отмечает существенное улучшение памяти, внимания, дистанция безболевого ходьбы возросла до 500–600 м. Офисное АД – 123/74 мм рт. ст. (целевой уровень АД согласно европейским и российским рекомендациям [2, 3]).

СМАД – см. табл. 2, рис. 2.

На протяжении периода мониторинга отмечается стабильный контроль АД без эпизодов гипотонии.

Нейропсихологическое исследование. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 29 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. По сравнению с первым визитом скорость выполнения заданий увеличилась, отклонений от возрастной нормы ни в одном из использованных тестов не отмечается.

Таким образом, в описанном клиническом примере на фоне терапии ницерголином произошло улучшение когнитивного функционирования и уменьшение выраженности ишемии нижних конечности. Кроме того, отмечался некоторый дополнительный антигипертензивный эффект, на фоне чего больной достиг целевых цифр АД в своей клинической категории: 120–129 / 70–79 мм рт. ст. [2].

Такие результаты терапии согласуются с рядом литературных данных. Прежде всего заслуживает внимания кохрейновский систематический обзор [21], посвященный анализу эффектов ницерголина у пациентов с КН или деменцией, в который вошли 11 двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Период наблюдения варьировал от месяца до 2 лет. Ницерголин назначался в дозе 30–60 мг в сутки. Среди шкал, оценивающих когнитивный и поведенческий статус, гериатрическая шкала клинической оценки по Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale,

Показатели СМАД пациентка К., 62 лет, на фоне 12 недель терапии ницерголином

|                               | Дневное время             | Ночное время             |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| САД, мм рт. ст.               | 120 (норма: 100–134 [19]) | 104 (норма: 91–119 [19]) |
| ДАД, мм рт. ст.               | 73 (норма: 65–84 [19])    | 64 (норма: 51–69 [19])   |
| Вариабельность САД            | 13 (норма: до 15 [20])    | 11 (норма: до 15 [20])   |
| Вариабельность ДАД            | 10 (норма: до 14 [20])    | 6 (норма: до 12 [20])    |
| Среднесуточное ПА, мм рт. ст. | 41 (норма)                |                          |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПА – пульсовое артериальное давление. Суточный индекс САД – 14% (диппер); суточный индекс ДАД – 19% (диппер). Величина утреннего подъема САД – 42 мм рт. ст. (норма), ДАД – 29 мм рт. ст. (норма); скорость утреннего подъема САД 8 мм рт. ст. в час (норма), ДАД – 5 мм рт.ст. в час (норма).

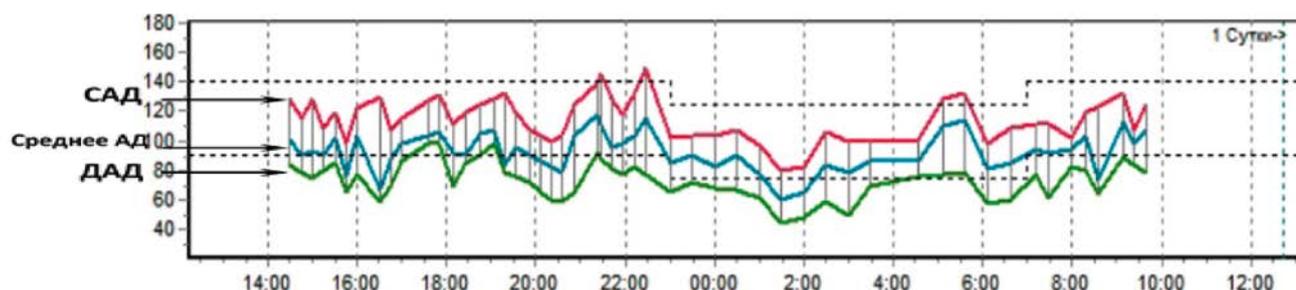


Рисунок 2.

SCAG) использовалась у наибольшего количества пациентов ( $n = 814$ ). Согласно данным, полученным по ней, терапия ницерголином оказывала благоприятный эффект, приводя к уменьшению выраженности поведенческих нарушений –5,18 балла (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: от –8,03 до –2,33;  $p = 0,0004$ ). Положительное влияние препарата проявлялось уже через 2 месяца лечения и достигало статистической значимости через полгода. У 261 больного когнитивные функции оценивались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС; *англ.* Mini-Mental State Examination, MMSE), а у 342 больных – посредством шкалы ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale, оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала). Через 12 месяцев терапии ницерголином улучшение когнитивного функционирования по КШОПС составило +2,86 балла (95% ДИ: 0,98–4,74;  $p = 0,003$ ). По данным ADAS-Cog, на фоне применения рассматриваемого препарата наблюдался тренд улучшения уровня когнитивных функций: –1,25 балла (95% ДИ: от 3,62 до 1,11;  $p = 0,30$ ). Также было обнаружено статистически значимое ( $p = 0,02$ ) улучшение краткосрочной памяти в тесте Рея на слухоречевое заучивание (Auditory Verbal Learning Test, AVLT) на фоне применения ницерголина по сравнению с плацебо: +3,6 балла (95% ДИ: 0,50–6,67;  $p = 0,02$ ). Кроме того, использование препарата ассоциировалось с улучшением состояния пациентов согласно шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression) – отношение шансов 3,33 (95% ДИ: 2,50–4,43;  $p = 0,00001$ ). Следует отметить, что на данный момент Сермион (ницерголин) зарегистрирован в 30 странах мира и обладает убедительной доказательной базой – всего было проведено более 50 рандомизированных клинических исследований

с включением более 4 тыс. пациентов, подтвердивших высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности препарата [21–24].

Положительное влияние ницерголина на когнитивные функции было подтверждено и в открытом исследовании [25] с участием 10448 пациентов с сосудистыми заболеваниями и снижением памяти. Препарат применялся в дозе 30 мг в сутки и обеспечивал улучшение памяти, внимания, интереса к жизни, межличностного взаимодействия, снижал выраженность головокружения и шума в ушах. Примечательно, что в этой работе результате достигали статистической значимости уже через весьма короткий период времени – месяц.

Еще в одном европейском многоцентровом исследовании [26], где большинство пациентов получали терапию согласно двойному слепому дизайну, после 12 месяцев периода наблюдения было обнаружено, что в группе плацебо, согласно шкале ADAS-Cog, ухудшение когнитивного функционирования более выражено и (или) происходит быстрее по сравнению с пациентами, получающими ницерголин (соответственно +4,0 и +2,0 балла).

Как известно, развитие КН взаимосвязано с формированием в веществе головного мозга очагов лейкоареоза [23]. В этой связи следует привести результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования A. Ves и соавт. [27], в котором у пациентов ( $n = 72$ ) с АГ и очагами лейкоареоза, верифицированными с помощью компьютерной томографии, и исходно не имевшими деменции, изучались эффекты ницерголина в дозе 30 мг два раза в сутки на когнитивные функции. Период наблюдения в работе составлял 24 месяца. Все пациенты также получали антигипертензивную терапию, и их артериальное давление находилось на целевом уровне. Исходно пациенты в группе ницерголина

и плацебо были сопоставимым по всем клинико-демографическим характеристикам, включая когнитивный статус, за исключением отсроченного воспроизведения в тесте AVLT, показатели которого были лучше в группе плацебо ( $p = 0,04$ ). В конце периода наблюдения авторы обнаружили, что на фоне применения ницерголина КН оказались менее выражены по сравнению с группой плацебо. Терапия данным препаратом ассоциировалась с лучшими показателями по доменам памяти (непосредственное и отсроченное воспроизведение в тесте AVLT;  $p = 0,026$  и  $p = 0,013$  соответственно; результаты теста зрительной ретенции Бентона [Benton Visual Retention Test],  $p = 0,002$ ), внимания и концентрации (тест вычеркивания букв [Letter Cancellation Test],  $p = 0,043$ ; арифметический субтест шкалы измерения интеллекта у подростков и взрослых Векслера [Wechsler Adult Intelligence Scale-R Digit Symbol subtest],  $p = 0,006$ ).

Важно отметить и очень хороший профиль безопасности и переносимости ницерголина. Здесь следует привести результаты систематического обзора и метаанализа М. Fiorovanti и соавт. [24], в котором оценивались параметры безопасности терапии данным препаратом по сравнению с плацебо или другими лекарственными средствами. В работу вошло 29 рандомизированных контролируемых исследований, преимущественно проведенных в странах Европы. Средний возраст лиц, включенных в исследование, варьировал от 48 лет до 81 года, а общее количество участников – от 16 до 346 человек. Мужчины составляли 17,9–76,7%. Период наблюдения составлял от 6 дней до 24 месяцев и в большинстве работ ( $n = 17$ ) равнялся 3 месяцам и более. В 16 исследованиях ницерголин назначался в суточной дозе до 30 мг, в 12 исследованиях – в дозе 60 мг в сутки. В результате было выявлено, что частота отмены терапии была ниже в группе ницерголина, однако этот показатель не достигал статистической значимости как по отношению к плацебо – относительный риск (ОтнР) = 0,92; 95% ДИ: 0,7–1,21 ( $p = 0,57$ ), так и по отношению к прочим вариантам терапии – ОтнР = 0,45; 95% ДИ: 0,10–1,95 ( $p = 0,28$ ). Отмечалась тенденция к несколько большей частоте нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в целом в группе ницерголина – ОтнР = 1,05; 95% ДИ: 0,93–1,2 ( $p = 0,42$ ), но встречаемость серьезных НЛР, наоборот, на фоне применения ницерголина была меньше – ОтнР = 0,85; 95% ДИ: 0,50–1,45. Частота возникновения тревожных расстройств при применении ницерголина была статистически значимо ( $p = 0,01$ ) меньше по сравнению с плацебо – ОтнР = 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,88. Прочие НЛР (диарея, головокружение, сонливость) встречались реже в группе ницерголина по сравнению с приемом плацебо или иных лекарственных препаратов, но различия статистической значимости не достигали. Ни в одном из исследований не наблюдалось развития эрготизма и фиброза тканей на фоне терапии ницерголином. Авторы пришли к выводу, что хотя ницерголин и является производным алкалоидов спорыньи, его профиль безопасности существенно лучше прочих представителей данной фармакологической группы (эрготамина и эрготоксина), и даже не отличается от такового у плацебо.

Сходные с описанным выше метаанализом результаты были получены и в других исследованиях [28, 29]. Следует обратить особое внимание, что в одном из них, небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [29], на фоне терапии ницерголином НЛР не наблюдались в принципе, в том числе не было зафиксировано эпизодов гипотонии. Это важно, с точки зрения незначительной способности препарата снижать АД. Необходимо также подчеркнуть, что и в описанном нами клиническом примере, по данным СМАД в динамике, эпизодов гипотонии в течение суток на фоне приема ницерголина не наблюдалось и профиль АД имел нормальный суточный тренд в виде типа «диппер».

В контексте дополнительных эффектов ницерголина у полиморбидных пациентов важна и его способность улучшать как периферическое, так и центральное кровообращение [23]. В представленном клиническом примере у пациента с ЗПА на фоне терапии данным препаратом увеличилась дистанция безболевого ходьбы, что отражает улучшение кровотока в артериях нижних конечностей и снижение выраженности их ишемии. Благодаря такой способности ницерголин внесен в российские национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний [11] артерий нижних конечностей, в которых указано, что препарат обладает вазодилатирующим и антиагрегантным механизмом действия. Эксперты обращают внимание на обширную доказательную базу эффективности препарата при ЗПА, представленную 17 исследованиями [30–34]. Во всех из них отмечалось быстрое наступление терапевтического эффекта, снижение выраженности симптомов, особенно перемежающейся хромоты и болевых ощущений в покое при очень хорошем профиле безопасности. Эффективность ницерголина доказана у больных различных возрастных групп с периферическими сосудистыми и метаболическими нарушениями, с различной степенью тяжести поражения сосудов конечностей [11]. В связи с этим, опираясь на данные доказательной медицины, эксперты заключают, что ницерголин рекомендуется как дополнительный препарат для консервативной терапии ЗПА для увеличения дистанции безболевого ходьбы при перемежающейся хромоте.

Ницерголин оказывает вазоактивные эффекты как альфа-адреноблокатор, способствуя интенсификации кровотока по коллатералям, и, кроме того, реализует альфа-2-адреноблокирующее действие на тромбоцитах, способствуя перераспределению внутриклеточных запасов  $Ca^{2+}$  от их перимембранных областей в депо, тем самым подавляя агрегацию [23]. Необходимо отметить, что аналогичные наблюдаемым в описанном клиническом примере положительные эффекты на периферическое кровообращение были продемонстрированы в исследовании В. Meilhas и соавт. [34], в которое вошли больные с перемежающейся хромотой и сахарным диабетом второго типа ( $n = 131$ ). Из них ницерголин получали 65 человек, а остальные 66 лиц – нафтидрофурил. Период наблюдения составил 6 месяцев. В группе ницерголина наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение тяжести болей и увеличение времени до возникновения

более ( $p = 0,003$ ), увеличение дистанции безболевого ходьбы ( $p = 0,013$ ), улучшение общего функционирования ( $p = 0,001$ ) и снижение дискомфорта по визуальной аналоговой шкале ( $p < 0,05$ ).

Антиагрегантный эффект ницерголина (препарат Сермион) был продемонстрирован в исследовании E. Pogliani и соавт. [35], в котором у 60 пациентов с тромбозом болей к терапии антагонистом витамина К добавляли либо данный препарат, либо плацебо. В данной работе ницерголин доказал оптимальный профиль безопасности: в конце периода наблюдения было обнаружено, что добавление рассматриваемого препарата к лечению не влияет на эффективную дозу антикоагулянта, в связи с чем ее статистически значимого изменения на фоне такой комбинированной терапии пациентам не требовалось. Кроме того, у ницерголина отсутствовало влияние на параметры коагуляционного звена гемостаза. Активность протромбина и тромбо-тест, которые оценивались каждые 2 недели, статистически не различались в группах ницерголина и плацебо, в то время как антиагрегационная активность тромбоцитов на ницерголине была подтверждена после 3-месячного лечения. Ницерголин также не влиял на время кровотечения.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании [36] изучалось влияние на стандартизованное время кровотечения четырех антиагрегантных препаратов – двух производных ацетилсалициловой кислоты в одинаковой дозировке (обычный аспирин и микрокапсулированный аспирин), и двух производных эрголина (метерголин и ницерголин), и плацебо. В работу вошло 140 пожилых пациентов. Оценка агрегационных показателей проводилась в двух образцах крови, взятых из правого и левого предплечья исходно натощак, и повторялась через 2 часа после приема препаратов. Контрольное время кровотечения имело нормальное распределение со средним значением 162 с для мужчин и 242 с – для женщин. Среди протестированных препаратов только ацетилсалициловая кислота значительно увеличивала время кровотечения, причем микрокапсулированная форма показала более выраженный эффект, чем обычная. После приема ницерголина, а также метерголина и плацебо значительных изменений во времени кровотечения не наблюдалось.

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует, что ницерголин (Сермион) обладает высокой эффективностью в условиях реальной клинической практики у пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, что выражается в улучшении когнитивного функционирования, вазоактивных эффектах на уровне периферических артерий, благодаря чему снижается выраженность симптомов ЗПА. Необходимо подчеркнуть, что, помимо терапевтической эффективности, Сермион обладает оптимальным профилем безопасности и характеризуется очень хорошей переносимостью, что крайне важно для поддержания приверженности пациентов к лечению и минимизации рисков, ассоциированных как с непосредственно с заболеванием (-ями), так и с проводимой терапией.

#### Список литературы

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Lukanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (1): 5–66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
2. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687> Дата последнего доступа: September 18, 2020 [Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: clinical guidelines «Arterial hypertension in adults.» <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687> Last accessed September 18, 2020 (In Russ.)]
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
4. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (6): 7–122. [Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (6): 7–122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kowator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venemo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018; 39 (9): 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41 (2): 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
7. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых МКБ-10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8; E11.9. Год утверждения: 2019. ID: 290 [Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults ICD-10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8; E11.9. Approved: 2019. ID: 290 (In Russ.)]
8. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001; 24 (8): 1433–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1433>.
9. Kamil S, Sehested TSG, Carlson N, Houllind K, Lassen JF, N Bang C, Dominguez H, Pedersen CT, Gislason GH. Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 – a nationwide study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19 (1): 234. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1213-1>.
10. Frank U, Nikal S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraïm A, Canning C, Dimakakos E, Gottsäter A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pécsvárdy Z, Poredós P, Quére I, Rozfočil K, Stanek A, Vasic D, Visonà A, Wautrecht JC, Bulvas M, Colgan MP, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019; 48 (Suppl 102): 1–79. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000834>.
11. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва, 2019, 89 с. [Bockeria L.A., Pokrovsky A.V., Akchurin R.S. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow, 2019, 89 p. (In Russ.)]
12. de Koning L, Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007; 28 (7): 850–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm026>.
13. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4 (2): 363–81. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S1839>.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция. Руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ 2010; 264 с. [Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementia. A guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform 2010; 264 p. (In Russ.)]
15. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med.* 2016; 51 (2): 171–81. <https://doi.org/10.1177/10091217416636579>.
16. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology.* 2002; 59 (10): 1594–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8>.

17. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва, «МЕДпресс-информ», 248 с. [Levin O. S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. Moscow, MEDpress-inform, 248 p. (In Russ.)]
18. Noh J, Kim HC, Shin A, Yeom H, Jang SY, Lee JH, Kim C, Suh I. Prevalence of Comorbidity among People with Hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2013. *Korean Circ J*. 2016; 46 (5): 672–680. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.5.672>.
19. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omron S, Palafini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring*. *J Hypertens*. 2014 Jul; 32 (7): 1359–66. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>.
20. Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В., Епифанова О. Н., Рункина Н. К., Дмитриев В. В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. (Методические вопросы), 38 с. [Rogoza A. N., Nikolsky V. P., Oshchepkova E. V., Epifanova O. N., Runikhina N. K., Dmitriev V. V. 24-hour monitoring of blood pressure in hypertension. (Methodological questions), 38 p. (In Russ.)]
21. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2001 (4): CD003159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003159>.
22. Minfeng H, Xiu R, Shenglong G, Xiangyang G, Ni M, Xin Z, Zhongliang W. A Meta analysis on nicergoline in the treatment of cognitive impairment. *Journal of Shanxi Medical University*. 2017; 5: 479–484. <https://doi.org/10.1013753/jissn10-6611.2017.05.017>
23. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008; 28 (9): 533–52. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
24. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014; 4 (7): e005090. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005090>.
25. Boulu P. Effets du Sermion® sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo medical*. 1990; 397: 24–7.
26. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, Battaglia A. Nicergoline in the Treatment of Mild- to- Moderate Alzheimer's Disease. *Clin Drug Investig*. 2001; 21: 621–632. <https://doi.org/10.2165/00044011-200121090-00004>
27. Bès A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, Calvez R, Stehlé B. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999; 6 (3): 313–22. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x>.
28. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997; 8 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1159/000106595>. PMID: 8997547.
29. Arrigo A, Moglia A, Borsotti L. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial with nicergoline in patients with senile dementia. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1982; 2 (4): 33–41.
30. Schönnenberger F. Clinical study on nicergoline in peripheral arteriopathies. *Farmacoprat*. 1976; 31 (11): 561–7.
31. Pasotti C, Liverta C, Cacciatori D, Pollini C. Attività terapeutica della nicergolina nel trattamento delle vasculopatie cerebrali e periferiche [Therapeutic action of nicergoline in the treatment of cerebrovascular and peripheral disorders]. *Farmacoprat*. 1974; 29 (9): 508–19.
32. Cascone A, Liverta C, Pollini C. Studio controllato con nicergolina versus placebo nei disturbi da insufficienza vascolare cerebrale e periferica negli anziani [Controlled study with nicergoline and placebo in cerebral and peripheral vascular insufficiency in the aged]. *Minerva Cardioangiol*. 1978; 26 (1–2): 95–100.
33. Coscia M. Effetti della nicergolina nelle arteriopatie periferiche degli arti inferiori. Studio a doppia cecità [Effects of nicergoline in peripheral arteriopathies of the lower limbs. Double-blind study]. *Minerva Cardioangiol*. 1972; 20 (9): 497–504.
34. Meilhac B, Montestruc F, Aubin F, Djan F, Rouffy J. Etude comparative randomisée en double-aveugle de la nicergoline et du naffidrofuryl sur la qualité de vie dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente [Double-blind randomized comparative study of nicergoline naffidrofuryl on the quality of life in chronic obliterative arteriopathy of lower limbs with intermittent claudication]. *Therapie*. 1997; 52 (3): 179–86.
35. Pogliani E, Recalcati P, Tantalo V, Breggani P. Wechselwirkung zwischen Aggregationshemmern und Antikoagulantien. Eine Doppelblindstudie bei gleichzeitiger Applikation von Nicergolin und Acenocoumarol [Interaction between anti-aggregating and anticoagulant agents. A double-blind study on the concomitant administration of nicergoline and acenocoumarols]. *Arzneimittelforschung*. 1979; 29 (8a): 1266–9.
36. Praga C, Malisardi P, Pollini C, Cortellaro M, Mars G. Bleeding time and anti-aggregating drugs: a controlled study in elderly patients. *Thrombosis Research*. 1973; 3 (1): 13–22. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(73\)90122-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(73)90122-9)

**Для цитирования:** Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В. Потенциал ницерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример). *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 11–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-11-18>.

**For citation:** Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Ostroumova T. M., Klepikova M. V. Potential of nicergoline in polymorbidity and cognitive impairment (clinical case). *Medical alphabet*. 2020; (19): 11–18 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-11-18>.



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования  
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**  
**КАФЕДРА ТЕРАПИИ И ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ**

Москва, 2-й Боткинский проезд, д.5, больница им. С.П.Боткина, корп.20, тел. (499)7288197  
Москва, Волоколамское шоссе, д.84, ЦКБ №1 «НКЦ ОАО «РЖД», корп.7, тел. (495)4901021

**12**  
**декабря**  
**2020**

**Научно-практическая конференция**  
**«Оптимизация фармако-терапии полиморбидных пациентов»**  
**в дистанционном формате**

Научно-практическая конференция состоится 12 декабря 2020 года в дистанционном формате.  
Организатор мероприятия – кафедра терапии и полиморбидной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.  
Ответственный: доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии Василий Николаевич Буторов  
Тел. 89154268206, [butorovVN@gmail.com](mailto:butorovVN@gmail.com).



# Метаболическая терапия при коморбидной патологии

**А. Л. Верткин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

**А. С. Сычева**, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

**А. В. Носова**, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

**Г. Ю. Кнорринг**, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

**Г. В. Завьялов**, студент лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

## Metabolic therapy for comorbid pathology

A.L. Vertkin, A.S. Sycheva, A.V. Nosova, G.U. Knorring, G.V. Zavyalov

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

### Резюме

**Демографические изменения, нарастающая частота коморбидности заставляют внимательно относиться к назначаемой терапии и контролю межлекарственных взаимодействий. Перспективным может являться применение полимодальных средств с плейотропными эффектами, оказывающими воздействие на ключевые точки развития коморбидной патологии.**

**Ключевые слова:** коморбидность, метаболическая терапия, пневмония, хроническая сердечная недостаточность, мельдоний.

### Summary

**Demographic changes, the increasing frequency of comorbidity make us pay close attention to the prescribed therapy and control of drug to drug interactions. The use of polymodal drugs with pleiotropic effects that affect the key points of development of comorbid pathology may be promising.**

**Key words:** comorbidity, metabolic therapy, pneumonia, chronic heart failure, meldonium.

### Актуальность проблемы

По данным Всероссийской переписи населения 2010 года [1], в нашей стране проживают около 47 млн человек пожилого возраста, до 30% из них страдают явными ограничениями подвижности, 8% не выходят из квартир и 5% не покидают постели [2]. Очевидно, что такая значимая доля (1/3 всего населения) пожилых людей создает существенную нагрузку на медицинскую и социальные службы в первую очередь из-за большой частоты выявляемой патологии. Проблема коморбидности становится все более актуальной в силу увеличения числа пациентов с пятью и более коморбидными заболеваниями (на 16% за 10 последних лет) [1, 2].

Впервые определение ко- или полиморбидности дал А. Р. Feinstein в 1970 году, понимая под коморбидностью наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего

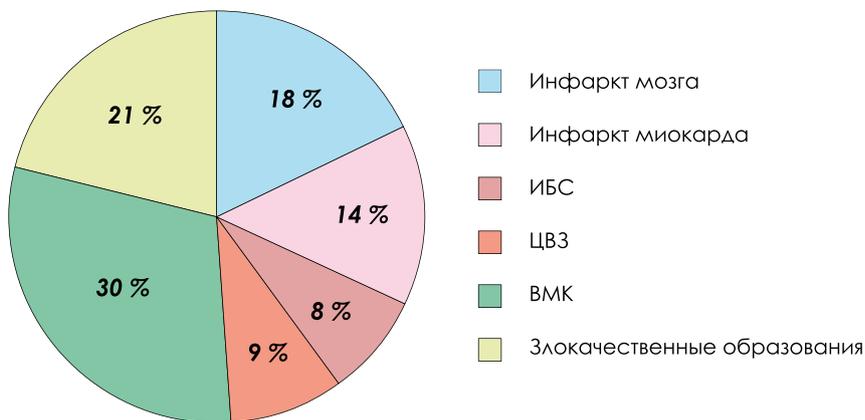


Рисунок 1. Причины летальных исходов у пациентов с коморбидной патологией.

заболевания, и всегда отличается от него [3]. За прошедшие 50 лет тема коморбидности стала одной из основных в понимании механизмов развития большинства нозологических форм [4, 5].

Сердечно-сосудистая патология является ведущей в структуре заболеваемости и смертности, и, конечно, именно эти заболевания формируют и базис коморбидности. По нашим

данным, основными причинами летальных исходов при коморбидной патологии в 90% случаев являются острые и хронические формы кардио- и цереброваскулярных заболеваний [5] (рис. 1).

Таким образом, можно говорить, что ССЗ являются основой коморбидной патологии, представляя собой известный сердечно-сосудистый континуум. Среди этих забо-

леваний – гипертоническая болезнь, острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, а также цереброваскулярные заболевания – ОНМК и хроническая ишемия головного мозга.

Исходя из определения коморбидности как «сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них» логично считать, что в основе патогенеза коморбидных заболеваний лежат единые патофизиологические процессы (стимуляция синтеза свободных радикалов, агрессивных медиаторов воспаления, снижение способности синтеза белков, дефицит ферментов цикла Кребса), приводящих к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, инициации апоптоза клеток и дефициту энергии [5]. Этот универсальный механизм повреждения действует однотипно во всех органах и тканях (вызывает развитие кислородного голодания), что приводит к полисистемному поражению и обуславливает развитие полиморбидной патологии.

Для многих из этих состояний объединяющими являются нарушения баланса между процессами оксидативного стресса и активностью антиоксидантов. Повышенное образование и недостаточное обезвреживание свободных радикалов считается универсальным механизмом повреждения клеток и тканей при любых патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих к апоптозу [6]. Таким образом, логично предположение, что препараты, обладающие антиоксидантным, антигипоксикантным и цитопротективным эффектами, могут рассматриваться как претенденты для патогенетической базисной надмолекулярной фармакотерапии [6, 7].

Представителем подобного направления является мельдоний, который относится к классу парциальных ингибиторов  $\beta$ -окисления жирных кислот. Основной эффект

мельдония – улучшение эффективности использования кислорода, переключение метаболизма на более экономичные пути и защита тканей от последствий оксидативного стресса. Сохранность транспорта АТФ в цитозоль и усиление гликолиза обеспечивают наиболее энергетически выгодный способ образования аденозинтрифосфата.

Особенно эти действия ценны в условиях повышенной нагрузки и ишемии. Мельдоний (Милдронат®) относят к классу так называемых цитопротекторов – антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение клеток организма как раз в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Он является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [8]. Милдронат® ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина, при том что карнитин способствует проникновению ЖК в клетку, где происходит процесс их  $\beta$ -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из ЖК, поступивших в митохондрии, образуются макроэргические соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

Под влиянием препарата Милдронат® в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина и снижается концентрация карнитина, в результате чего в митохондриях поступает меньше длинноцепочечных ЖК (ДЦЖК). Другие парциальные ингибиторы окисления ЖК не способны предотвращать накопление в митохондриях активированных форм ДЦЖК – ацил-КоА и ацилкарнитина, а также предупреждать вредное влияние этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [8].

Процессы окисления ЖК и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости: если подавляется окисление ЖК, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода клетке выгоднее использовать

окисление глюкозы, чем ЖК, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Таким образом, Милдронат®, частично замедляя транспорт ЖК, уменьшает их окисление, в результате чего потребность клетки в кислороде уменьшается. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитина и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток. Уменьшение скорости окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии – окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие препарата Милдронат® на ишемизированные клетки [10, 11]. Препарат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, поскольку система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы.

Милдронат® восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки [10, 12]. Сложные эфиры мельдония и гамма-бутиробетаина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат®, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO), что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции и эндотелиальной функции [13].

Опосредованно мельдоний усиливает образование оксида азота, что приводит к улучшению микроциркуляции, устранению вазоспазма при активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой системы, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов (антипротромбогенный эффект), улучшает сократимость миокарда, уменьшает метаболический ацидоз и накопление молочной кислоты [6].

Такой набор благоприятных эффектов определяет эффективность применения мельдония при широком спектре заболеваний.

## Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность

ИБС и ХСН явились наиболее яркими моделями исследования мельдония. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I показали, что мельдоний 500 мг два раза в сутки в сочетании со стандартной терапией у 512 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) через 3 месяца терапии статистически достоверно увеличивал время до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии (с  $362,15 \pm 119,92$  до  $382,49 \pm 142,29$  с) [14].

В открытом рандомизированном исследовании у 140 пациентов с ОКС было показано, что включение мельдония (1 г в сутки внутривенно в течение 2 недель, далее – переход на пероральный прием до 1,5 месяца) в комплексную терапию ОКС достоверно ускоряло восстановление максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ вне зависимости от проведения тромболитика, положительно влияло на диастолическое наполнение и время изоволюметрического расслабления ЛЖ при увеличении режима физических нагрузок в раннем реабилитационном периоде ОКС [15].

У больных с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-ИМ без ХСН в анамнезе ( $n = 140$ ) комплексная терапия с ранним включением мельдония (1 г в сутки внутривенно в течение 2 недель с переходом на прием *per os* до 1,5 месяца) способствовала ускоренному восстановлению диастолической функции левого желудочка, снижению концентрации NT-proBNP в крови, снижению частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций в первые 6 часов после тромболитика и снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов [16].

Внутривенное применение мельдония в течение 10–14 дней в дозе 1 000 мг в сутки в составе комби-

нированной терапии у 150 больных после ОИМ с проявлениями недостаточности кровообращения I–II стадии (по NYHA) приводило к улучшению показателей эхокардиографии и показателей адаптации к физическим нагрузкам и снижению летальности [17].

Влияние мельдония в дозе 1 000 мг в сутки внутривенно в комплексной терапии в восстановительном периоде у больных в раннем постинфарктном периоде ( $n = 60$ ) на 3–4-й неделе после ОИМ с наличием СН II–III ФК (Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2002) выразилось в виде снижения частоты эпизодов ишемии, приступов стенокардии и потребности в приеме нитратов, общем улучшении состояния пациентов, уменьшении концентрации NT-proBNP в крови, в улучшении диастолической функции сердца и снижении числа пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ [18].

Амбулаторное применение мельдония в течение 12 недель по 500 мг два раза в сутки у пациентов, перенесших ИМ и выписанных на амбулаторное наблюдение ( $n = 67$ ), выявило замедление прогрессирования ХСН и снизило частоту госпитализаций, уменьшило число приступов стенокардии, аритмий, повысило качество жизни и привело к снижению уровня тревожности [19].

Включение мельдония в течение 4 недель в комплекс терапии ИБС и ХСН II–III ФК с фракцией выброса менее 45% обеспечило более достоверное повышение фракции выброса, уменьшение значений конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ, повысило толерантность к физической нагрузке [20].

Наш опыт применения Милдроната в составе комбинированной терапии у больных с декомпенсацией ХСН в виде ступенчатой схемы (7–10 дней препарат вводился внутривенно по 1 000 мг в сутки, далее – *per os* в той же дозе в течение 3 месяцев) позволил выявить положительное влияние мельдония: у наших пациентов уменьшались проявления ХСН, снизилась тяжесть ФК ХСН,

а также уменьшилось содержание в крови больных уровня NT-proBNP, что оказывает благоприятное влияние на прогноз пациентов, снижая вероятность повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Низкий уровень NT-proBNP является прогностически благоприятным признаком и ассоциируется с более низкой вероятностью летального исхода и высоким уровнем качества жизни пациентов с ХСН, благоприятно влияет на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшается число пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, и улучшается диастолическая функция сердца) [10].

Важным направлением применения мельдония должна стать терапия сахарного диабета (СД), например, у пациентов с ХСН и ИБС на фоне СД второго типа, помимо влияния на проявления сердечно-сосудистой патологии [21, 22], отмечено благоприятное влияние на уровень гликированного гемоглобина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [23] и улучшение течения диабетической нейропатии (ослабление невропатических болей и парестезии в конечностях) и нефропатии (улучшение гломерулярной фильтрации, снижение уровня креатинина и микроальбуминурии) [24].

## Цереброваскулярные заболевания

При оценке эффективности мельдония при остром ишемическом инсульте отмечено как цитопротекторное, так и вазодилатирующее действие, обеспечивающее антиишемический эффект препарата [25]. Ступенчатое применение мельдония (внутривенно капельно по 10 мл 10%-го раствора ежедневно 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 недель) в комплексе со стандартной терапией у 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта обеспечило более выраженное снижение неврологического дефицита по шкале NIHSS, увеличение уровня самообслуживания по модифицированной шкале Рэнкина и уровня двигательной активности по индексу мобильно-



Рисунок 2. Оценка длительности госпитализации в группах сравнения [35].

сти [26]. Показана эффективность мельдония в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией [27].

У пожилых пациентов с АГ и легкими и умеренными когнитивными нарушениями оценены режимы прерывистого (3 месяца терапии – 3 месяца перерыва) и постоянного (на протяжении 52 недель) приема мельдония в дозе 1000 мг в сутки ( $n = 180$ ). Показано, что оба режима терапии препарата способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, однако постоянный режим приема предпочтителен, что проявляется более выраженным

улучшением показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижением времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшением отсроченного запоминания, увеличением среднего балла по тесту Векслера [28]. Эти результаты подтверждены и другими исследователями [29].

В нашем исследовании использования Милдроната у длительно иммобилизованных пациентов (ДИП) с цереброваскулярными заболеваниями отмечено усиление эффекта гипотензивной и гипополипидемической терапии, ускорение достижения целевых значений АД, а также более эффективное и быстрое снижение уровня общего холесте-

стерина, преимущественно за счет уменьшения содержания триглицеридов и ЛПНП [2]. Использование мельдония в составе комплексной терапии ДИП с цереброваскулярными заболеваниями существенно улучшает когнитивные функции, улучшает мобильность пациентов, улучшает настроение (использовались индекс Бартела, модифицированная шкала Рэнкин, индекс мобильности Ривермид, краткая шкала оценки психического статуса [Mini Mental State Examination, MMSE]). Полученные результаты позволяют рекомендовать Милдронат для лечения у длительно иммобилизованных пациентов хронической ишемии головного мозга и для вторичной профилактики инсультов и гипертензивной болезни.

#### Перспективные области применения мельдония

Положительный эффект от назначения мельдония получен у пациентов с астенией [30, 31], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [32], синдромом вегетативной дисфункции [33], наличием адаптационных нарушений [34].

Накопленные положительные результаты применения Милдроната обосновали его использование в комплексной терапии у пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью [35]. В открытое краткосрочное исследование было отобрано 77 пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, и с патологией сердца; из них 59 человек получали в качестве метаболической поддержки Милдронат® в суточной дозе 1000 мг, у 18 аналогичных коморбидных пациентов применялась только стандартная терапия. В результате исследования выявлено сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, различие статистически достоверно ( $p < 0,01$ ), рис. 2.

Лабораторные показатели и их динамика не имели достоверных различий между группами, однако в группе, получавшей Милдронат, отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) сни-

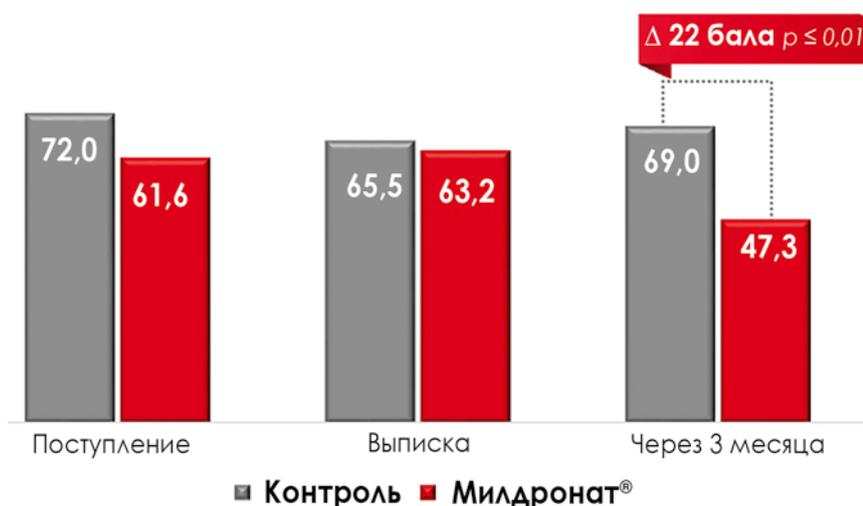


Рисунок 3. Оценка выраженности астении по шкале MFI-20 в основной и контрольной группах исследования [35].

жение уровня С-реактивного белка ( $-55,8\%$  на момент выписки относительно первого дня госпитализации;  $p < 0,01$ ) и D-димера к моменту выписки. Через 3 месяца результаты оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в основной группе были достоверно меньше на  $62,2\%$ , чем в контроле ( $p < 0,01$ ). Через 3 месяца наблюдения в группе препарата Милдронат® отмечалось значительное улучшение качества жизни ( $p < 0,01$ ), проявления астении были значительно (на 21,7 балла) и достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ), рис. 3.

### Заключение

Мельдоний (Милдронат) хорошо исследован, а в клинических условиях демонстрирует следующие свойства:

- антигипоксантами (оптимизирует потребление тканями кислорода и снижает потребность в нем, повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии);
- антиоксидантными (снижает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает активность эндогенных антиоксидантов, уменьшает последствия окислительного стресса);
- цитопротекторными (повышает эффективность метаболизма и уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот);
- ангиопротекторными (стимулирует синтез оксида азота, улучшает функцию эндотелия и микроциркуляцию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и увеличения эластичности мембран эритроцитов);
- энергопротективными (повышает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивает энергетический потенциал клетки, снижает накопление лактата) на фоне высокой терапевтической безопасности.

Безусловно важно, что мельдоний демонстрирует разноплановые по-

ложительные эффекты при широком круге патологии, что позволяет рассматривать его как препарат базисной (наднозологической) фармакотерапии, особенно у коморбидных пациентов.

### Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru> (дата обращения: 15.09.2020).
2. Вёрткин А. А., Шевцова В. А. Опыт применения мельдония у длительно иммобилизированных пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Амбулаторный прием*. 2015; 1: 23–26.
3. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *J. Chron. Disease*. 1970. Vol. 23. N7. P. 455–468.
4. Вёрткин А. А., Скотников А. С., Румянцев М. А. Коморбидность в клинической практике // *Архив внутренней медицины*, № 1, 2011, с. 16–20.
5. Вёрткин А. А., Ховасова Н. О. Коморбидность – новая патология. Техноlogy ее профилактики и лечения. *Архив внутренней медицины*. 2013. № 4 (12). С. 68–74.
6. Недогада С. В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208.
7. Ширинский В. С., Ширинский И. В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сиб. мед. журн.* 2014; 29 (1): 7–12.
8. Калвиныш И. Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс. 2002; 112 с.
9. Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. с соавт. Биохимические механизмы действия Милдроната в условиях ишемического стресса. *Врачебное дело*. 2004; 2: 68–74.
10. Сычева А. С., Царегородцев С. В., Кебина А. Л., Верткин А. А. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач*. 2019; 2: 11–15.
11. Верткин А. А., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В. с соавт. Мельдоний: эффективные точки применения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 2: 94–97.
12. Верткин А. А., Ховасова Н. О., Литвин Т. Г. Корректоры метаболизма – важное дополнение в профилактике послеоперационных нехирургических осложнений у больных отделений общей и сосудистой хирургии. *Медицинский алфавит*. 2012; 6: 27–34.
13. Маколкин В. И., Осадчий К. К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Consilium medicum*. 2004; 5: 304–307.
14. Dzerve V. MILSSI Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSSI I". *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (10): 544–51.
15. Титова А. В., Цуканова Ю. А. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне тромболизиса и терапии цитопротектором милдронат. *Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков*. Курск: МедТестИнфо, 2016; с. 331–3.
16. Михин В. П., Черныгина М. А., Панченко Г. В. и др. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. *Кардиология*. 2014; 11: 11–9.
17. Олимов Н. Х., Элтаназаров М. Д., Собитов Ш. Место метаболической терапии в нарушении экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями недостаточности кровообращения. *Доклады Академии наук Республики Таджикистан*. 2015; 58 (7): 640–6.
18. Стаценко М. Е., Шилина Н. Н., Туркина С. В. Применение мельдония в комплексном лечении

больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (4): 30–5.

19. Нецаева Г. И., Желтикова Е. Н. Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология*. 2015; 55: 8, 35–42.
20. Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Перепеч Н. Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 1999; 77 (3): 41.
21. Горюцкий В. Н., Тепляков А. Т., Лукинов А. В. и др. Эффективность применения селективного b1-блокатора небиволола и цитопротектора милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца, осложненной сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. мед. журн.* 2009; 24 (4–2): 55–61.
22. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 3 (77): 69–75.
23. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 2 (82): 45–51.
24. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Толстов С. Н. Место р-foх-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2 (88): 102–10.
25. Zhu Y, Zhang G, Zhao J et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (10): 755–60.
26. Котов С. В., Исакова Е. В., Волченкова Т. В. и др. Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта. *Альманах клинической медицины*. 2015; 39: 75–80.
27. Шишкова В., Зотова Л., Малюкова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018; 29 (6): 39–44.
28. Недогада С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (5): 33–8.
29. Суслина З. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю., Ким Е. К. Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66 (3): 32–5.
30. Стаценко М. Е., Недогада С. В., Туркина С. В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1).
31. Шавловская О. А. Терапия астении и связанных с ней состояний. *Мед. совет*. 2015; 17: 55–61.
32. Циркин В. И., Нуреев И. Т., Злоказова М. В., Трухина С. И. Влияние милдроната на состояние центральной нервной системы у студентов с признаками синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью. *Вестн. Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. 2010; 6: 105–12.
33. Усова Н. Н., Галиновская Н. В., Латышева В. Я. Коррекция синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков с использованием препарата Милдронат (mildronate). *Рецепт*. 2007; 2 (52): 91–4.
34. Логунова Л. В. Новые аспекты в использовании милдроната для профилактики и коррекции нарушений адаптационных процессов. *Вестн. РУДН*. 2010; 2: 17–24.
35. Верткин А. А., Шишкова В. Н., Сычева А. С., Кебина А. Л., Носова А. В., Урянская К. А., Газикова Х. М., Завьялов Г. В. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия*. 2020; 7: 146–155. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146–155.

**Для цитирования:** Верткин А. А., Сычева А. С., Носова А. В., Кнорринг Г. Ю., Завьялов Г. В. Метаболическая терапия при коморбидной патологии. *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-19-23>.

**For citation:** Vertkin A. L., Sycheva A. S., Nosova A. V., Knorring G. U., Zavyalov G. V. Metabolic therapy for comorbid pathology. *Medical alphabet*. 2020; (19): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-19-23>.

# Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина

**Т. М. Остроумова**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского<sup>1</sup>

**О. Д. Остроумова**, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского<sup>1</sup>, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии<sup>2</sup>

**О. В. Головина**, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

## Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline

T. M. Ostroumova, O. D. Ostroumova, O. V. Golovina

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; Moscow, Russia

### Резюме

Когнитивные нарушения (КН) являются основным клиническим проявлением поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ) и встречаются на самых ранних этапах заболевания. Рассматриваются классификация КН и тактика ведения пациентов с АГ и КН. Представлено описание типичного клинического случая пациентки среднего возраста с легкими КН и АГ, а также их лечение. Рассматривается применение цитиколина для коррекции КН с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, цитиколин.

### Summary

Cognitive impairment (CI) are the main clinical symptom of hypertension-mediated brain damage and are present at the earliest stages of the disease. Classification of CI and clinical approach for patients with hypertension and CI are presented. A case report of a typical patient with hypertension and mild CI and their treatment is described. Evidence based management of CI with citicoline is discussed.

Key words: arterial hypertension, cognitive impairment, citicoline.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой. Хорошо известно, что АГ чаще встречается у пожилых пациентов, однако и в среднем возрасте ее распространенность высока и достигает 44% [1]. Проявлением поражения головного мозга при АГ считают изменения на магнитно-резонансной томографии (МРТ) – гиперинтенсивные изменения белого вещества, лакунарные инсульты и микрокровоизлияния, которые клинически проявляются когнитивными нарушениями (КН) [2]. Для пациентов с АГ характерны так называемые сосудистые КН (СКН), то есть нарушение управляющих (*син. «исполнительные»*, от *англ.* executive functions) функций при сохранной памяти, что отличает их от пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера [3, 4]. Такие пациенты чаще всего предъявляют жалобы на снижение концентрации и устойчивости вни-

мания, трудности в планировании деятельности и переключаемости с одного вида деятельности на другой, возможны замедленность мышления и повышенная отвлекаемость [3, 4]. Выделяют субъективные, легкие, умеренные и тяжелые КН [3, 5]. Субъективные КН диагностируют при наличии у пациента жалоб и отсутствии объективных признаков когнитивного снижения. Под легкими КН понимают небольшое отклонение от возрастной нормы при расширенном нейропсихологическом исследовании. Для умеренных когнитивных нарушений характерны определенные признаки, по данным нейропсихологических методов исследования, но без выраженных нарушений повседневной активности [5, 6]. Выраженные КН (сосудистая деменция) характеризуются выраженными затруднениями в профессиональной и социально-бытовой сферах [3, 6].

Следует отметить, что КН у пациентов с АГ встречаются и в среднем возрасте. При этом они развиваются весьма рано, в том числе и у пациентов с впервые выявленной АГ [7]. По результатам одного из исследований (103 пациента среднего возраста с нелеченой АГ I–II степени, I–II стадии; 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту), пациенты с АГ, по сравнению с контрольной группой, уже на начальных стадиях заболевания хуже справлялись с тестами, оценивавшими переключаемость с одного вида деятельности на другой, а также имели статистически значимо меньший средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций [8].

Тактика ведения пациента с АГ и КН включает в первую очередь нормализацию уровня АД. Однако на настоящий момент недостаточно данных о преимуществе какого-либо класса антигипертензивных препа-

ратов. В недавно опубликованном метаанализе [9] не удалось выявить статистически значимых взаимосвязей между классами антигипертензивных препаратов и снижением риска развития деменции у пациентов в возрасте  $\leq 65$  лет. Имеются данные, что при тяжелых СКН могут быть потенциально использованы ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов (мемантин), однако данные препараты более эффективны при болезни Альцгеймера или ее сочетании с сосудистой деменцией [10]. В связи с этим у пациентов с СКН часто применяются препараты, способные оказывать положительное влияние на КФ. Их эффективность дискутабельна, поэтому особый интерес представляют препараты, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Одним из таких препаратов является цитиколин, который имеет наибольшую доказательную базу среди препаратов, которые принято называть нейропротекторами (14 рандомизированных клинических исследований, возраст пациентов – 55–70 лет, в 12 исследованиях принимали участие пациенты с легкими и умеренными СКН и [или] сосудистой деменцией) [11]. В приведенном клиническом случае рассматривается динамика состояния КФ на фоне применения цитиколина у типичного пациента среднего возраста с АГ и КН.

### Клинический случай

*Пациентка М.*, 56 лет, по профессии экономист. Жалуется на повышенную утомляемость при умственной нагрузке, стало сложнее сконцентрироваться на работе и переключаться с одного вида деятельности на другой. Данные жалобы беспокоят с марта: в связи с эпидемией коронавирусной инфекции пациентка была вынуждена перейти на дистанционный режим работы, ей пришлось осваивать новые компьютерные навыки.

Пациентка в течение последних 5 лет отмечает эпизодическое повышение АД до 160/100 мм рт. ст. Два года назад в поликлинике по месту

жительства пациентке был впервые поставлен диагноз АГ II стадии, II степени. Пациентке была назначена фиксированная комбинация периндоприла 2 мг в сутки и индапамида 0,5 мг в сутки. Пациентка принимала препарат регулярно, на фоне приема АД составляло 125/75 мм рт. ст. по результатам самоизмерения.

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно возрасту, хронические заболевания, помимо АГ, отрицает. В наследственном анамнезе: отец и мать пациентки также страдали АГ, отец умер в 73 года вследствие геморрагического инсульта, мать – в 78 лет от инфаркта миокарда. Вредные привычки: не курит, алкоголь употребляет 1–2 раза в месяц по 150–300 мл слабоалкогольных напитков.

При осмотре: пациентка нормального питания, рост 165 см, вес 65 кг, индекс массы тела – 23 (нормальный вес), окружность талии 75 см. АД: 123/72 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 уд./мин.

В неврологическом статусе: пациентка в сознании, ориентирована в месте и времени, критика сохранена. Черепно-мозговая иннервация – без патологии. Выявляются рефлексы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный с двух сторон. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, S = D. Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус не изменен. Походка без особенностей. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива, проба Ромберга отрицательная. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое исследование: по Монреальской шкале оценки когнитивных функций – 28 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Единственное отклонение от возрастной нормы выявляется в части В теста построения маршрута (пациентке нужно было как можно быстрее провести линию от буквы к цифре, меняя буквы в алфавитном порядке, а цифры – в возрастающем, например: 1–А–2–Б–3–В и т.д.) – 103 с (норма до 90 с).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): часть I (оценка уров-

ня тревоги) – 2 балла (норма), часть II (оценка уровня депрессии) – 0 баллов (норма).

Лабораторные методы исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии.

Электрокардиография: синусовый ритм, отклонение ЭОС влево.

Эхокардиографическое исследование: незначительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка

Дуплексное ультразвуковое исследование общих сонных артерий: комплекс интима-медиа общих сонных артерий не утолщен, неокклюзирующие атеросклеротические бляшки в системе обеих сонных артерий на экстракраниальном уровне (25%).

МРТ головного мозга: единичные гиперинтенсивные изменения белого вещества, лейкоареоз по типу «шапочек». Фазекас 1.

В связи с жалобами пациентки, наличием в неврологическом статусе рефлексов орального автоматизма, отсутствием каких-либо выраженных нарушений при исследовании когнитивного статуса (отклонение от возрастной нормы выявлено лишь в одном из используемых тестов), отсутствием эмоциональных нарушений, наличием признаков поражения органов-мишеней АГ (гипертрофия миокарда левого желудочка, изменения на МРТ головного мозга), пациентке был поставлен диагноз: синдром легких когнитивных нарушений на фоне АГ II стадии, II степени.

Была назначена терапия: Нооцил (цитиколин) 10 мл раз в день в течение 3 месяцев, рекомендовано продолжить прием антигипертензивной терапии.

На повторном приеме через 2,5 месяца: пациентка активных жалоб не предъявляет, отмечает, что на фоне терапии стала меньше уставать во время работы, улучшилось общее состояние, стало легче справляться с рабочими заданиями. Терапию переносила хорошо, побочных эффектов и эпизодов гипо- и гипертонии по результатам самоизмерения АД не отмечалось.

При осмотре: АД – 125/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 82 уд./мин.

Нейропсихологическое исследование: Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 29 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Часть В теста построения маршрута выполняет в соответствии с возрастной нормой.

В приведенном клиническом случае описано улучшение КФ у пациентки среднего возраста с АГ и легкими КН на фоне терапии Нооцилом (цитиколином). Учитывая тот факт, что КН у данной пациентки не были связаны с тревожными и (или) депрессивными нарушениями, а также не являлись следствием нормализации уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, наиболее вероятным представляется положительное влияние цитиколина.

Цитиколин или цитидин-5'-дифосфата холин (ЦДФ-холин) является важнейшим внутриклеточным предшественником, необходимым для синтеза фосфатидилхолина – фосфолипиды, входящего в структуру клеточной мембраны [11]. У пациентов с АГ часто развивается гипоперфузия определенных зон головного мозга [7], что вызывает хроническую ишемию и разрушение фосфатидилхолина до свободных жирных кислот и свободных радикалов, которые оказывают токсическое действие. ЦДФ-холин ингибирует апоптоз, ассоциированный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, и, таким образом, способен оказывать нейропротективный эффект. Так, цитиколин приводил к улучшению способности к обучению в модели церебральной гипоперфузии [12]. Кроме того, цитиколин улучшает метаболизм и других нейротрансмиттеров, необходимых для нормального функционирования КФ [13].

В Кокрейновском систематическом обзоре [11] (14 рандомизированных клинических исследований, возраст пациентов – 55–70 лет, в 12 исследованиях – пациенты с легкими и умеренными СКН и [или] сосудистой деменцией) цитиколин показал положительное влияние на память (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,10–0,68) и поведенческие нарушения (95% ДИ: –1,20 ... –0,20). Также была продемонстрирована тенденция к улучшению внимания (95% ДИ: –0,23 ... 0,06), однако не стати-

стически значимая, что может быть связано с большим разнообразием используемых методов оценки КФ и отсутствием шкал для оценки управляющих функций в протоколах исследований, включенных в данный систематический обзор. Улучшение управляющих функций, внимания и зрительно-пространственных навыков на фоне терапии цитиколином было продемонстрировано в исследовании J. Alvarez-Sabin и соавт. [14] (163 участника после первого ишемического инсульта, средний возраст  $67,5 \pm 10,7$  года, 60,1% имели АГ).

В приведенном клиническом случае улучшение КФ произошло уже через 2,5 месяца после назначения цитиколина. Это может быть связано с тем, что наша пациентка относится к пациентам среднего возраста, имеет небольшую длительность АГ, легкие КН, и не имеет сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на состояние КФ, например сахарный диабет, фибрилляция предсердий. Однако у пациентов старшего возраста может быть необходима более длительная терапия цитиколином. Так, в итальянском исследовании IDEALE [15] (349 участников, возраст  $\geq 65$  лет, период наблюдения 9 месяцев, более 70% страдали АГ) статистически значимые различия по среднему баллу краткой шкалы оценки психического статуса между группами лечения и контрольной были выявлены на 3-м ( $p < 0,0001$ ) и 9-м месяцах ( $p < 0,0001$ ) терапии. У пациентов с АГ, перенесших инсульт, может потребоваться более долгий прием препарата. Так, в опубликованных в дальнейшем результатах исследования J. Alvarez-Sabin и соавт. [16] терапия цитиколином статистически значимо ( $p = 0,005$ ) улучшала когнитивный статус, по сравнению с исходным уровнем, через 2 года после первого ишемического инсульта.

Особенно важными в терапии КН у пациента с АГ являются безопасность применяемого препарата и отсутствие его влияния на уровень АД. По данным кокрейновского обзора [11], побочные эффекты на фоне терапии цитиколином встречались реже, чем в группе плацебо, что позволяет говорить о безопасности и хорошей

переносимости препарата. В исследовании IDEALE [15] не было зарегистрировано ни одной серьезной нежелательной побочной реакции.

## Заключение

Приведенный клинический случай является яркой иллюстрацией положительного влияния Нооцила (цитиколина) на когнитивные функции. Особенностью данного случая является относительно молодой возраст пациентки, небольшая длительность АГ, тем не менее у нее уже имелись КН. Также обращает на себя внимание, что на фоне назначенной антигипертензивной терапии были достигнуты целевые уровни АД, однако нарушения КФ сохранялись, что продиктовало необходимость назначения специального лекарственного средства для их коррекции. Нами был выбран цитиколин в связи с наличием обширной доказательной базы, иллюстрирующей его высокую эффективность и отличную переносимость.

Данный клинический пример иллюстрирует необходимость комплексного подхода к лечению КН у пациентов с АГ – применение базовой терапии, направленной на коррекцию факторов риска, прежде всего антигипертензивной терапии, в сочетании с нейропротекторной терапией с учетом данных доказательной медицины.

## Список литературы

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. [Boyitsov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (4): 4–14. (In Russ. J.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018; 00: 1–98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция. Руководство для врачей. М.: МЕД-Прессинформ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitaryan EA. Dementia. A guide for doctors. Moscow: MedPress-Infarm; 2011. 272 p. (In Russ. J.).



# Нооцил®

**Нейроны мозга под надежной защитой!**

Цитиколин

Раствор для приема внутрь  
100 мг/мл, 10 мл

**Преимущества  
индивидуальной упаковки:**

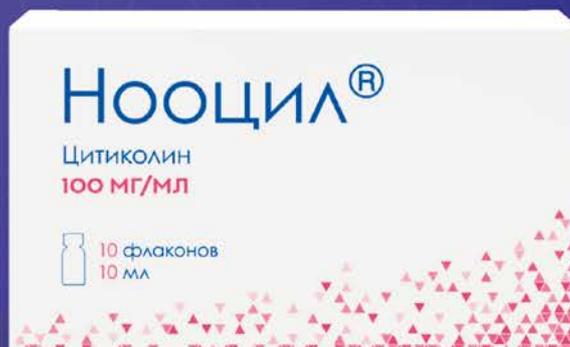
Удобство приема –  
1 флакон на 1 применение

---

Точность дозирования

---

Возможность всегда  
иметь препарат при себе



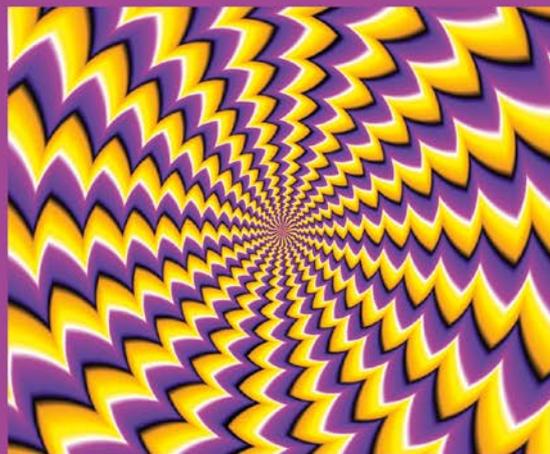
4. Парфенов В. А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (Прил. 3): 61–67. [Parfenov VA Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (3S): 61–67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
5. Коберская Н.Н., Остроумова Т.М. Доумеренное когнитивное снижение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (2): 92–97 [Koberskaya N.N., Ostroumova T. M. Near-moderate cognitive decline. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (2): 92–97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-92-97>
6. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2011; 42 (9): 2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
7. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Парфенов В. А. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (3S): 32–37. [Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Parfenov V. A. Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (3S): 32–37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-32-37>
8. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (9): 15–26 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, Pavleyeva EE. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018; 90 (9): 15–26 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890915-26>
9. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (1): 61–70. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30393-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30393-X)
10. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6(9): 782–792. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3)
11. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD 000269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269.pub2>
12. Lee HJ, Kang JS, Kim YI. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol*. 2009; 5 (1): 33–38. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.1.33>
13. Secades JJ. Citicoline in the treatment of cognitive impairment. *J Neurol Exp Neurosci*. 2019; 5 (1): 14–26. <https://doi.org/10.17756/jnen.2019-047>
14. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35 (2): 146–154. <https://doi.org/10.1159/000346602>
15. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 131–137. <https://doi.org/10.2147/CIA.S38420>
16. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (3): 390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>

**Для цитирования:** Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Головина О.В. Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина. *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-24-28>.

**For citation:** Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Golovina O.V. Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline. *Medical alphabet*. 2020; (19): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-24-28>.



4-е Штульмановские чтения  
**Неврология в клинических примерах.**  
**Эта обманчивая неврология**  
**30 ноября 2020, Москва**



**Председатель:** О.С. Левин – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

**Место проведения:** г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО ([www.sovetnmo.ru](http://www.sovetnmo.ru))

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по телефону +7 (499) 728-06-38

**EEC Medical**  
 Educational Event Coordinator

## Опыт применения в России идаруцизумаба – специфического антагониста дабигатрана

**Т. Б. Печерина**, к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии<sup>1</sup>  
**М. В. Ларионов**, к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации, н.с. лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов<sup>1</sup>

**Д. С. Хан**, гл. внештатный специалист по острым нарушениям мозгового кровообращения Минздрава Приморского края, врач-невролог, зав. отделением для больных острым нарушением мозгового кровообращения<sup>2</sup>

**Л. А. Шпагина**, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации<sup>3</sup>, гл. врач<sup>4</sup>

**Е. В. Пудов**, к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения<sup>5</sup>

**О. Л. Барбараш**, д.м.н., член-корр. РАН, директор<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>РСЦ ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», г. Владивосток

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

<sup>4</sup>ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск

<sup>5</sup>ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород

### *Experience of using idarucizumab, specific antagonist of dabigatran, in Russia*

T. B. Pecherina, M. V. Larionov, D. S. Khan, L. A. Shpagina, E. V. Pudov, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk; City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod; Russia

#### Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий. Доказано, что наличие ФП увеличивает риск развития инсульта в пять раз относительно популяции людей без ФП. Одним из важных вопросов в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий является управление риском тромбоэмболических осложнений, а именно оптимальный подбор антикоагулянтной терапии. Большинство пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) представляют собой эффективное и безопасное средство у больных с неклапанной ФП в сравнении с варфарином. Однако и при применении новых ПОАК имеется доказанный риск кровотечений, который варьирует от незначительного до угрожающего жизни. В настоящее время существуют утвержденные неспецифические стратегии реверсии и восполнения факторов свертывания, связанные с применением ПОАК, с определенными показаниями у пациента с тяжелым или угрожающим жизни кровотечением, экстренными хирургическим вмешательством или перед тромболитической терапией. В последние годы активно изучаются и специфические антагонисты ПОАК. Из таких препаратов в России одобрено только идаруцизумаб (регистрация лекарственного средства в России с сентября 2018 года), что делает более безопасным использование дабигатрана в реальной клинической практике. В статье представлены клинические случаи, иллюстрирующие эффективность применения специфического антагониста дабигатрана этексилата (идаруцизумаба) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. На клинических примерах проиллюстрированы сложности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и геморрагическими осложнениями на фоне приема пероральных антикоагулянтов.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, геморрагические осложнения, пероральные антикоагулянты, идаруцизумаб.

#### Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmias in clinical practice. It has been proven that the presence of AF increases the risk of stroke by five times relative to the population of people without AF. One of the important issues in the management of patients with atrial fibrillation is the management of the risk of thromboembolic complications, namely the optimal selection of anticoagulant therapy. Most oral anticoagulants (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) are the most effective and safest drug in patients with nonvalvular AF compared to warfarin. However, even with the use of new oral anticoagulants, there is a proven risk of bleeding, which ranges from minor to life-threatening. Currently, there are approved non-specific strategies for reversing and replenishing clotting factors associated with the use of oral anticoagulants, with certain indications in a patient with severe or life-threatening bleeding, emergency surgery, or before thrombolytic therapy. Over the past few years, specific oral anticoagulants antagonists have been actively studied. Of the specific oral anticoagulants antagonists, only idarucizumab has been approved in Russia (registration of the drug in Russia since September 2018), which makes it safer to use dabigatran in real clinical practice. The article presents clinical cases illustrating the effectiveness of the use of a specific antagonist dabigatran etexilate (idarucizumab) in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Clinical examples illustrate the difficulties of managing patients with atrial fibrillation and hemorrhagic complications while taking oral anticoagulants.

**Key words:** atrial fibrillation, hemorrhagic complications, oral anticoagulants, idarucizumab.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в мире составляет приблизительно 3 % среди лиц старше 20 лет, достигая большей распространенности у пожилых па-

циентов (15 %), а также у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью (СН), ишемической болезнью сердца, поражением клапанов, ожирением, сахарным

диабетом, хронической обструктивной болезнью легких и хронической болезнью почек [1–3]. Кроме того, прогнозируется, что число пациентов с ФП в ближайшие годы резко

возрастет [1–3]. Помимо этой эпидемиологической важности, ФП ассоциирована с ухудшением качества жизни, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, тромбоэмболическими осложнениями, госпитализациями, увеличением тяжести СН и двукратным увеличением риска внезапной смерти. Доказано, что наличие ФП увеличивает риск развития инсульта в пять раз относительно популяции людей без ФП [1–3]. Кроме того, риск развития инсульта при ФП увеличивается с возрастом: на 1,5% у лиц в возрасте 50–59 лет, и на 23,5% в возрастной группе 80–89 лет. В ранее проведенных исследованиях определено, что у 20–30% пациентов с ишемическим инсультом диагностируется ФП до, во время или после ишемического события. По данным рандомизированных клинических исследований, у пациентов с ФП средняя годовая частота инсультов составляет около 1,5%, а годовая смертность у пациентов на фоне приема антикоагулянтов составляет около 3,0% [3–6].

До сих пор краеугольным камнем управления риском тромбоэмболических осложнений остается оптимальный подбор антикоагулянтов. За прошедшие годы было разработано несколько систем стратификации риска тромбоза и кровотечений для пациентов с ФП, позволяющих практическому врачу принять решение в формировании программы тромбопрофилактики. Так, утвержденными инструментами оценки риска кровотечений является шкала HAS-BLED и для оценки риска тромбоэмболических осложнений – шкала CHA2DS2-VASc [7, 8]. Поскольку известно, что применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) снижает частоту возникновения инсульта при ФП, своевременная диагностика и использование ПОАК крайне важны для профилактики тромбоэмболических осложнений [7].

ПОАК включают в себя следующие классы лекарственных препаратов: прямой ингибитор тромбина (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан). Большинство ПОАК (дабигатран, апиксабан, ри-

вароксабан) представляют собой наиболее эффективное и безопасное средство у больных с неклапанной ФП в сравнении с варфарином [8]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что риск кровотечений у пациентов, принимающих варфарин, составляет от 0,4 до 7,2% в год и прямо коррелирует со значением международного нормализованного отношения (МНО) [8]. При этом, по данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, определено, что ПОАК не уступают варфарину в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, вместе с тем имеют более низкий риск развития кровотечений, в основном обусловленный отсутствием необходимости регулярного антикоагулянтного мониторинга [9, 10]. Однако и при применении новых ПОАК имеется доказанный риск кровотечений, который варьирует от незначительного до угрожающего жизни [11, 12]. В настоящее время в ургентной медицине существуют утвержденные неспецифичные стратегии реверсии и восполнения факторов свертывания, связанные с применением ПОАК, с определенными показаниями у пациента с тяжелым или угрожающим жизни кровотечением, экстренными хирургическими вмешательствами или перед тромболитической терапией.

В течение последних нескольких лет активно изучаются специфические антагонисты ПОАК. Так, для дабигатрана специфическим антагонистом является идаруцизумаб, для ингибиторов Ха-фактора свертывания крови – Андексанет альфа, различные концентраты протромбинового комплекса показаны для инактивации антикоагулянтного эффекта варфарина. Из специфических антагонистов ПОАК в России одобрен только идаруцизумаб (регистрация лекарственного средства в России с сентября 2018 года), что делает более безопасным использование дабигатрана в реальной клинической практике [13]. До появления идаруцизумаба лечение пациентов с кровотечениями или перед экстренным оперативным вмешательством, принимающих дабигатран, ограничивалось неспецифическими

эмпирическими подходами (например, введение компонентов крови или ожидание снижения антикоагулянтной активности дабигатрана). Неспецифичные подходы по-прежнему используются в клиниках, где нет утвержденных конкретных реверс-агентов, а также при кровотечениях, связанных с ПОАК, для которых нет конкретных специфичных зарегистрированных антидотов [14].

Дабигатрана этексилат – прямой пероральный конкурентный и обратимый ингибитор свободного и связанного тромбина, который предотвращает переход растворимого фибриногена в фибрин, тем самым подавляя коагуляцию. Дабигатран относится к пролекарству, которое превращается в активную форму посредством гидролиза, катализируемого эстеразой [15]. Препарат одобрен для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии, снижения риска инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП, а также послеоперационной тромбопрофилактики. Регулярный мониторинг антикоагулянтной активности не требуется, если дабигатран применяется в соответствии с рекомендациями производителя. Дабигатран продлевает тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). ТВ, АЧТВ и ЭВС можно косвенно использовать для оценки концентрации препарата в сыворотке. При этом степень повышения АЧТВ нелинейно коррелирует с концентрацией дабигатрана, и это особенно неточно при более высоких концентрациях препарата [16]. В ранее проведенных исследованиях доказано, что применение дабигатрана ассоциируется с меньшей частотой кровотечений в сравнении с варфарином. Лучший профиль безопасности, относительная простота назначения и дальнейшего наблюдения пациентов в сравнении с варфарином привели к тому, что прямые пероральные антикоагулянты, в том числе дабигатран, стали назначаться значительно шире, чем ранее [17]. Однако любое применение антикоагулянтов ассоциировано с риском кровотечений.

Идаруцизумаб (Праксбайнд, Берингер Ингельхайм) представляет собой Fab-фрагмент гуманизованного моноклонального антитела, предназначенного для устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Идаруцизумаб активно связывается с ацилглюкуронидными метаболитами дабигатрана, как со свободным, так и связанным тромбином и его метаболитами, при этом его сродство к молекуле дабигатрана в 350 раз выше, чем у тромбина [17]. Его действие высокоспецифично – препарат не связывается с другими факторами свертывания и тромбоцитами. Соответственно идаруцизумаб не оказывает протромботического действия. Формирующиеся комплексы «дабигатран – идаруцизумаб» характеризуются большой устойчивостью и низкой скоростью распада [16]. После введения двух болюсов идаруцизумаба с интервалом, не превышающим 10 минут, концентрация свободного дабигатрана в плазме падает практически сразу (связывается 99% свободного препарата), что влечет за собой быструю нормализацию показателей, отражающих антикоагулянтную активность дабигатрана [16]. В некоторых случаях значения этих показателей после введения идаруцизумаба превышают норму, что говорит об остаточной активности дабигатрана, поступающего в плазму из периферических тканей, или о других клинических ситуациях, например присутствии иных лекарственных средств или трансфузионной коагулопатии. В большинстве случаев двух доз идаруцизумаба по 2,5 г бывает достаточно, чтобы нейтрализовать действие дабигатрана на 24 часа. Однако у небольшого числа пациентов отмечается восстановление концентрации свободного дабигатрана и удлинение времени свертывания (и прочих показателей коагулограммы, описанных выше) в более ранние сроки [16].

В настоящей статье описаны четыре клинических случая, демонстрирующих успешность применения идаруцизумаба в реальной клинической практике в российских центрах. Материал для статьи собран и проанализирован по итогам под-

писанного пациентами информированного согласия, а также в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации.

### Клинический случай 1

*Пациентка К.*, 58 лет, 21.05.2020 поступила в кардиохирургическое отделение НИИ КПССЗ для планового оперативного вмешательства (эндоваскулярного протезирования аортального клапана) с диагнозом «приобретенный порок сердца. Аортальный порок. Критический стеноз аортального клапана. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ХСН ПА функциональный класс II (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ – 70%)».

При поступлении в стационар отмечала следующие жалобы: одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, периодические эпизоды учащенного сердцебиения, отеки нижних конечностей.

*Анамнез заболевания:* артериальная гипертензия (АГ) более 5 лет с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст. По итогам обследования установлен диагноз гипертонической болезни. В течение 5 лет – пароксизмальная форма ФП. В 2015 году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения с обратимым неврологическим дефицитом. С этого же года стала отмечать одышку смешанного характера, ввиду чего проведено трансторакальное эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование, по результатам которого диагностирован приобретенный порок сердца – стеноз аортального клапана (АК). В этом же году консультирована кардиохирургом – показана консервативная тактика ведения. В последующем за медицинской помощью не обращалась. С 2019 года стала отмечать нарастание одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, ежемесячные пароксизмы ФП (медикаментозное восстановление синусового ритма). В 2019 году проведена коронароангиография – окклюзи-

онно-стенотических поражений коронарных артерий не выявлено. При повторном проведении Эхо-КГ определены показания к эндоваскулярной имплантации аортального клапана.

Пациентка регулярно получала терапию: диуретическую, антиаритмическую, гипогликемическую, гипотензивную, антикоагулянтную (дабигатран 150 мг два раза в день).

Кроме того, проводилась медикаментозная коррекция гипергликемии.

При определении показаний для длительной антикоагулянтной терапии на фоне ФП неклапанного генеза определены степень риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а также риск кровотечений согласно шкале HAS-BLED.

Риск развития инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 5 баллов. Риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 балла.

Расчетное значение скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Гаулта составило 66 мл/мин./1,73м<sup>2</sup>.

При поступлении состояние удовлетворительное, пациентка повышенного питания, рост 170 см, вес 85,0 кг. Пульс ритмичный, ЧСС – 60 уд./мин. Сатурация – 98%. Выслушивается систолический шум в точке проекции аортального клапана, а также в точке Боткина-Эрба и над мечевидным отростком (в точке проекции трикуспидального клапана). Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

В рамках стандарта предоперационной подготовки 19.05.2020 выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), выявлены признаки атрофического гастрита.

По результатам общего анализа крови (21.05.2020) признаков анемии нет (гемоглобин – 133 г/л, эритроциты –  $4,25 \times 10^{12}/л$ ), имеется умеренная тромбоцитопения неясного генеза (тромбоциты  $117 \times 10^9/л$ ) (табл. 1).

Во время плановой госпитализации в НИИ КПССЗ проведена Эхо-КГ – сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная; стеноз и недостаточность АК (размер ФК – 2,1 см,  $V_{max}$  – 464 см/с.  $V_{cp}$  – 293 см/с.  $P_{max}$  – 86 мм рт. ст.  $P_{cp}$  –

Таблица 1  
Результаты общего анализа крови

| Параметр                       | 21.05.20 | 27.05.20 | 29.05.20<br>12:06 | 30.05.20<br>05:02 | 31.05.20 | 01.06.20 | 25.06.20 |
|--------------------------------|----------|----------|-------------------|-------------------|----------|----------|----------|
| СОЭ, мм/ч                      | 24       | 42       | 21                | 45                | 42       | 37       | 18       |
| Гемоглобин, г/л                | 133      | 99       | 71                | 106               | 98       | 103      | 130      |
| Гематокрит, %                  | 40,4     | 30,2     | 22,7              | 33,1              | 30,0     | 31,2     | 39,3     |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,25     | 3,21     | 2,37              | 3,43              | 3,19     | 3,29     | 4,24     |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$     | 8,1      | 14,3     | 15,3              | 26,4              | 12,9     | 13,2     | 3,33     |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$    | 117      | 107      | 158               | 170               | 106      | 90       | 131      |

Таблица 2  
Результаты коагулограммы

| Параметр            | Референсный интервал | 26.05.20<br>17:02 | 27.05.2020 | 29.06.20<br>16:30 | 29.05.2020<br>21:57 | 30.05.2020<br>01:24 | 30.05.2020<br>19:32 |
|---------------------|----------------------|-------------------|------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| МНО                 | 0,80–1,25            | 1,11              | 1,24       | 4,46              | 4,52                | 1,17                | 2,96                |
| Протромбин по Квику | 70,0–130,0           | 88,0              | 65,2       | 5,7               | 5,7                 | 73,4                | 14,7                |
| Тромбиновое время   | 14,0–16,0            | 15,3              | 16,0       | >30               | > 30                | 15,2                | 13,8                |
| Фибриноген          | 2,0–4,0              | 2,8               | 2,5        | 1,9               | 1,6                 | 4,4                 | 4,4                 |
| РФМК                | 0,00–3,50            | 3,8               | 5,6        | 4,7               | 4,5                 | 5,0                 | 6,0                 |
| АЧТВ                | 26,0–36,0            | 30,9              | 33,8       | > 180             | > 180               | 28,7                | 75,1                |

42 мм рт. ст., регургитация II степени), кальциноз АК III–IV степени; относительная недостаточность трикуспидального клапана; умеренная легочная гипертензия (40 мм рт. ст.).

В предоперационном периоде состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляла, по электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 50 уд./мин. Дабигатран был отменен за 48 часов до оперативного вмешательства.

26.05.2020 проведено эндоваскулярное протезирование аортального клапана транскатетерным аортальным клапаном ACURATEL R 26 мм (26.05.2020). В раннем послеоперационном периоде состояние стабильное, тяжесть состояния обусловлена объемом оперативного вмешательства, сердечной недостаточностью.

С 27.05.2020 возобновлен прием дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день, а также назначен ингибитор протонной помпы (внутривенно).

29.05.2020 в 12:00 у пациентки появилась рвота «кофейной гущей», в экстренном порядке проведено ФГДС, по результатам которого выявлены геморрагические эрозии желудка, острая язва антрального отдела желудка (вероятнее, стрессорного генеза), с признаками состоявшегося кровотечения. Дабигатран отменен.

По общему анализу крови отмечается прогрессивное снижение гемоглобина (71 г/л – на 46,6% от исходного значения) и эритроцитов ( $2,37 \times 10^{12}/л$ ), (табл. 1). Ввиду нестабильности гемодинамики, нарастающих признаков анемии и сохраняющейся гипокоагуляции пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации, где проводилась гемотрансфузия (с целью увеличения кислородной емкости крови) – семь доз эритроцитарной массы, а также трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) – семь доз (с целью коррекции гипокоагуляции как неспецифичная стратегия реверсии коагуляции и восполнения факторов свертывания). Однако, несмотря на трансфузию СЗП, показатели коагулограммы демонстрируют гипокоагуляцию (табл. 2).

По данным контрольного ФГДС от 30.05.20 в 00:20, отмечаются признаки продолжающегося желудочно-кишечного кровотечения. В связи с клиникой продолжающегося кровотечения и сохраняющейся гипокоагуляции (табл. 2) пациентке введен концентрат протромбинового комплекса в дозе 1 200 ЕД с целью восполнения факторов свертывания крови; с целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабига-

трана принято решение о введении его специфического антагониста – идаруцизумаба. 30.05.2020 в 00:30 в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза идаруцизумаба составила 5 г (два флакона по 2,5 г объемом 50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно два раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5–10 мин. После введения идаруцизумаба были выполнены общий анализ крови, а также коагулограмма. В таблице представлены показатели коагулограммы в динамике периода госпитализации. Уже через час после введения второй дозы идаруцизумаба отмечена нормализация показателей коагулограммы (табл. 3). При повторной ФГДС (30.05.2020 в 10:00) признаков продолжающегося кровотечения нет, язвенный дефект прикрыт тромбом.

Пациентка выписана с улучшением на 27-е сутки на этап реабилитации. При выписке из стационара, помимо немедикаментозных методов вторичной профилактики, была назначена гипотензивная, антиаритмическая, диуретическая, гипогликемическая терапия. В качестве антикоагулянта был назначен варфарин в дозе 2,5 мг, так как ранее имплантирован протез аортального клапана.

## Клинический случай 2

*Больная Б.*, 69 лет, поступила 02.03.2020 в 14:41 мин в региональный сосудистый центр Приморской краевой клинической больницы № 1 г. Владивостока с жалобами на онемение и преходящее нарушение движений в правых конечностях, легкое нарушение речи. Со слов пациентки, почувствовала ухудшение состояния в 12:40, когда внезапно появилась слабость в правых конечностях, онемение, не смогла говорить по телефону. На момент поступления в стационар бригадой скорой медицинской помощи отмечены положительная динамика, восстановление движения в правых конечностях, восстановление речи.

*Анамнез заболевания:* длительность ФП более 5 лет, у кардиолога наблюдалась нерегулярно, принимала ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. Осенью 2019 года по совету соседки перешла на прием дабигатрана, однако с целью экономии стала принимать раз в день в дозе 150 мг. Последний прием препарата был утром 02.30.2020. Также из анамнеза известно, что более 5 лет – повышение АД до 190/90 мм рт. ст. Принимала Лозартан, 100 мг/сут., АД контролировала нерегулярно. В 2017 году перенесла ишемический инсульт с хорошим восстановлением – при выписке 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS).

При поступлении состояние средней тяжести, пациентка повышенного питания, рост 155 см, вес 79,5 кг. Кожные покровы бледные, сухие. АД – 130/80 мм рт. ст. Пульс неритмичный, 130 уд./мин. Сатурация – 97%. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 раз/мин. Тоны сердца глухие, неритмичные. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Дизурических явлений нет. Мочеиспускание самостоятельное. Периферических отеков нет.

Сознание ясное, доступна контакту, выполняет команды, речепродукция сохранена. По шкале комы Глазко (ШКГ) – 15 баллов. Отмечается умеренная дизартрия. Определяется умеренная гипостезия в правых конечностях. Значение по шкале тяжести

инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) – 2 балла. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга, имеются ранние признаки ишемического инсульта в бассейне СМА слева: симптом гиперденсной СМА слева, симптом точки; фокальная гипоплотность островка и внутренней капсулы слева.

Данные по исследованию показателей крови: МНО – 1,28; АЧТВ – 54,3 с; глюкоза – 6,26 ммоль/л; тромбоциты –  $432 \times 10^9$ /л; креатинин – 64,8 мкмоль/л (значение СКФ по Кокрофту–Гаулту – 84 мл/мл).

Учитывая слабую выраженность симптомов (NIHSS менее 4 баллов), быстрое улучшение состояния, было принято решение ТЛТ не проводить. В связи с чем тромбиновое время не определялось.

В 15:30 (через 50 минут с момента поступления пациентки в стационар) произошла отрицательная динамика: нарастание пареза в правых конечностях до 4 баллов, углубление моторной афазии, появление выраженной асимметрии лица справа и пареза вправо, тяжесть инсульта по шкале NIHSS – 6 баллов.

Поскольку пациентка находилась в терапевтическом окне (с момента появления первых симптомов прошло 2 часа 50 минут) и было известно, что она утром принимала дабигатран, для оценки антикоагулянтного эффекта препарата и определения показаний к проведению ТЛТ был немедленно произведен забор крови для исследования тромбинового времени (ТВ). Через 20 минут, в 15:50, состояние больной ухудшилось: уровень сознания – до глубокого оглушения, парез в правых конечностях – до 1–2 баллов, тотальная афазия, выраженная асимметрия лица справа, неглект справа. Показание ТВ значительно превышало границы референсного диапазона и составляло 189 с (при норме 14–22 с).

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 16:00 был введен специфический антагонист идаруцизумаб. Препарат вводился внутривенно в рекомендуемой дозе 5 г, последовательно два раза по 2,5 г (50 мл) в течение 10 минут.

После введения идаруцизумаба был выполнен анализ крови для повторного определения ТВ, и начато проведение ТЛТ алтеплазой (Актилизе®) по стандартной схеме из расчета 0,9 мг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата – 67,5 мг). Через 20 минут после введения алтеплазы был получен результат анализа на ТВ, который выявил снижение этого показателя до 21,6 с, после чего ТЛТ была продолжена.

Через сутки после ТЛТ на контрольной КТ головного мозга в лобно-теменной области левого полушария была выявлена гиподенсивная зона размерами 59 × 32 мм.

На фоне ТЛТ в течение суток показатель NIHSS уменьшился до 11 баллов. Была назначена терапия: базисная (антигипертензивная, антиагреганты, гиполипидемическая, цитопротекторы, профилактика тромбоэмболических осложнений [НМГ, перемежающаяся пневмокомпрессия]), реабилитационные мероприятия (вертикализация, кинезотерапия, занятия с логопедом).

Поскольку у пациентки тяжесть инсульта составляла 11 баллов по NIHSS, очаг ишемического повреждения составлял более 1/3 бассейна СМА. С целью оценки возможности назначения ПОАК на 5-е сутки после острого события было проведено контрольное КТ-исследование головного мозга. По данным КТ, очаг ишемии – размером 62 × 33 мм с геморрагической трансформацией первого типа в виде петехиальных кровоизлияний. В связи с этим были отменены антиагреганты, отсрочено назначение ПОАК. Реабилитационные мероприятия продолжены в полном объеме.

С целью контроля за геморрагической трансформацией на 13-е сутки заболевания была проведена КТ головного мозга: отмечается в гиподенсивной зоне 20 × 30 × 65 мм появление зоны с нормальной плотностью мозгового вещества, полный регресс геморрагической трансформации.

С учетом того, что у пациентки развился кардиоэмболический инсульт, основной причиной которого явился неправильный прием антикоагулянта (больная принимала дабигатран однократно), с большой и ее

Таблица 3  
Изменение параметров коагулограммы в результате введения идаруцизумаба

| Параметр  | До введения идаруцизумаба | После введения идаруцизумаба |               |
|---|---------------------------|------------------------------|---------------|
|   |                           | Через 4 часа                 | Через 13 сут. |
| Активированное парциальное тромбопластиновое время, с | 82,5                      | 42,2                         | 41,4          |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ, %                        | 52,0                      | 71,0                         | 70,0          |
| Разведенное тромбиновое время, с                      | 68,5                      | 31,7                         | 32,0          |
| Экариновое время свертывания, с                       | 76,4                      | 40,2                         | 39,7          |

Примечание: АДФ – аденозиндифосфат.

Таблица 4  
Изменение параметров тромбозластограммы в результате введения идаруцизумаба

| Параметр                              | Референсные значения | До введения идаруцизумаба | Через 4 часа после введения идаруцизумаба |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------------|---|
| R, мин.                               | 4–8                  | 16,4                      | 7,5                                       |
| K, мин.                               | 0–4                  | 10,7                      | 3,8                                       |
| Угол, град.                           | 47–74                | 15,8                      | 3,8                                       |
| Максимальная амплитуда, мм            | 54–72                | 38,1                      | 40,2                                      |
| RMA                                   | 0                    | 1                         | 0   |
| EPL, %                                | 0–15                 | 0                         | 0   |
| A 30, мм                              |                      | 41,4                      | 37,6                                      |
| LY 30 (индекс 30-минутного лизиса), % | 0–18                 | 0                         | 0   |

родственниками была проведена разъяснительная беседа о важности соблюдения режима лечения и принято решение о возобновлении лечения дабигатраном в дозе 150 мг два раза в сутки с 13-го дня.

К 18-му дню отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде уменьшения до 2 баллов по NIHSS. Пациентка была выписана из отделения 18.03.2020 (18-й день) в следующем статусе: показатель mRS – 2 балла, шкала двигательного дефицита MRC – 18 баллов, индекс мобильности Ривермид – 14 баллов, тест для руки Френчай – 5 баллов.

### Клинический случай 3

Мужчина И., 80 лет. В июле 2019 года экстренно госпитализирован в первичное сосудистое отделение неврологического профиля в связи с ишемическим инсультом. В день поступления при электрокардиографии впервые зарегистрирована ФП. Синусовый ритм восстановился спонтанно в течение суток. При динамическом наблюдении диагностированы гипертоническая болезнь, СН (при

эхокардиографии E/e' 21, умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка, фракция выброса левого желудочка – 72%), хроническая болезнь почек, стадия С3а по KDIGO (СКФ по СКД-ЕРІ – 51,3 мл/мин., креатинин сыворотки – 125 мкмоль/л), ХОБЛ средней степени (после бронходилатации ОФВ1/ФЖЕЛ – 0,65, ОФВ – 155%). Исключены тромбозы полостей желудочков и патология клапанного аппарата.

Таким образом, у больного с неклапанной ФП определены высокий риск последующих тромбоэмболий по CHA2DS2-VASc (5 баллов) и низкий риск кровотечений по HAS-BLED (2 балла). Назначен дабигатран 110 мг два раза в сутки, доза снижена соответственно возрасту больного. Кроме того, терапия включала эналаприл, бисопролол, ноотропы, бетастегин, тиотропий (Респимат), проводилась этапная нейрореабилитация. Получена отчетливая положительная динамика неврологических симптомов: по шкале NIHSS – снижение с 4 до 2 баллов, по шкале мобильности Ривермид – увеличение с 4 до 10 баллов. После выписки больной соблюдал рекомен-

дации, но по невнимательности увеличил дозу дабигатрана и вместо 110 мг два раза в сутки принимал 150 мг два раза в сутки. В августе 2019 года вновь пароксизм ФП, потребовалась кардиоверсия амиодароном (внутривенно 300 мг однократно). В дальнейшем сохранялся синусовый ритм.

Госпитализирован в первое хирургическое отделение ГKB № 29 (г. Новосибирск) в январе 2020 года. За 2 недели до госпитализации почувствовал нарастающую слабость, снизилось артериальное давление (АД), в связи с чем прекратил прием гипотензивной терапии, за день до госпитализации – мелена. Состояние при поступлении: шок, АД – 80/50 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 102 уд./мин., адинамия, признаки нарушения периферической микроциркуляции, уровень сознания – 14 баллов по шкале Глазго, острое почечное повреждение (сывороточный креатинин – 473 мкмоль/л, олигурия). По данным гемограммы, – тяжелая анемия (гемоглобин – 51 г/л, гематокрит – 15,2%). Выполнена ФГДС, которая подтвердила продолжающееся кровотечение из эрозий пищевода до 0,6–0,5 см в диаметре. Исследование гемостаза и тромбозластография выявили выраженную гипокоагуляцию (табл. 3, 4).

Показатели тромбозластограммы свидетельствовали о значительном увеличении времени коагуляции (увеличение коэффициента R), времени формирования сгустка (коэффициент K), снижении скорости роста фибриновой сети (уменьшение угла). Определялся низкий показатель максимальной амплитуды, что свидетельствовало об уменьшении плотности сгустка, следовательно, о недостаточной прочности фибрина и тромбоцитов тромба.

Срочно отменен дабигатран. Идаруцизумаб введен в первые сутки – две внутривенные инфузии по 2,5 г в течение 15 минут согласно инструкции. Проводили трансфузии гемокомпонентов, противошоковую терапию, противоязвенное лечение.

В первые сутки удалось остановить кровотечение за счет консервативных мероприятий, восстановить гемодинамику и функцию почек.

Во многом это удалось благодаря быстрой положительной динамике показателей гемостаза. По данным коагулограммы и тромбоэластограммы, функция свертывающей системы крови через 4 часа после инфузии идаруцизумаба практически нормализовалась. Эффект сохранялся до момента выписки больного из стационара через 13 суток.

За время лечения уровень гемоглобина увеличился до 98 г/л, гематокрита – до 35,1%. Контрольная ФГДС не выявила риска кровотечений. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. Возобновить терапию дабигатраном планируется после заживления эрозий пищевода.

#### Клинический случай 4

*Больной Г., 84 года, поступил 15.11.2019 в 11:45 в первичное сосудистое отделение на базе Городской клинической больницы № 5 (г. Нижний Новгород) с жалобами на нарушения речи, координации движений и слабость в левых конечностях. Со слов родственников, пациент заболел 15.11.2019 в 10:30, когда появились указанные жалобы.*

Из анамнеза известно, что пациент около 20 лет страдает гипертонической болезнью, в 2017 году перенес ОНМК с хорошим восстановлением – при выписке 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS). Тогда же у пациента была впервые выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) и с целью вторичной профилактики ОНМК назначен дабигатран 110 мг 2 раза в сутки.

При поступлении состояние средней тяжести, пациент нормального телосложения, кожные покровы бледные, цианоз губ. Дыхание жесткое, хрипов нет, число дыханий – 18 в минуту. Границы сердца умеренно расширены влево. ЧСС – 80 уд./мин., артериальное давление – 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, отеков нет.

Пациент оглушен (значение по шкале комы Глазго – 14 баллов). Продуктивному речевому контакту плохо доступен, на вопросы отвечает неразборчиво из-за речевых нарушений, инструкции выполня-

ет. Менингеальных симптомов нет. Зрачки равной величины, прямая и содружественная реакции на свет сохранены. Диплопия при взгляде влево, объем движений глазных яблок полный. Центральный парез мышц лица слева. Сильная дизартрия, глотание и фонация не нарушены. Легкий левосторонний гемипарез. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены слева, симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно, левыми – с промахиванием и интенцией. Гемиигнорирование слева в одной модальности (сенсорной). Значение по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) – 11 баллов. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявлено.

Принимая во внимание острое начало заболевания, данные анамнеза (постоянная форма ФП, перенесенный ОНМК), наличие неврологической симптоматики, у пациента диагностировано повторное ОНМК в вертебробазилярной системе. С учетом ранних сроков заболевания (поступил в пределах терапевтического окна) пациенту было показано проведение ТЛТ. Единственным противопоказанием для ТЛТ явилось применение дабигатрана. Время приема последней дозы препарата было неизвестно (выяснить это у пациента не представлялось возможным в связи с сильной дизартрией). Для оценки наличия антикоагулянтного эффекта дабигатрана было определено ТВ, значение которого находилось за пределами верхней границы референсного диапазона и составляло 80 с (при норме 14–20 с). Исследована также функция почек: значение клиренса креатинина по Кокрофту–Гаулту – 54 мл/мин., что свидетельствовало о хронической болезни почек стадии IIIа.

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 13:20 был введен специфический антагонист идаруцизумаб. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза ида-

руцизумаба составила 5 г (два флакона по 2,5 г, 50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно два раза по 2,5 г (50 мл) не более 5–10 минут. После введения идаруцизумаба был выполнен анализ крови для повторного определения ТВ, и начато проведение ТЛТ алтеплазой (Актилизе®) по стандартной схеме из расчета 0,9 мг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата – 72 мг). Через 20 мин. после введения алтеплазы был получен результат анализа на ТВ, который выявил снижение этого показателя до 18,6 с, после чего ТЛТ была продолжена.

По данным КТ головного мозга, выполненной через сутки после ТЛТ, обнаружен очаг ишемии в левой гемисфере мозжечка размером около 36 × 10 × 28 мм с геморрагической трансформацией в виде геморрагического инсульта первого типа, с небольшими петехиями по краям инфаркта, также в таламусе справа имелся еще один очаг ишемии размером 9 × 4 × 5 мм.

Согласно определению клинического улучшения, на фоне ТЛТ показатель NIHSS должен уменьшиться как минимум на 4 балла в 1-е сутки, чего у пациента не наблюдалось. Однако было отмечено уменьшение значения NIHSS с 11 до 8 баллов. Наличие геморрагической трансформации свидетельствовало о хорошей реканализации симптомозависимой артерии после ТЛТ.

С целью контроля за геморрагической трансформацией на 7-е сутки заболевания была проведена КТ головного мозга: в прежнем объеме сохранялись петехии по краям инфаркта, но также стал более четко определяться субкортикальный очаг ишемии в правой теменной области размером 22 × 12 × 16 мм в бассейне правой средней мозговой артерии. Наличие еще одного очага инсульта в правой теменной доле у пациента полностью объясняло развитие левостороннего гемипареза в начале заболевания. При КТ-ангиографии сосудов мозга и шеи обнаружены гипоплазия правой позвоночной артерии и небольшие стенозы правой внутренней сонной артерии на 25% и устья левой средней мозговой ар-

Суммарная информация по клиническим случаям применения идаруцизумаба

| Параметр  | Клинический случай 1            | Клинический случай 2         | Клинический случай 3            | Клинический случай 4         |
|---|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Возраст, лет  | 58                              | 69                           | 80                              | 84                           |
| Пол   | Женщина                         | Женщина                      | Мужчина                         | Мужчина                      |
| Доза дабигатрана  | 150 мг два раза в день          | 150 мг раз в день            | 150 мг два раза в день          | 110 мг два раза в день       |
| СКФ   | 66                              | 84                           | 51,3                            | 54                           |
| Осложнение, связанное с ПОАК / показание для применения идаруцизумаба | Желудочно-кишечное кровотечение | Необходимость проведения ТЛТ | Желудочно-кишечное кровотечение | Необходимость проведения ТЛТ |
| Реверс-эффект идаруцизумаба   | Достигнут                       | Достигнут                    | Достигнут                       | Достигнут                    |

терии на 25%, что позволило исключить атеротромботический подтип ОНМК.

Таким образом, у пациента развилось повторное мультифокальное ОНМК в вертебробазиллярной системе с двух сторон и в бассейне правой средней мозговой артерии кардиоэмболического генеза на фоне постоянной формы ФП. КТ головного мозга, выполненная на 19-е сутки заболевания, показала регресс геморрагической трансформации в левой гемисфере мозжечка. Также отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде уменьшения до 4 баллов по NIHSS.

Учитывая, что у пациента развился повторный кардиоэмболический инсульт, основной причиной которого явился нерегулярный прием антикоагулянта (больной периодически пропускал один из приемов препарата), с больным и его родственниками была проведена разъяснительная беседа о важности соблюдения режима лечения, после чего принято решение о возобновлении терапии дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день на 19-е сутки заболевания. Пациент выписан из стационара на 21-е сутки с показателем mRS 3 балла и направлен на второй этап реабилитации.

Таким образом, все пациенты имели благоприятный исход, в лечении был достигнут реверс-эффект, обусловленный применением специфического антагониста дабигатрана этаксилата (табл. 5).

### Обсуждение

До настоящего момента клинический опыт применения идаруцизумаба насчитывает единичные случаи его использования. Так, на конец

2019 года в Европе зарегистрировано около 200 случаев применения идаруцизумаба [19–21]. Из них перед выполнением системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом таких случаев описано 124 [19–21]. В России данный препарат одобрен с сентября 2018 года, но несмотря на относительно недавнее появление на рынке, данный препарат демонстрирует эффективность его применения. В настоящей статье описан опыт использования идаруцизумаба на примере четырех центров в России.

Устранение эффекта гипокоагуляции играет центральную роль в управлении неконтролируемым кровотечением у пациентов, принимающих антикоагулянты, или которым требуется экстренное оперативное вмешательство. Так, по данным рандомизированного исследования (RE-LY) оценки долгосрочной антикоагулянтной терапии, в которое вошли 18 113 пациентов с неклапанной ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений по CHA2DS2-VASc, частота жизнеугрожающих кровотечений составляла 3,32% в год в группе, получавшей дабигатран по 150 мг два раза в день (относительный риск – 0,93 [0,81–1,07];  $p = 0,320$ ) и 2,87% в год в группе дабигатрана по 110 мг два раза в день (относительный риск – 0,80 [0,70–0,93];  $p = 0,003$ ) против 3,57% в год в группе варфарина. При этом дабигатран в дозе 150 мг два раза в день и 110 мг два раза в день снижал относительный риск внутрисерпного кровотечения (обе дозы  $p < 0,001$ ), и только дабигатран 150 мг два раза в день увеличивал относительный риск большого желудочно-

кишечного кровотечения ( $p < 0,001$ ) по сравнению с варфарином [11]. Показания к приему дабигатрана расширяются: помимо профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, дабигатран признан одним из препаратов первой линии в лечении и профилактике венозной тромбоэмболии [16]. Помимо кровотечений, есть еще две группы urgentных клинических ситуаций, в которых антикоагулянтное действие дабигатрана будет существенно затруднять лечение пациента. Речь идет об экстренных хирургических вмешательствах и необходимости проведения тромболизиса [16], ввиду чего управление гипокоагуляцией является весьма актуальным вопросом и требует, помимо эмпирических подходов, расширения применения специфического агониста дабигатрана (идаруцизумаба) [20].

В исследовании III фазы REVERSE AD (NCT02104947) идаруцизумаб продемонстрировал полный реверс-эффект у пациентов, принимающих дабигатран, с возникшим угрожающим жизни кровотечением или тех, кому потребовалось экстренное оперативное вмешательство. Кроме того, по итогам данного исследования не было зарегистрировано случаев анафилаксии или протромботических эффектов. Всего в исследование было включено 503 пациента. Медиана максимального процента реверсирования эффекта дабигатрана составляла 100% (95%-ный доверительный интервал, от 100 до 100) на основании разбавленного тромбинового времени либо времени свертывания экарина. У 137 пациентов были диагностированы

**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат

**Праксбайнд®**  
идаруцизумаб

# ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#  
НОАК, сочетающий 4 преимущества  
по сравнению с хорошо  
контролируемым варфарином<sup>1</sup>:**

- ✓ Снижение на 24%\* риска ишемического инсульта<sup>1,2</sup>
- ✓ Снижение на 20%\*\* риска сердечно-сосудистой смерти<sup>3</sup>
- ✓ Снижение на 72%\*\* риска внутримозговых кровоизлияний<sup>3</sup>
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации<sup>4-6</sup>

\*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступно по ссылке: <https://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx>. \*\*Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. \*Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU. SmpC, доступно по ссылке [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf), дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip GY et al. Thromb Haemost. 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

**ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг), МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. Код АТХ: B01AE07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥75 лет, хроническая сердечная недостаточность (II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в артериях); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышены риски больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутрипозвоночные сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (энноксарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоsporина, итраконазола, такаротомуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (aЧТВ), разведенное тромбоиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата должно осуществляться через раневую установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антитромботической терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность у пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. **Почечная недостаточность** не является противопоказанием к применению препарата ПРАДАКСА. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследованиях III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

**ПРАКСБАЙНД®. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-005017. Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон. Действующее вещество:** идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре, жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** Рекомендованная доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдается восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (aЧТВ), разведенное тромбоиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата должно осуществляться через раневую установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антитромботической терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность у пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. **Почечная недостаточность** не является противопоказанием к применению препарата ПРАДАКСА. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследованиях III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.  
[www.boehringer-ingelheim.ru](http://www.boehringer-ingelheim.ru). Сообщить информацию о нежелательных явлениях по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».  
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:  
[PV\\_local\\_Russia@boehringer-ingelheim.com](mailto:PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com)

желудочно-кишечные кровотечения и у 98 пациентов – внутривенные кровоизлияния; среднее время до прекращения кровотечения составляло 2,5 часа со 100-процентным реверс-эффектом гипокоагуляции. В другом исследовании (RE-VECTO) принял участие 61 центр и было включено 359 пациентов, которые принимали дабигатран. Почти три четверти пациентов, которым был применен идаруцизумаб, были в возрасте старше 70 лет (74,9%). Опасное для жизни или неконтролируемое кровотечение было наиболее частым показанием для лечения идаруцизумабом (57,7%), в 35,9% случаев следовала неотложная операция или срочная инвазивная процедура. Из опасных для жизни кровотечений наиболее частыми были желудочно-кишечные (44,4%) и внутривенные (38,6%). Большинству пациентов (95,0%) была дана полная доза из двух флаконов (два по 2,5 г) идаруцизумаба первоначально, и очень немногие (1,7%) получили вторую дозу [22–24]. В данном исследовании продемонстрирована высокая эффективность использования идаруцизумаба – реверс-эффект достигнут в 100% случаев.

## Заключение

Реальные модели использования идаруцизумаба дают ценную информацию о стратегиях его экстренного использования. Представленные в статье клинические случаи продемонстрировали эффективность применения идаруцизумаба в реальной клинической практике, в условиях urgentных ситуаций, для достижения быстрого реверс-эффекта в отношении применения дабигатрана этексилата.

Этот опыт позволит практикующим врачам расширить понимание применения данного препарата, что улучшит стратегии ведения пациентов с угрожающими жизни кровотечениями, а также перед экстренными оперативными вмешательствами на фоне приема дабигатрана этексилата.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Список литературы

- Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Pollyana Ardavicius e Silva, Marcos Correia Lima at al. Thromboembolism and Bleeding Risk Scores and Predictors of Cardiac Death in a Population with Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109 (1): 5–13. <https://doi.org/10.5935/abc.20170064>.
- Susumu Miyamoto, Takanori Ikeda, Satoshi Ogasawa. Clinical Risk Factors of Thromboembolic and Major Bleeding Events for Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban in Japan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2019; 104584. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104584>.
- Noel C. Chan, John W. Eikelboom. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. *Blood.* 2019; 133 (21): 2269–2278. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-846048>.
- Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha at al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016; 37 (38): 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Печерина Т.Б., Злыднева В.О., Кашталап В.В. и др. Пациент с инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий и высоким геморрагическим риском: обоснованный выбор антикоагулянта для эффективной профилактики ишемических событий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4S): 135–145. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145> [Pecherina T.B., Zlydnev V.O., Kashtalap V.V. et al. Patient with myocardial infarction, atrial fibrillation and high hemorrhagic risk: a reasonable choice of anticoagulant for effective prevention of ischemic events. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2018; 7 (4S): 135–145. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145>].
- Печерина Т.Б., Кашталап В.В. Клинические примеры различных типов инфаркта миокарда с позиции выбора оптимальных подходов к вторичной профилактике. *Креативная кардиология.* 2019; 13 (4): 363–374. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-4-363-374> [Pecherina T.B., Kashtalap V.V. Clinical examples of various types of myocardial infarction from the standpoint of choosing the optimal approaches to secondary prevention. *Creative cardiology.* 2019; 13 (4): 363–374. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-4-363-374>].
- Oreoluwa Oladirana and Ifeanyi Nwosub. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019; 9 (2): 113–120. <https://doi.org/10.1080/20009666.2019.1593781>.
- Michael Levine, Joshua N. Goldstein. Bleeding complications of targeted oral anticoagulants: what is the risk? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014; 1: 504–509. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.504>.
- Craig T. January, L. Samuel Wann, Hugh Calkins at al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019; 140: e125–e151. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>.
- Gilda Denise Zieli, Nienke van Rei, Martina Teichert at al. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4: 141–153. <https://doi.org/10.1002/rth2.12261>.
- John Eikelboom, Geno Merli. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *The American Journal of Medicine.* 2016; 129: S33–S40. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003>.
- Morten Lambert, Laila Staerk, Jonas Bjerring Olesen at al. Major Bleeding Complications and Persistence with Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (2): e004517. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004517>.
- Charles V. Pollack Jr., W. Frank Peacock, Richard A. Bernstein at al. The safety of oral anticoagulants registry (SOAR): A national, ED-based study of the evaluation and management of bleeding and bleeding concerns due to the use of oral anticoagulants. *American Journal of Emergency Medicine.* 2020; 38: 1163–1170. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.12.023>.
- John Fanikos, Debra Murwin, Fredrik Gruenfelder at al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (1): 27–35. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695771>.
- Hira Shafeeq, Tran H. Tran. New Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Are They Worth the Risk? *P.T.* 2014; 39(1): 54–64.
- Шахматова О.О. Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб: что известно на сегодняшний день. *Атеротромбоз.* 2018; 2: 147–158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>.
- Shahkatomava O. O. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: the present-day knowledge. *Atherothrombosis.* 2018; 2: 147–158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>.
- Timothy C. Hutcherson, Nicole E. Cieri-Hutcherson, Rajvi Bhatt. Evidence for Idarucizumab (Praxbind) in the Reversal of the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran: Review Following the RE-VERSE AD Full Cohort Analysis. *P. T.* 2017; 42 (11): 692–698.
- Gordon F. Tomaselli, Kenneth W. Mahaffey, Adam Cuker at al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76 (5): 594–622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>.
- Li-Kai Tsai, Huey-Juan Lin, Su-Kiat Chua at al. Real-World Experience with Idarucizumab to Reverse Anticoagulant Effect in Dabigatran-Treated Patients: Report of 11 Cases from Taiwan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2018; 27 (2): e27–e33. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.044>.
- Fredrik von Wöwern, Marco Brizzi, Jan Holst. Reversal of the anticoagulation effects of dabigatran etexilate by idarucizumab in three patients needing urgent surgical intervention and one case of intravenous thrombolysis in ischaemic stroke. *EJCRIM* 2017; 4. [https://doi.org/10.12890/2017\\_000569](https://doi.org/10.12890/2017_000569).
- Shuhei Maruyama, Koichi Hayakawa, Shuji Kanayama. Idarucizumab for a traumatic head injury patient taking dabigatran. *International Journal of Emergency Medicine.* 2018; 11: 41. <https://doi.org/10.1186/s12245-018-0202-y>.
- Charles V. Pollack, Paul A. Reilly, Joanne van Ryn. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
- John Fanikos, Debra Murwin, Fredrik Gruenfelder. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (1): 27–35. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695771>.

**Для цитирования:** Печерина Т.Б., Ларионов М.В., Хан Д.С., Шпагина Л.А., Пудов Е.В., Барбараш О.Л. Опыт применения в России идаруцизумаба – специфического антагониста дабигатрана. *Медицинский алфавит.* 2020; (19): 29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.

**For citation:** Pecherina T.B., Larionov M.V., Khan D.S., Shpagina L.A., Pudov E.V., Barbarash O.L. Experience of using idarucizumab, specific antagonist of dabigatran, in Russia. *Medical alphabet.* 2020; (19): 29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.



# Механизмы поражения печени при COVID-19

**Т. В. Пинчук**, к.м.н., доцент кафедры<sup>1</sup>  
**Н. В. Орлова**, д.м.н., проф. кафедры<sup>1</sup>  
**Т. Г. Суранова**, к.м.н., доцент<sup>2</sup>  
**Т. И. Бонкало**, д.псх.н., доцент<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии ПФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»

## Mechanisms of liver damage in COVID-19

T. V. Pinchuk, N. V. Orlova, T. G. Suranova, T. I. Bonkalo

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Scientific and Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; Moscow, Russia

### Резюме

В конце 2019 года в Китае был обнаружен новый коронавирус (SARS-CoV-2), вызывающий коронавирусную инфекцию COVID-19. Продолжающаяся пандемия COVID-19 представляет собой серьезную проблему для систем здравоохранения во всем мире. Информации о том, как влияет инфекция на функции печени и о значимости ранее существовавшего заболевания печени как фактора риска заражения и тяжелого течения COVID-19, еще мало. Кроме того, некоторые препараты, используемые для лечения новой коронавирусной инфекции, обладают гепатотоксичностью. В настоящей статье мы проводим анализ данных влияния COVID-19 на функции печени, а также о течении и исходах COVID-19 у пациентов с заболеваниями печени, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой или находящихся на иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

**Ключевые слова:** COVID-19, поражение печени, трансплантация печени, прогноз, лечение, гепатопротекторы.

### Summary

At the end of 2019, a new coronavirus (SARS-CoV-2) was discovered in China, causing the coronavirus infection COVID-19. The ongoing COVID-19 pandemic poses a major challenge to health systems around the world. There is still little information on how infection affects liver function and the significance of pre-existing liver disease as a risk factor for infection and severe COVID-19. In addition, some drugs used to treat the new coronavirus infection are hepatotoxic. In this article, we analyze data on the impact of COVID-19 on liver function, as well as on the course and outcome of COVID-19 in patients with liver disease, including hepatocellular carcinoma, or those on immunosuppressive therapy after liver transplantation.

**Key words:** COVID-19, liver damage, liver transplantation, prognosis, treatment, hepatoprotectors.

### Актуальность

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, началась в г. Ухане (Китай) в декабре 2019 года и с тех пор распространилась по всему миру. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку SARS-CoV-2 пандемией из-за постоянно растущего числа случаев заболевания за пределами Китая. Поскольку количество случаев заболевания растет во всем мире, важно разработать стратегию защиты людей с тяжелыми хроническими заболеваниями от COVID-19. В этой статье мы рассматриваем данные о том, как COVID-19 может повлиять на состояние здоровья пациентов с хроническими заболеваниями печени и проводимой терапией и как

существующее ранее заболевание печени может повлиять на исходы COVID-19.

### Поражение печени при инфекционных заболеваниях

Печень является жизненно важным органом, выполняющим многочисленные функции. Защитная функция печени включает детоксикацию эндогенных и экзогенных факторов. Клетки печени активно участвуют в иммунной защите организма. В печени находятся Т- и В-лимфоциты, эндотелиальные клетки продуцируют медиаторы воспаления ИЛ-1 и ИЛ-6, клетки Купфера являются специализированными макрофагами печени и необходимы для эффективного захвата вируса и нарушения его репликации. Последний процесс включает активацию клеток Купфера интерфероном

(ИФН) -I и предотвращает распространение вируса в соседние гепатоциты. В отсутствие клеток Купфера гепатоциты неспособны подавлять репликацию вируса даже в присутствии IFN-I, что приводит к длительной вирусной репликации и даже к возможной тяжелой Т-клеточной иммунопатологии [1].

Поражение печени отмечается при большинстве инфекционных заболеваний бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной этиологии. Вовлечение печени в инфекционный процесс отмечено при ветряной оспе, кори, паротите, краснухе. Поражение печени при инфекциях может быть обусловлено непосредственно прямым гепатотропным действием, как это происходит при вирусных гепатитах, лептоспирозе, инфекционном мононуклеозе. Гепатотоксическим

действием обладает вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Изменение печени на фоне вирусной инфекции обусловлено поражением гепатоцитов, лейкоцитарной инфильтрацией портальных и перипортальных протоков, сдавлением печеночных протоков увеличенными лимфоузлами внутри печени. Развитие гнойно-септических процессов в печени сопровождается формированием гранулем, что характерно для туберкулеза, бруцеллеза, туляремии. Острое поражение печени наблюдается при абсцессах и сепсисе. Клинически поражение печени проявляется в синдроме желтухи, гепатомегалии, холестаза, повышении уровня трансаминаз, снижении холинэстеразы. В случаях реактивного гепатита при вирусной инфекции чаще всего после выздоровления отмечается полное восстановление функции печени, в редких случаях возможно развитие аутоиммунного гепатита.

Изучение изменений печени при острых респираторных инфекциях не выявило значимого повышения трансаминаз при гриппе, парагриппе, РС-инфекции. Обнаружено поражение печени при аденовирусной инфекции на фоне иммунодефицита по типу фульминантного гепатита. При осложнении ОРВИ бронхитом, пневмонией, пиелонефритом, обусловленных бактериальной инфекцией, отмечался подъем АСТ и АЛТ, которые исследователи связывали с действием антибактериальных препаратов.

В то же время Л. Я. Закстельская при исследованиях на приматах отмечала значительные изменения печени на фоне гриппа. Выраженное повышение АЛТ отмечено у больных гриппом, осложненным пневмонией. В патогенезе повреждения печени во время гриппозной инфекции связано с воздействием CD8<sup>+</sup>-Т-клеток при отсутствии самого вируса гриппа в печени [2].

Наряду с другими ОРВИ изучалось влияние на печень коронавирусной инфекции. Некоторые коронавирусы вызывают респираторные, желудочно-кишечные, печеночные и неврологические заболевания у животных, однако известно, что только семь из них вызывают заболевания у людей [3].

В 2004 году описан случай ОРВИ – вероятного SARS-6 с нарушением функции печени у трех пациентов с коронавирусной инфекцией [4]. Другие исследования также показали, что некоторые вирусы, которые в первую очередь поражают верхние дыхательные пути, могут вызывать дисфункцию печени. Например, на Ближнем Востоке были отмечены случаи SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающие респираторный синдром. В исследовании Greenough *et al.*, у 90% пациентов, инфицированных SARS-CoV, было уменьшено количество лимфоцитов, у 25% была диарея, у 66% – повышенная концентрация ферментов печени в плазме и выявлялись поражения печени. Клетки печени, экспрессирующие белок SARS-CoV, были обнаружены у умерших пациентов с SARS. Это указывало на возможность прямого вирусного заражения клеток печени.

#### **Нарушения функции печени при COVID-19**

Анализ данных о клинической картине новой коронавирусной инфекции COVID-19 показывает, что дисфункция печени является частым явлением у госпитализированных пациентов с тяжелым течением заболевания. Повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) были зарегистрированы, по разным данным, у 16–53% пациентов [5, 6, 7]. Нарушения функции печени при COVID-19 большинством исследователей считаются легкими и рассматриваются как сопутствующее повреждение [5]. Пациенты с тяжелой формой COVID-19, по-видимому, чаще страдают дисфункцией печени. В крупном исследовании, проведенном в Китае, уровни АСТ и АЛТ были повышены у 18,2 и 19,8% пациентов с легкой формой и у 39,4 и 28,1% пациентов с тяжелой формой заболевания соответственно. Другое небольшое исследование, проведенное в Китае, показало аналогичные результаты: уровень АСТ был повышен у 62% пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с 25% у тех, кому помощь в ОИТ не требовалась. У пациентов

с субклиническим заболеванием уровни АСТ и АЛТ были повышены в 8,7 и 8,9% случаев соответственно. В исследовании, проведенном в Нью-Йорке с участием 5700 пациентов, у 58,4% показатели АСТ выше 40 Ед/л и у 39,0% АЛТ выше 60 Ед/л. В этой же когорте у 56 (2,1%) пациентов развилось острое повреждение печени, определяемое как повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 15 раз по сравнению с верхним пределом нормы. Из этих 56 пациентов 3 были в возрасте 18–65 лет (3/1373; 0,2%) и в дальнейшем были выписаны, а 53 умерли: 25 были в возрасте 18–65 лет (25/134; 18,7%), и 28 были старше 65 лет (28/469; 6,7%).

Анализ данных показывает, что частота случаев нарушения функции печени увеличивается пропорционально тяжести течения COVID-19. По-видимому, при COVID-19 повышение АЛТ, гипоальбуминемия и тромбоцитопения являются неблагоприятным фактором прогноза заболевания. Аналогичные данные были получены в педиатрической практике. Немногочисленные исследования младенцев с COVID-19 свидетельствуют о возможности повреждения печени на фоне прогрессирования заболевания с 7-го по 11-й день болезни наряду с множественными поражениями других органов [8].

#### **Патогенез поражения печени при COVID-19**

Для выработки единой позиции по вопросам профилактики и лечения поражений печени при COVID-19 была сформирована целевая группа в составе 22 членов из 16 стран и административных регионов Азиатско-Тихоокеанского региона [9]. На основе электронной базы данных о повреждениях печени у пациентов, перенесших COVID-19 в Азиатско-Тихоокеанском регионе, APCOLIS study (APASL COVID Liver Injury Spectrum) ([www.surveymonkey.com/r/covid-liver](http://www.surveymonkey.com/r/covid-liver)), были сформированы рекомендации по диагностике, лечению и профилактическим мероприятиям оказания медицинской помощи [10]. Было выдвинуто предположение, что механизмы повреждения печени при COVID-19 включают прямое гепатотоксическое

действие вируса, иммунный дисбаланс и полиорганное повреждение, связанное с цитокиновым штормом, а также медикаментозное повреждение печени из-за различных типов лекарств, используемых для лечения инфекции COVID-19. Проведенный анализ свидетельствовал о преимущественно не холестатическом, а гепатоцеллюлярном характере поражения печени с повышением уровня АЛТ [11].

О поражении вирусом желудочно-кишечного тракта свидетельствует тот факт, что уже на ранней стадии коронавирусной инфекции COVID-19 примерно у 2–10% пациентов определяется положительная ПНК SARS-CoV-2 в образцах кала и крови, что одновременно сопровождается желудочно-кишечными симптомами, такими как диарея, боль в животе, тошнота и рвота. Повреждение печени у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть напрямую вызвано вирусной инфекцией клеток печени, поскольку патологические исследования у пациентов с SARS подтвердили присутствие вируса в ткани печени. Выявлено инфицирование вирусом SARS-CoV-2 гепатоцитов и холангиоцитов, что связывают с наличием в них ангиотензинпревращающего рецептора 2 (ACE2), который вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку. При этом уровень экспрессии ACE2 в холангиоцитах сопоставим с уровнем экспрессии клеток альвеолярного типа 2 и в десятки раз выше, чем в гепатоцитах [12].

Chau *et al.* продемонстрировали в своем исследовании, что биопсия печени пациентов с SARS показала значительное увеличение митотических клеток, а также эозинофилов и баллоноподобных клеток печени, что указывает на то, что SARS-CoV может вызывать апоптоз клеток печени и, таким образом, приводить к поражению печени. Возможность SARS-CoV напрямую атаковать ткань печени и вызывать повреждение печени было подтверждено исследователями Tan *et al.*, которые определили специфический белок 7a, посредством которого SARS-CoV может индуцировать апоптоз клеток не только в легких, но и в других органах, включая печень.

Исследования печеночных протоков, пораженных у пациентов с COVID-19, показали их высокую восприимчивость к инфекции COVID-19 и поддержание устойчивой репликации вируса. Вирус SARS-CoV-2 ухудшает барьерную и транспортную функции желчных кислот холангиоцитов [13]. Это предположение подтверждается повышением циркулирующих уровней сывороточной гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) у пациентов с COVID-19. В эксперименте на мышах после частичной гепатэктомии была отмечена способность печени при остром повреждении восстанавливать уровень экспрессии ACE 2, что объяснялось регуляцией экспрессии ACE 2 эпителиоцитами желчных протоков [14]. Исходя из преимущественного повышения уровня сывороточных аминотрансфераз, а не холестатических ферментов, было сделано предположение, что повреждение гепатоцитов при COVID-19 не происходит через рецепторы ACE 2, а может иметь альтернативный характер. При отсутствии вирусных антигенов в печени подавляющая системная воспалительная реакция, вызванная SARS-CoV-2, может быть основной причиной полиорганной дисфункции, включая повреждение печени, как это наблюдается при других респираторных вирусных инфекциях [15]. Основной патофизиологический процесс включает вирусный гепатит, вторичный по отношению к подавляющей иммунной реакции, или повреждение микрососудов, обусловленное сепсисоподобной картиной [12, 16]

Результаты аутопсии показали большое количество митотических клеток печени, баллонную дегенерацию гепатоцитов, воспаление, умеренную инфильтрацию лимфоцитов, микротромбоз, стеатоз и центральный дольчатый некроз, сопровождающийся явным апоптозом. При этом эозинофильной инфильтрации, гранулемы, холестаза, стеатоза, фиброза или отложения фибрина выявлено не было. Сравнивая случаи повреждения печени, вызванного SARS-CoV и MERS-CoV, Xu *et al.* отметил, что высокопатогенная коронавирусная

инфекция человека может напрямую привести к повреждению печени или может быть вызвана иммунопатологической реакцией, вызванной чрезмерной воспалительной реакцией. Посмертная биопсия печени у пациентов, умерших от COVID-19, показала только микровезикулярный стеатоз, сопровождавшийся гиперактивацией Т-клеток. Повреждение печени, вероятно, является иммуноопосредованным, а не прямым цитопатическим действием, как описано при других вирусных респираторных заболеваниях [17].

Одним из механизмов повреждения печени может быть цитокиновый шторм, обусловленный избыточным иммунным ответом, вызванным вирусом. У большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается аномальное повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Перепроизводство провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, IL-6, IL-2, IL-7, индуцибельный интерферон- $\gamma$  белок 10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, макрофагальный воспалительный белок 1- $\alpha$  и IL-11) было описано как цитокиновый шторм, приводящий к повышенному риску сосудистой гиперпроницаемости, полиорганной недостаточности и в конечном итоге смерти, когда высокие концентрации цитокинов не ослабевают с течением времени [18]. Активация путей свертывания крови во время иммунного ответа на инфекцию приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к мультиорганному повреждению. Во время воспаления концентрация антикоагулянтов снижалась из-за снижения производства и увеличения потребления. Этот прокоагулянтно-антикоагулянтный дисбаланс предрасполагает к развитию микротромбоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности [19].

Lu *et al.* [20] наблюдали воспалительный цитокиновый шторм у 40 подтвержденных пациентов с COVID-19, из которых 13 с тяжелым COVID-19 имели значительное и постоянное снижение коли-

чества лимфоцитов и увеличение количества нейтрофилов. В частности, уровни интерлейкина ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17 и интерферона- $\gamma$  в периферической крови у тяжелобольных пациентов продолжали расти. По мере улучшения состояния пациентов с тяжелой формой COVID-19 количество Т-клеток и уровни цитокинов вернулись к тому же уровню, что и у пациентов с легкими симптомами. Lu *et al.* выявили, что лимфоцитопения и уровни С-реактивного белка независимо коррелировали с повреждением печени у пациентов с COVID-19. Было выдвинуто предположение, что основным механизмом данных изменений может быть воспалительный цитокиновый шторм. Сао *et al.* указали, что цитокиновый шторм может вызывать шок и повреждение тканей в таких органах, как сердце, печень и почки, а в тяжелых случаях – дыхательную недостаточность. Кроме того, были обнаружены патологические изменения, такие как атрофия селезенки и некроз лимфатических узлов, которые предполагали иммуноопосредованное повреждение [20, 21].

Гипоксия и шок, вызванные осложнениями, связанными с COVID-19 (такими как респираторный дистресс-синдром, синдром системного воспалительного ответа и полиорганная недостаточность), также могут вызывать ишемическое поражение печени. Гипоксия, связанная с пневмонией, является важным фактором, вызывающим вторичное повреждение печени у пациентов с COVID-19. Снижение содержания кислорода и накопление липидов в гепатоцитах во время шока и гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток. Последующее повреждение митохондрий, выраженное увеличением активных форм кислорода и продуктов их перекисного окисления могут выступать в качестве второго мессенджера, активируя редокс-чувствительные факторы транскрипции и дополнительно усиливая высвобождение множественных провоспалительных факторов, вызывающих повреждение печени [22].

### Лекарственное поражение печени во время лечения COVID-19

Печень является основным метаболизирующим органом, ответственным за клиренс лекарственных препаратов. Управлять многочисленными метаболическими реакциями осуществляется ферментными системами, наиболее значимыми из которых являются цитохромы P450 (CYPs). Фармакокинетика особенно важна при критических состояниях организма, поскольку оказывает влияние на эффективность, а также токсичность лекарственных препаратов. Изменения в экспрессии и активности печеночных CYPs при COVID-19 обусловлены медиаторами, продуцируемыми в процессе воспаления, которые в основном являются цитокинами. Считается, что тяжесть заболевания печени коррелирует со степенью изменения метаболизма [15].

Руководство по диагностике и лечению SARS-CoV-2, выпущенное Национальной комиссией здравоохранения Китайской Народной Республики, указывает, что длительное лечение или использование большого количества препаратов может вызвать побочные реакции на функцию печени и повреждение печени из-за лекарственной гепатотоксичности. Многие исследования показали, что антибиотики (макролиды, хинолоны), противовирусные препараты (рибавирин), стероиды и другие препараты, применяемые для лечения пациентов с ОРВИ, могут вызывать повреждение печени. Фактически антибиотики, противовирусные препараты и стероиды широко используются для лечения COVID-19, как и у пациентов с SARS. Некоторые из этих препаратов могут потенциально вызвать повреждение печени во время лечения COVID-19. Недавнее исследование показали, что коэффициент использования лопинавира/ритонавира у пациентов с недавно развившимся повреждением печени был значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени после госпитализации. Важно отметить, что нарушения функции печени привели к более длительному пребыванию в больнице. Повреждение печени у пациентов с COVID-19 могло быть вызвано использованием лопинавира/ритонавира в качестве противовирусного лечения инфекции SARS-CoV-2.

Многогрупповое клиническое исследование показало, что степень поражения печени у пациентов с COVID-19 была связана с различными клиническими типами, при которых у пациентов с легкой и средней степенью тяжести были аномально повышенные АЛТ и АСТ, но скорость повышения была намного ниже у тяжелых больных. Huang C. *et al.* [23] показали, что из 13 пациентов в отделении интенсивной терапии у 8 (62%) была повышена АСТ, а из 28 пациентов, лечившихся вне реанимации, только у 7 (25%) был повышен АСТ. Причиной могло являться то, что тяжелобольные нуждались в длительных и более высокодозированных противовирусных препаратах, таких как лопинавир/ритонавир, антибактериальных препаратах и др. Ритонавир метаболизируется системой цитохрома P450 и может приводить к повышенному образованию токсичных метаболитов, которые кумулируются и вызывают гепатотоксичность [33].

Результаты этого исследования показали, что острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) был важным фактором смерти пациентов с COVID-19, а раннее применение глюкокортикоидов снизило риск смерти у пациентов с ОРДС. Авторы обнаружили, что лечение кортикостероидами не влияет на время выведения вируса, продолжительность пребывания в больнице или продолжительность симптомов у пациентов с легкой формой COVID-19. Zha L *et al.* [24] показали, что 11 из 31 пациента с COVID-19 получали терапию кортикостероидами и до 70% пациентов в критическом состоянии получали лечение системными кортикостероидами, что указывает на то, что использование кортикостероидов было связано с тяжестью симптомов.

Хлорохин и его производное гидроксихлорохин – давно известные противомаларийные и иммуномодулирующие препараты, которые показали *in vitro* активность против SARS-CoV-2 в культуре тканей с EC 50 в микромолярном диапазоне. Предлагаемый механизм действия хлорохина неясен. Ингибирование гликозилирования рецепторов хозяина и предотвращение закисления эндосом может играть роль в ингибировании проникнове-

ния, но также были предложены иммуномодулирующие механизмы. Гидроксихлорохин с азитромицином или без него оценивался в исследовании с участием 36 пациентов. Из-за неконтролируемого характера исследования и небольшого размера выборки убедительных доказательств клинической эффективности установить не удалось. Хлорохин и гидроксихлорохин связаны с аритмией из-за удлинения интервала QTc. В предпечатной статье высокие дозы хлорохина были связаны с повышенной смертностью и привели к преждевременной остановке исследования. Эти препараты обычно не связаны с токсичностью для печени, но имеют значительные лекарственные взаимодействия, особенно с иммунодепрессантами против отторжения трансплантатов [25].

Тоцилизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6), которое используется у пациентов на поздних стадиях заболевания для лечения синдрома высвобождения цитокинов. Небольшие серии и отчеты о случаях предполагают положительный эффект, но нет результатов рандомизированных контролируемых исследований. Повышение уровня печеночных ферментов часто встречается при приеме тоцилизумаба, но лишь в редких случаях связано с тяжелым повреждением печени. Тоцилизумаб увеличивает риск реактивации вируса гепатита В (HBV) [25, 26].

В терапии COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, применяется антибиотикотерапия. Одним из часто используемых препаратов является амоксициллин + клавулановая кислота. Частота антибиотикоиндуцированных поражений печени на фоне применения амоксициллина/клавуланата достигает 13–23%. Описаны гепатоцеллюлярные поражения печени, а также случаи холестаза с дуктопенией [33].

### **COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени**

Следует тщательно оценивать влияние основных заболеваний печени и статус повреждения печени у разных пациентов с COVID-19. Статистика

показывает высокую распространенность хронических заболеваний печени. Только в Китае около 300 миллионов пациентов с хроническим вирусным гепатитом, циррозом, ожирением печени, алкогольной болезнью печени или другими заболеваниями печени. Распространенность ранее существовавших заболеваний печени у пациентов с COVID-19 колеблется от 2 до 11%.

Пациенты с хроническим гепатитом В, которые получают длительное лечение аналогами нуклеозидов, находятся в стадии иммунной толерантности и имеют подавление вируса. В случае заражения SARS-CoV-2 риск поражения печени у них значительно увеличивается. У пациентов с COVID-19, осложненным аутоиммунным гепатитом, следует обратить особое внимание на влияние глюкокортикоидов на прогноз заболевания.

Предыдущие исследования показали, что у пациентов с SARS и вирусом гепатита В (HBV) или инфицированных вирусом гепатита С вероятность развития тяжелого гепатита выше, что может быть связано с усилением репликации вируса во время инфекции SARS-CoV. Ранее сообщалось, что пациентам с хроническим гепатитом В с инфекцией SARS-CoV может потребоваться больше времени, чтобы вывести вирус из своего организма. Zha *et al.* обнаружили связь между хронической инфекцией HBV и временем, необходимым для выведения SARS-CoV-2. Этот механизм может быть связан с дисфункцией Т-лимфоцитов у пациентов с хронической инфекцией вирусного гепатита В в ответ на другие вирусы, но связь между ними требует дополнительных исследований [25].

Учитывая экспрессию рецептора ACE 2 в клетках желчных протоков, необходимо дальнейшее изучение того, вызывает ли инфекция SARS-CoV-2 холестаз у пациентов с первичным билиарным холангитом. Из-за высокого уровня экспрессии рецептора ACE 2 в клетках желчных протоков у пациентов с COVID-19, осложненных холангитом, возможно усиление холестаза, в результате повышается уровень щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы [25, 27].

Musa S. *et al.* [28] указали, что к группе с высоким риском тяжелой формы COVID-19, как правило, относятся пациенты старшей возрастной категории и имеющие такие заболевания, как диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Данные пациенты подвержены высокому риску развития неалкогольной жировой болезни печени. В исследовании, проведенном в Китае с участием 202 пациентов, ожирение и наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) были независимо связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания COVID-19 и более высокой вероятностью нарушения функции печени от поступления до выписки. Другой отчет из Китая, включающий 214 пациентов, показал, что наличие метаболических ассоциированных жировых заболеваний печени и ожирения были связаны с повышенным риском тяжелого заболевания COVID-19 даже с поправкой на возраст, пол, курение, диабет, гипертонию и дислипидемию [28].

В исследовании, проведенном в Нью-Йорке, только 0,4% пациентов имели ранее существовавший цирроз. Влияние цирроза на течение COVID-19 еще до конца не известно. Выявлено, что цирроз связан с повышенной смертностью у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Пациенты с циррозом и раком печени с системным иммунодефицитом могут быть более уязвимы к инфекции SARS-CoV-2. Помимо ухода за тяжелобольными, лечение компенсированных циррозов печени остается проблемой в пандемии COVID-19. Учитывая, что при циррозах имеется снижение иммунного статуса и худшие исходы в критическом состоянии, необходимы более интенсивное наблюдение и индивидуальные терапевтические подходы для тяжелых пациентов этой категории. В случае декомпенсированного заболевания лечение должно поддерживаться в соответствии с инструкциями, с использованием телемедицины (где это возможно), консультаций по телефону, чтобы избежать госпитализации. Рекомендуется тестирование на SARS-CoV-2 пациентов с острой декомпенсацией. Посещение

специализированных центров и рутинные лабораторные исследования можно отложить и, при необходимости, проводить на месте или за пределами медицинских учреждений из-за риска инфицирования [25].

Существуют некоторые разногласия относительно процедур скрининга на варикозное расширение вен и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Даже если отсроченный скрининг безопасен для большинства пациентов, он может увеличить относительный риск таких осложнений, как кровотечение из варикозно-расширенных вен на популяционном уровне или диагноз ГЦК на более поздней стадии. Решение должно приниматься в зависимости от имеющихся ресурсов в каждом центре и индивидуальной оценки рисков. Срочные эндоскопические процедуры, такие как операции при кровотечении из варикозно-расширенных вен, бактериальный холангит или другие опасные для жизни состояния, не следует откладывать и проводить в соответствии с рекомендациями [29].

Недостаточно информации о гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) и COVID-19. Тем не менее пациенты с онкологическими заболеваниями могут иметь более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. При быстром ухудшении состояния онкологическим больным рекомендуется уделять особое пристальное внимание. У пациентов с ГЦК уход и лечение должны поддерживаться в соответствии с руководящими принципами, включая продолжение системной терапии, но с учетом минимального очного контакта с медицинским персоналом, с использованием телемедицины и контактов по телефону [25, 30].

## COVID-19

### и трансплантация печени

Michaels с соавт. недавно описал возможные риски, связанные с трансплантацией у реципиентов, инфицированных SARS-CoV-2, поскольку трансплантация печени может включать передачу вируса от донора реципиенту. Основными аргументами в пользу сокращения трансплантации печени во время пандемии COVID-19 являются: 1) недопустимо высокие

заболеваемость и смертность (20,5%) пациентов, перенесших плановые операции в инкубационный период COVID-19; 2) необходимость резервирования коек в отделении интенсивной терапии и соответствующих ресурсов для пациентов с COVID-19; 3) потенциальный риск начала мощной иммуносупрессивной терапии во время высокого риска заражения SARS-CoV-2. Соответственно перед трансплантацией доноров и реципиентов рекомендуется регулярно проверять на SARS-CoV-2. Потенциальный риск нозокомиального COVID-19 должен быть частью согласия на процедуры, включая трансплантацию печени [25].

Пациенты, принимающие иммунодепрессанты для снижения риска отторжения у трансплантированных пациентов либо для лечения аутоиммунного заболевания печени, имеют более высокий риск заболевания COVID-19 и его тяжелого течения. Иммуносупрессия может повышать риск инфицирования или реактивации вирусных агентов и, особенно при респираторных инфекциях, таких как грипп, пациенты с ослабленным иммунитетом имеют повышенный риск более тяжелого заболевания. Отчет из Италии показывает, что смертность после трансплантации печени сконцентрирована среди пациентов старше 65 лет, перенесших трансплантацию более 10 лет назад. Тем не менее интересно отметить, что в небольших сериях сообщалось о хороших клинических исходах у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 во время иммуносупрессии, предположительно, из-за синдрома высвобождения цитокинов с повышенными уровнями в сыворотке IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  затупляется в этой популяции. Сообщалось о стойком выделении вируса у пациентов с COVID-19 после трансплантации.

В настоящее время нет оснований для снижения или корректировки приема иммуносупрессивных препаратов у стабильных пациентов в ожидании возможного заболевания COVID-19. Следует поощрять вакцинацию, уделяя особое внимание гриппу и *Streptococcus pneumoniae*. Другая ситуация – это пациент, уже инфицированный SARS-CoV-2, у которого следует рассмотреть возможность сни-

жения дозы кортикостероидов до дозы, достаточной для предотвращения надпочечниковой недостаточности. Доза азатиоприна или микофенолата может быть уменьшена при лимфопении или ухудшении состояния легких. Рекомендуется свести к минимуму личные посещения и отдать приоритет телемедицине [25, 26].

### Лечение заболеваний печени у больных COVID-19

По данным Китайской фармацевтической ассоциации, пациентов с COVID-19 со значительным повреждением печени следует лечить гепатопротекторными, противовоспалительными и уменьшающими желтуху агентами, такими как фосфатидилхолин, глицирризиновая кислота, бициклол и витамин Е. Пациенты должны выбираться в соответствии с нарушением функции печени и могут включать 1–2 вида препаратов, чтобы избежать увеличения нагрузки на печень и взаимодействия между лекарственными средствами. Недавно Н. Chen *et al.* [31] сообщили, что производные глицирризиновой кислоты также могут обладать противовирусной активностью против SARS-CoV-2. Глицирризин был предпочтительным противовоспалительным препаратом для защиты от болезней печени и уже много лет используется в клинической практике.

Исследование Zhang *et al.* [7] показали, что у 2–11% пациентов с COVID-19 наблюдались осложнения со стороны печени. Однако взаимосвязь между наличием повреждения печени после заражения COVID-19 у пациентов с уже существовавшим заболеванием печени требует дальнейшего изучения. У пациентов с COVID-19 с повреждением печени основное лечение направлено на COVID-19 с использованием противовирусных препаратов, рациональной кислородной терапии, противомикробных средств и симптоматической поддержки. Пациенты с COVID-19 с незначительными нарушениями функции печени обычно не нуждаются в противовоспалительных и гепатопротекторных препаратах. У пациентов с острым повреждением печени врач должен сначала проанализировать вероятную причину пораже-

ния, а затем принять соответствующие меры. Гепатопротекторные препараты следует вводить с осторожностью. У пациентов с COVID-19, у которых есть подозрение на повреждение печени, вызванное противовирусными препаратами, следует рассмотреть возможность отмены или уменьшения дозы препарата. Кроме того, следует внимательно следить за показателями функции печени, чтобы предотвратить возникновение острой печеночной недостаточности. Пациентам с острой печеночной недостаточностью следует проводить интенсивный мониторинг заболевания, а также проводить симптоматическое и поддерживающее лечение, а также назначать активное этиологическое лечение [25].

Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении печеночной патологии в качестве гепатопротектора включено во все клинические рекомендации по хроническим диффузным заболеваниям печени [34], в том числе в клинические рекомендации 2019 года «Лекарственные поражения печени». Применение урсодезоксихолевой кислоты рекомендовано авторами методических рекомендаций по медицинской реабилитации больных, перенесших COVID-19 инфекцию, как препарат, снижающий гепатологические риски. УДХК обладает противовоспалительным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим действиями при заболеваниях печени. Эффективность УДХК была подтверждена в международном исследовании УСПЕХ, где было доказано уменьшение активности воспаления в печени и степени ее стеатоза на фоне терапии в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 24 недель у больных НАЖБП. Также следует отметить способность УДХК защищать не только гепатоциты, но и холангиоциты (клетки-мишени SARS-Cov-2). Отмечается ее высокая эффективность в терапии холестатического и смешанного вариантов лекарственных поражений печени. Данные наблюдения были получены у больных с развившимися нарушениями на фоне приема метотрексата, флуотида (антиандрогенное противоопухолевое средство), флувастатина и других препаратов. В руководстве по гепатологии E. Kuntz и H.-D. Kuntz также содер-

жатся рекомендации по применению УДХК для лечения холестатического лекарственного поражения печени. Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует УДХК для лечения аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных заболеваний печени [34]. Рекомендуемый режим применения УДХК: 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза). Выделяют три основных механизма действия УДХК:

- защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция гепатобилиарной секреции;
- защита гепатоцитов от апоптоза, вызванного желчными кислотами [32].

В исследовании на мышах была проведена оценка применения УДХК в терапии бронхиальной астмы наряду с дексаметазоном. Измеряли толщину эпителия, толщину субэпителиальной гладкой мускулатуры, количество тучных и бокаловидных клеток образцов, выделенных из легкого, активность фактора роста эндотелия сосудов, трансформирующего фактора роста – бета, цитокинов, оксида азота и другие показатели. Лечение УДХК в дозе 150 мг/кг улучшало все гистопатологические изменения ремоделирования дыхательных путей. УДХК приводила к снижению толщины эпителия, субэпителиальной толщины гладкой мускулатуры, количества бокаловидных и тучных клеток по сравнению с плацебо. Был сделан вывод, что и ее благотворное воздействие может быть связано с модуляцией производных Th-2-цитокинов и ингибированием апоптоза эпителиоцитов дыхательных путей. Таким образом, антифибротическое действие УДХК может иметь протективное значение не только в профилактике фиброза печени, но фиброза легких у больных, перенесших COVID-19 [35].

Учитывая большой положительный опыт применения препарата в терапии заболеваний печени, в том числе обусловленных лекарственным поражением печени, можно ожидать эффективность применения УДХК

в восстановительном периоде после перенесенного COVID-19. Для подтверждения эффективности УДХК при COVID-19 предлагается проведение рандомизированного открытого клинического исследования. Предполагается, что способность УДХК уменьшать воспаление и предотвращать гибель клеток может быть эффективной в купировании синдрома цитокинового шторма, который может вызвать тяжелое и необратимое повреждение органов, приводящее к полиорганной недостаточности и смерти. При COVID-19 крайне важно контролировать как запрограммированную клеточную гибель (апоптоз), так и гипериммунную воспалительную реакцию у пациентов с COVID-19, чтобы снизить рост заболеваемости и смертности. National Geographic сообщил, что Китай продвигает медвежью желчь в качестве лечения коронавируса. Медвежья желчь богата УДХК, содержащей до 40–50 % от общего количества желчных кислот. УДХК является логичной и достижимой заменой медвежьей желчи, которая доступна в форме таблеток и заслуживает рассмотрения в клинических испытаниях [36].

### **Прогноз больных с заболеваниями печени при COVID-19**

Текущие исследования показали, что неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 был связан с полом (мужской), возрастом (более 60 лет), основными заболеваниями (диабет, сердечно-сосудистые заболевания), вторичным ОРДС и другими связанными факторами. Увеличение количества нейтрофилов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам обычно указывает на более высокую степень тяжести заболевания и худший клинический прогноз. Было обнаружено отсутствие независимых корреляций между АЛТ, АСТ, общим билирубином, щелочной фосфатазой, альбумином и другими показателями функции печени и тяжелым течением COVID-19, указывая на то, что печень не была основным органом-мишенью. Однако показатели АЛТ, АСТ, общий билирубин и другие показатели функции печени были значительно увеличены у паци-

ентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с легкой формой COVID-19, а показатели функции печени постепенно возвращались к норме в процессе выздоровления. Повреждение печени у пациентов с COVID-19 легкой степени часто носит временный характер и может быть восстановлено до нормального состояния без какого-либо специального лечения. Гепатопротекторные препараты обычно назначались пациентам с тяжелым поражением печени. Кроме того, дисфункция печени у пациентов с COVID-19 была связана с активацией процессов свертывания и фибринолиза, относительно низким количеством тромбоцитов, увеличением количества гранулоцитов и соотношением нейтрофилов и лимфоцитов и высоким уровнем ферритина. Хотя эти параметры считались неспецифическими маркерами воспаления, они также соответствовали нарушению регуляции врожденного иммунитета. Стоит отметить, что эти изменения иммунного баланса происходили с увеличением возраста больного. Таким образом, ситуация может быть хуже для пожилых пациентов. О влиянии глюкокортикоидов на прогноз течения COVID-19 у пациентов с аутоиммунным гепатитом неизвестно. Для тяжелых пациентов с COVID-19 требуется более интенсивный мониторинг или индивидуальное лечение, особенно у пожилых пациентов с другими осложнениями [25, 26, 28].

## Заключение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 продолжает распространяться по планете и ставит новые задачи. Воздействие вируса на организм человека изучено еще недостаточно. Коронавирус поражает легкие, почки, стенки сосудов и пищеварительный тракт, в результате чего у больного развиваются тяжелая гипоксемия и полиорганная недостаточность. В тяжелых случаях может возникнуть нарушение функции печени. Зарегистрированы случаи тяжелого острого повреждения печени со смертельными исходами.

Для определения степени и причин повреждения печени при COVID-19, для изучения течения COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени необходимы дальнейшие исследования в этой области.

## Список литературы

- Lang PA, Recher M, Honke N, Scheu S, Borkens S, et al. Tissue macrophages suppress viral replication and prevent severe immunopathology in an interferon-I-dependent manner in mice. *Hepatology*. 2010 Jul; 52 (1): 25–32. DOI: 10.1002/hep.23640.
- Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, Treanor JJ, Crispe IN, et al. Kupffer cell dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am J Pathol*. 2006; 168 (4): 1169–78.
- Hilgenfeld R.; Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antivir. Res*. 2013, 100, 286–295. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.08.015.
- Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TY, Chow TC, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004; 39: 302–310. DOI: 10.1002/hep.20111.
- Bangash M. N.; Patel J.; Parekh D. COVID-19 and the liver: Little cause for concern. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 5, 529–530. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
- Ghayda RA, Lee J, Lee JY, Kim DK, Lee KH, et al. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 17 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijerph17145026.
- Zhang C.; Shi L.; Wang F. S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 5, 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
- Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis*. 2020 May 11; 221 (11): 1775–1781. DOI: 10.1093/infdis/jiaa113.
- APASL Covid-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int*. 2020 Jul; 14 (4): 415–428. DOI: 10.1007/s12072-020-10054-w.
- Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 493–8. DOI: 10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00013.
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020. Sep; 73 (3): 566–574. doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006.
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
- Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*. 2020, Oct; 11 (10): 771–775. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708–20 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- El-Ghiaty MA, Shoieb SM, El-Kadi. Cytochrome P450-mediated drug interactions in COVID-19 patients: Current findings and possible mechanisms. *Med Hypotheses*. 2020 Jun 26; 144: 110033. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110033.
- Adams D. H., Hubscher S. G. Systemic viral infections and collateral damage in the liver. *Am. J. Pathol*. 2006, 168, 1057–1059. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051296.

- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
- Lu L, Shuang L, Manman X, Yu P, Zheng S, Duan Z, Liu J, Chen Y, Li J. Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. 2020 Preprint. Available from: medRxiv: 2020.02.28.20028514.
- Cao X. COVID-19: иммунопатология и ее значение для терапии. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 269–270.
- Zhang XJ, Cheng X, Yan ZZ, Fang J, Wang X, Wang W, et al. An ALOX12–12- HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Nat Med*. 2018; 24: 73–83. <https://doi.org/10.1038/nm.4451>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
- Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, Chen L, Yang G, Villanueva EV. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Med J Aust*. 2020.
- Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020; 26 (19): 2286–2293. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
- Wu J, et al. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis // *World Journal of Gastroenterology*. 2020. T. 26. N 19. C. 2286. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
- Cheong J, et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. // *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2020. T. 26. N5. C. 226–232. DOI: 10.4103/sjg.SJG\_147\_20.
- Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol*. 2020; 21: 3–8.
- Jothimani D, et al. COVID-19 and Liver. // *Journal of hepatology*. 2020. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
- Amin M. COVID-19 and the liver: overview. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020. T. 30. C. 00–00. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808.
- Chen H, Du Q. Potential Natural Compounds for Preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Infection. 2020 Preprint. Available from: Preprints: 2020010358.
- Г.В. Вольнец, А.И. Хавкин / Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач*. 2020. № 6. С. 62–68. DOI: 10.26295/OS.2020.75.99.012.
- А.Г. Малявин, Т.В. Адашева, С.Л. Бабак, Е.Е. Губернаторова, О.В. Уварова. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. *Методические рекомендации. Терапия*. 2020; 5 (приложение): 1–48. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48>.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Available at: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASLCPG-Drug-induced-liver-injury-2019-04.pdf> (date of access: 01.08.2020).
- Isik S, Karaman M., Claker M. S. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45(4): 339–49. DOI: 10.1016/j.aller.2016.12.003.
- Subramanian S, Iles T, Ikramuddin S, Steer CJ. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8 (2): 320. Published 2020 Jun 19. DOI: 10.3390/vaccines80203201.



# Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом

**А. П. Переверзев**, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>

**О. Д. Остроумова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

## *Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis*

A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

### Резюме

Количество случаев лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) растет начиная с 1990-х годов. Ежегодно ЛИПП становятся причиной до 40 тыс. летальных исходов. Одними из лидеров по числу ЛИПП являются лекарственные средства для лечения злокачественных новообразований, такие как алкилирующие агенты, антиметаболиты, таргетные препараты, моноклональные антитела и др. Одной из наиболее эффективных и безопасных стратегий лечения и профилактики ЛИПП является назначение ЛС-гепатопротекторов. В настоящее время на российском рынке зарегистрирован лекарственный препарат, по своей структуре принципиально отличающийся от других представителей данной группы, – Гептронг® (не имеет международного непатентованного наименования), который обладает противовоспалительной, антиоксидантной активностью и способностью к стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, подавлением активности 5-липоксигеназы, снижением синтеза лейкотриена В<sub>4</sub>, интерлейкина-1, интерлейкина-6, являющихся провоспалительными цитокинами. Препарат активизирует антиоксидантную функцию печени, улучшает ее белок- и липидсинтезирующую функции. Гептронг® нивелирует процессы воспаления в печени, тем самым уменьшая выраженность клинических проявлений ЛИПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом, фармакотерапия, противоопухолевые лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

### Summary

The number of cases of drug-induced liver injury (DILI) has been increasing since the 1990s. DILIs cause up to 40,000 deaths each year. One of the leaders in the number of DILIs are antineoplastic drugs, such as alkylating agents, antimetabolites, targeted drugs, monoclonal antibodies, etc. One of the most effective and safe strategies for the treatment and prevention of DILI is to use hepatoprotective drugs. Currently, on the market of the Russian Federation, is available novel drug Heptron® (does not have an International Non-proprietary Name), which has anti-inflammatory, antioxidant activity and the ability to stabilize and reduce the permeability of hepatocyte membranes, suppress the activity 5-lipoxygenase, a decrease in the synthesis of leukotriene B<sub>4</sub>, interleukin-1, interleukin-6, which are pro-inflammatory cytokines. The drug activates the antioxidant function of the liver, improves its protein- and lipid-synthesizing functions. Heptron® neutralizes the processes of inflammation in the liver, thereby reducing the severity of the clinical manifestations of drug-induced lesions.

Key words: drug-induced liver injuries, drug-induced liver disease with cholestasis, pharmacotherapy, antineoplastic drugs, adverse drug reaction.

### Введение

Количество случаев лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) неуклонно растет начиная с 1990-х годов, что было выявлено, в частности, по данным анализа международной базы данных нежелательных реакций Vigibase [1, 2]. Лидерами среди лекарственных средств (ЛС) – виновников поражения печени являются парацетамол, антиретровирусные средства, вальпроаты, анальгетики, а также противоопухолевые средства [1, 2]. Частота развития ЛИПП оценивается в 1–19 случаев на 100 тыс. человек в год, при этом

госпитализация требуется 2–5% пациентов с холестатическим типом поражения и приблизительно 10% – с лекарственным гепатитом [3, 4]. У 11% пациентов ЛИПП печени являются причиной острой печеночной недостаточности и ежегодно становятся причиной до 40 тыс. летальных исходов [5–8]. Только в США выполняется около 2 тыс. операций пересадки печени по причине развития ЛИПП [9].

На основании клинико-лабораторной характеристики выделяют несколько типов ЛИПП – гепатоцеллюлярный, холестатический и сме-

шанный [3, 10]. Холестатический тип ЛИПП характеризуется хроническим течением, повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) выше двух верхних границ нормы (ВГН) или соотношение аланинаминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 [3, 10]. Холестатический тип диагностируется приблизительно у 20–40% пациентов с ЛИПП [11–13]. В Российской Федерации ЛИППХ наблюдается у 2,7% стационарных пациентов, и многие из них вызваны приемом препаратов для химиотерапии злокачественных новообразований [14].

Таблица  
Противоопухолевые средства, прием которых ассоциирован с развитием ЛИППХ [11, 12–28]

| Группа ЛС / препарат  | Типы ЛИПП   | Предполагаемый (-ые) механизм (-ы) гепатотоксичности  | Уровень доказательности |
|---|---|---|-------------------------|
| <b>Алкилирующие агенты</b>  |   |   |                         |
| Ифосфамид   | Холестатический гепатит   | Неизвестен  | D                       |
| Ломустин  | Повышение «печеночных» трансаминаз, ЩФ. Холестатический гепатит   | Неизвестен  | D                       |
| Темозоломид   | Повышение «печеночных» трансаминаз, ЩФ. Наиболее характерен холестатический тип ЛИПП, но возможно также развитие смешанного и гептоцеллюлярного типов   | Неизвестен  | Не классифицирован      |
| <b>Антиметаболиты</b>   |   |   |                         |
| Азатиоприн  | Наиболее характерен холестатический тип, возможен также и смешанный тип ЛИПП и синдром «исчезающих желчных протоков»  | Идиосинкразический. Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности к продукту его метаболизма – нитроимизалозу | A                       |
| Меркапто-пурин  | Различные типы ЛИПП, в том числе холестатический  | В случае острого холестатического гепатита – идиосинкразический   | A                       |
| Тиогуанин   | Наиболее часто смешанный тип, но описаны случаи и холестатического ЛИПП   | В случае холестатического типа – идиосинкразический, иммуноопосредованная реакция на его метаболиты                                   | A                       |
| Цитарабин   | Холестатический и гепатоцеллюлярный типы ЛИПП   | Прямое токсическое действие на гепатоциты   | C                       |
| Гемцитабин  | Холестатический тип ЛИПП с прогрессирующим течением и печеночной недостаточностью, как правило, после нескольких циклов химиотерапии у пациентов с уже имеющимися хроническими заболеваниями печени (гепатит С, алкогольная болезнь печени и др.) или множественными метастазами в печень | Неизвестен  | C                       |
| <b>Ингибиторы протеинкиназ</b>  |   |   |                         |
| Бортезомиб  | Холестатический тип ЛИПП  | Возможно токсическое воздействие метаболитов  | C                       |
| Иматиниб  | Характерен гепатоцеллюлярный тип, но описаны также и холестатический, и смешанный типы ЛИПП   | Предположительно, иммуноаллергические реакции   | B                       |
| Висмодегиб  | Имеется описание единственного клинического случая – холестатического типа ЛИПП   | Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности   | C                       |
| <b>Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов</b> |   |   |                         |
| Ципротерон  | Описано большое количество случаев ЛИПП на фоне приема ципротерона, в подавляющем большинстве случаев гепатоцеллюлярного типа. Однако описаны смешанный и холестатический типы  | Предположительно, идиосинкразический (на метаболиты ципротерона)  | B                       |
| Флутамид  | В большинстве случаев тип ЛИПП – гепатоцеллюлярный, но описано много случаев с холестатическим и смешанным типами ЛИПП  | Токсическое действие метаболита флутаидина  | A                       |
| Эксеместан  | Редко вызывает ЛИПП, однако описаны несколько случаев ЛИПП с клиническими проявлениями, паттерн изменения печеночных ферментов – холестатический  | Идиосинкразический (на метаболиты эксеместана)  | C                       |
| Ралоксифен  | Описаны всего 2 клинических случая ЛИПП на фоне ралоксифена, в обоих случаях имел место холестатический гепатит   | Идиосинкразический. Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности   | C                       |
| Тамоксифен  | Редко вызывает ЛИПП. Описаны несколько клинических случаев, тип ЛИПП различен (холестатический, смешанный, гепатоцеллюлярный)   | Предположительно, идиосинкразический (на метаболиты тамоксифена)  | Не классифицирован      |
| Леналидомид   | Тип ЛИПП различен, в том числе холестатический. Имеется описание случаев затяжного течения ЛИППХ, напоминающие синдром исчезающих желчных протоков  | Возможно, обусловлен с активностью препарата в снижении продукции ФНО-α   | B                       |

Примечание: ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение печени, ЛИППХ – лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ЩФ – щелочная фосфатаза. Оценка вероятности [15]: А – хорошо установленная (доказанная и документированная) причина повреждения печени с клиническими проявлениями; В – весьма вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; С – вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; D – возможная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E – маловероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E\* – недоказанная, но подозреваемая причина повреждения печени с клиническими проявлениями.

С развитием холестатического типа ЛИПП ассоциирован прием ряда лекарственных препаратов для терапии онкологических заболеваний, см. табл. [11, 12–28].

Современный арсенал ЛС применяемых для химиотерапии злокачественных новообразований насчитывает более сотни наименований, и этот список постоянно увеличивается. По данным АО «Группа ДСМ» (DSM Group), в первом полугодии 2019 года противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы показали максимальный прирост закупок (на 102,4%) в госпитальном сегменте, преимущественно за счет моноклональных антител пембролизумаб (+1 107,4%), пертузумаб (+768,9%) и ниволумаб (+575,7%) [17]. Таким образом, мы наблюдаем увеличение потребления противоопухолевых средств и, следовательно, можем ожидать повышения частоты развития осложнений лекарственной терапии, в том числе со стороны печени.

На основании химической структуры, механизма действия и источника происхождения все противоопухолевые ЛС принято классифицировать на:

- алкилирующие агенты;
- антиметаболиты;
- антибиотики;
- вещества природного (преимущественно растительного) происхождения;
- таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты;
- моноклональные антитела;
- гормоны, агонисты и антагонисты гормонов;
- другие противоопухолевые средства (ЛС, которые не могут быть отнесены ни к одной из перечисленных групп) [18].

Применение любых ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований преследует лишь одну конечную цель: угнетение пролиферации клеток и апоптоз опухолевых клеток за счет воздействия на различные фармакологические мишени (ДНК; РНК; ферменты, участвующие в процесс репликации и репарации ДНК; внутриклеточные

сигнальные пути; митотический аппарат клетки и т.д.) при этом некоторые ЛС могут воздействовать сразу на несколько мишеней [18].

### **Противоопухолевые ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИППХ**

*Алкилирующие агенты.* Механизм противоопухолевого действия алкилирующих агентов преимущественно обусловлен образованием меж- и внутрицепочных сшивок в молекуле ДНК и, таким образом, нарушением ее репликации [18, 19]. Данные ЛС используются для лечения рака шейки матки, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, лимфогрануломатоза, неходжкинских лимфом, саркомы мягких тканей [19].

*Ифосфамид.* Имеется ограниченное количество случаев клинически значимого повреждение печени на фоне приема ифосфамида преимущественно холестатического типа, которые возникали в течение нескольких недель после приема препарата, как правило, в сочетании с другими противоопухолевыми средствами [15, 20]. Точный механизм развития поражения печени неизвестен. Известно, что ифосфамид интенсивно метаболизируется системой цитохрома Р450 печени, и к настоящему времени идентифицировано более 150 метаболитов, но их фармакокинетика и токсичность точно не определены [15, 21].

*Ломустин.* Терапия ломустином в большинстве случаев ассоциирована с кратковременными преходящими клинически незначимыми повышениями уровней «печеночных» аминотрансфераз или ЩФ, характерными для холестатического типа поражения, обычно они появлялись через 3–4 месяца после начала терапии и не требовали коррекции дозы препарата [15, 22]. Однако тяжесть поражения печени варьирует от незначительного повышения «печеночных» трансаминаз до самоограничивающегося холестатического поражения печени умеренной выраженности [22]. Неизвестно, имеют ли пациенты с острым повреждением печени, вызванным приемом ломустина, перекрестную чувствитель-

ность с другими алкилирующими агентами. Случаи тяжелого поражения печени редки. Ломустин часто назначается в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, многие из которых также являются гепатотоксичными, поэтому влияние ломустина на повреждение печени часто бывает трудно оценить. Точный механизм поражения печени неизвестен, препарат метаболизируется системой цитохрома Р450 печени [15, 21].

*Темозоломид.* Чаще всего на фоне приема темозоломида наблюдается повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, характерное для смешанного типа ЛИПП, но описаны случаи и ЛИППХ, который наблюдается приблизительно у 12% пациентов и развивается в течение 1–7 месяцев после начала приема темозоломида [15, 23]. Течение, как правило, благоприятное, не требующее корректировки дозы или отмены препарата. Признаков гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия) и образования аутоантител выявлено не было [15]. При гистологическом исследовании печени было также выявлено повреждение желчных протоков. Темозоломид не метаболизируется под действием цитохрома Р450 печени, и точный механизм поражения печени неизвестен [15, 21].

*Антиметаболиты* – ЛС, которые близки по химической структуре к физиологическим метаболитам и (или) ферментами (например, тимидилат-синтаза). Они вступают с ними в конкурентные взаимодействия в биохимических реакциях, регулирующих синтез, репарацию и репликацию ДНК, вследствие чего происходит их нарушение и апоптоз клетки [18, 19]. Данная группа ЛС применяется у пациентов с раком легкого, молочной железы, мочевого пузыря, яичников. Азатиоприн применяется также в лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, псориаза, болезни Крона и ряда других заболеваний [19].

*Азатиоприн.* Применение азатиоприна ассоциировано с несколькими типами гепатотоксических реакций, включая как незначительное, вре-

менное и бессимптомное повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, характерное для острого холестатического поражения печени, развивающееся, как правило, в течение первого года лечения, так и печеночную пурпуру, веноокклюзионную болезнь или узловую регенеративную гиперплазию, характерные для хронического повреждения печени, возникающего через 1–5 лет после начала приема азатиоприна. Поражения печени на фоне приема азатиоприна встречается нечасто – примерно один случай на тысячу пролеченных пациентов [15, 24]. Острое холестатическое повреждение, вызванное азатиоприном, обычно клинически проявляется утомляемостью и желтухой через 2–12 месяцев после начала терапии. Уровни АЛТ и ЩФ в сыворотке крови в большинстве случаев повышены умеренно. Сыпь, лихорадка и эозинофилия встречаются редко, а аутоантитела, как правило, не обнаруживаются. Биопсия печени обычно выявляет внутрипеченочный холестаз с очаговым гепатоцеллюлярным некрозом и слабовыраженным воспалением, указывающим на холестатический гепатит. Повреждение печени обычно быстро проходит после прекращения лечения, но сообщалось о продолжительном холестазе, а в некоторых случаях прием азатиоприна был ассоциирован с развитием синдрома исчезающих желчных протоков, который может прогрессировать и в конечном итоге приводить к летальному исходу. Эта форма гепатотоксичности азатиоприна является идиосинкразической и наряду с другими внепеченочными реакциями гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, васкулит), возможно, связана с нитроимидазольным компонентом азатиоприна [15, 22].

Как острый холестаз, так и хроническая узловая регенерация, вызванные терапией азатиоприном, регрессируют после прекращения приема препарата, однако имеется описание случаев прогрессирования печеночной недостаточности, несмотря на прекращение приема азатиоприна. Специфических методов лечения гепатотоксических проявлений

азатиоприна нет. Повторный прием азатиоприна обычно приводит к рецидиву поражения печени в течение нескольких дней или недель и потому не рекомендуется [15].

*Меркаптопурин* входит в двадцатку ЛС, наиболее часто вызывающих ЛИПП, а в сочетании со случаями, вызванными азатиоприном (пролекарством меркаптопурина), – в 10 наиболее частых при ЛИПП. Поражение печени на фоне приема меркаптопурина, как правило, проходящее, проявляется повышением уровня трансаминаз или ЩФ в сыворотке крови, в большинстве случаев бессимптомное, однако в ряде случаев, особенно при введении в высоких дозах, может развиваться желтуха [15, 22, 24]. Но у некоторых пациентов прием меркаптопурина может привести к острому, выраженному холестатическому или смешанному типу повреждения печени, проявляющемуся утомляемостью и желтухой, а также значительным повышением уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, обычно, через 1–6 месяцев после начала терапии. Сыпь, лихорадка и эозинофилия встречаются редко, аутоантитела, как правило, не обнаруживаются. Биопсия печени обычно выявляет смешанное гепатоцеллюлярно-холестатическое повреждение с холестазом, очаговым гепатоцеллюлярным некрозом, повреждением желчных протоков и воспалением различной степени выраженности [15, 24]. Повреждение является идиосинкразическим и похоже на холестатический гепатит, ассоциированный с приемом азатиоприна. Повреждение печени обычно проходит после прекращения лечения меркаптопурином, но сообщалось о продолжительном холестазе, который в ряде случаев закончился летальным исходом. В основе механизма развития лекарственного поражения печени лежит, как правило, прямое гепатотоксическое действие меркаптопурина. Специфических методов лечения меркаптопурин-индуцированного ЛИПП нет. Повторное введение меркаптопурина обычно приводит к рецидиву поражения печени (в течение нескольких дней или недель), поэтому в случае разви-

тия ЛИПП рекомендуется избегать повторных курсов приема препарата. В ряде случаев переключение на азатиоприн или тиогуанин или снижение дозы меркаптопурина при одновременном введении аллопуринола позволяло продолжить лечение пациентов без признаков повторного нарушения функции печени. Тем не менее в случаях тяжелого поражения печени меркаптопурином целесообразно рассмотреть переключение пациента на структурно неродственный антиметаболит или иммунодепрессант [15].

*Цитарабин* редко вызывает ЛИПП, которое развивается, как правило, спустя несколько циклов химиотерапии. Тип поражения варьирует от холестатического до печеночно-клеточного. Иммуноаллергические и аутоиммунные механизмы не характерны. Имеются отдельные описания случаев острой печеночной недостаточности, но связь с приемом цитарабина не всегда очевидна. Прием цитарабина не ассоциируется с развитием хронического гепатита или синдрома исчезающих желчных протоков. Информация о перекрестной чувствительности цитарабина с другими аналогами пиримидина к повреждению печени отсутствует. Механизм развития ЛИПП на фоне приема цитарабина – прямое гепатотоксическое действие препарата, в том числе за счет образования токсических метаболитов в печени [15, 22].

*Гемцитабин*. ЛИПП, вызванное приемом гемцитабина, встречается редко, носит кратковременный проходящий характер и характеризуется повышением уровня билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови [15, 22]. Несмотря на широкое применение, гемцитабин редко вызывает острое повреждение печени с желтухой, и большинство опубликованных случаев описывают случаи хронического поражения печени. Необходимость изменения дозы или прекращения приема возникает редко. Тем не менее описано несколько случаев летального исхода у пациентов, принимавших гемцитабин [22, 25]. Все случаи тяжелого повреждения печени имели место у пациентов с наличием заболеваний печени в анамнезе

или обширными метастазами в печень. В связи с этим следует проявлять большую осторожность при лечении гемцитабином пациентов с заболеваниями печени в анамнезе (гепатит С, алкогольная болезнь печени и т. д.). Кроме того, рекомендуется проводить регулярный контроль печеночных ферментов – исходно, перед началом терапии и далее во время лечения гемцитабином. В случае возникновения желтухи или клинически значимого повреждения печени следует отменить препарат. Об опыте повторного назначения гемцитабина после клинически значимого ЛИПП не сообщалось. Отсутствуют данные о перекрестной чувствительности между гемцитабином и другими антиметаболитами или аналогами цитозина, такими как цитарабин и капецитабин. Механизм поражения печени: прямое токсическое действие гемцитабина [15].

**Ингибиторы протеинкиназ.** Протеинкиназы – подкласс ферментов киназ, которые модифицируют другие белки путем фосфорилирования остатков аминокислот. Протеинкиназы регулируют клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток, апоптоз [26]. Ингибирование данных ферментов приводит к нарушению клеточного гомеостаза и апоптозу. Данные препараты применяются для лечения множественной миеломы и лимфом [19].

**Бортезомиб.** Применение бортезомиба потенциально может быть ассоциировано с клинически выраженным поражением печени, включая острую печеночную недостаточность, которая, однако, во многих случаях развивалась у пациентов, принимавших сразу несколько ЛС, что не позволяет с абсолютной достоверностью судить о роли бортезомиба в развитии ЛИПП [15, 22]. Преимущественно поражение печени развивалось в течение первого цикла химиотерапии и, как правило, повторялось при повторном лечении. Пациентам, получающим терапию бортезомибом, рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня печеночных ферментов в сыворотке крови [15, 19].

Точный механизм повреждения печени неизвестен. Бортезомиб метаболизируется в печени через СУР3А4,

и повреждение печени может быть связано с образованием токсичного промежуточного соединения. Возможно изменение токсичности бортезомиба вследствие межлекарственного взаимодействия с ингибиторами или индукторами СУР3А4 в печени. Перекрестная чувствительность бортезомиба и ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов протеасом, таких как карфилзомиб, изучена недостаточно [15, 19, 21].

В случае повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке более 5 ВГН необходимо снизить дозу или временно прекратить прием препарата. При развитии тяжелого повреждения печени следует немедленно прекратить прием бортезомиба [15].

**Иматиниб.** Применение иматиниба ассоциировано с клинически значимым острым повреждением печени, сопровождающимся желтухой, хотя эти случаи редки [15, 22]. Манифестация симптоматики может варьировать от 6 дней до нескольких лет с момента начала лечения, но обычно она появляется в период 2–6 месяцев после начала лечения иматинибом. Тип поражения печени обычно гепатоцеллюлярный, хотя также сообщалось о холестатических и смешанных формах. Описаны случаи острой печеночной недостаточности и смерти, а также тяжелого хронического гепатита с развитием на его фоне цирроза печени. Иммуноаллергические признаки (сыпь, лихорадка и эозинофилия) встречаются нечасто, но у некоторых пациентов может наблюдаться незначительное повышение аутоантител. При длительном приеме иматиниба имеются сообщения о случаях возникновения хронического гепатита. Имеется положительный опыт улучшения состояния пациентов после терапии преднизолоном. При повторном введении препарата наблюдаются часты рецидивы симптоматики со стороны печени, хотя одновременный прием преднизолона может способствовать профилактике рецидив ЛИПП и, в некоторых случаях, это позволяет продолжить терапию, иматинибом, в том числе и у ряда пациентов с предшествующим тяжелым поражением печени.

Поражения печени на фоне иматиниба носит как правило иммунологически опосредованный характер [15, 19, 21].

**Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.** Некоторые злокачественные новообразования, такие как рак молочной железы, рак эндометрия и предстательной железы, являются гормонозависимыми опухолями. Подавление активности гормонов (преимущественно половых) способствует замедлению и регрессированию опухоли [15, 19, 27].

**Ципротерон.** Прием ципротерона приводит к повышению уровня «печеночных» трансаминаз приблизительно у 10–14 % пациентов, носящему, как правило, временное и легкое течение, не требующее коррекции дозы [15, 22, 28]. При этом часто данный препарат вызывает клинически значимое ЛИПП, сопровождающееся желтухой. Время от начала приема препарата до манифестации клинических проявлений ЛИПП варьирует от нескольких месяцев до года, но обычно наступает в течение первых 3–6 месяцев. Тип повреждения печени почти всегда гепатоцеллюлярный с умеренным или заметным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови и незначительны повышением ЩФ. Смешанный и холестатический тип повреждения печени на фоне приема ципротерона характеризуются благоприятным прогнозом, но описаны отдельные случаи тяжелого ЛИППХ, ассоциированные с приемом ципротерона, в том числе с летальным исходом. Имеется перекрестная чувствительность между ципротероном и другими антиандрогенами. Точный механизм ципротерон-ассоциированного ЛИПП неизвестен, но, по всей видимости, обусловлен реакциями идиосинкразии на его метаболиты [15, 22, 28].

**Ралоксифен.** В крупных предрегистрационных исследованиях частота повышения «печеночных» трансаминаз на фоне терапии ралоксифеном была менее 1 %. Кроме того, не сообщалось об эпизодах гепатита или поражения печени с клиническими проявлениями. Повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворот-

ке крови во время терапии ралоксифеном возникает редко и, как правило, не требует снижения дозы препарата. Однако имеется несколько сообщений о случаях ЛИПП, ассоциированного с приемом ралоксифена, среднетяжелого течения, протекавших с желтухой. Перекрестной чувствительности с селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов или другими препаратами для лечения остеопороза не выявлено [15].

Описаны единичные случаи холестатического гепатита, возникшего через месяц после начала приема ралоксифена, который разрешился после прекращения лечения. Нарушение функции печени при этом сопровождалось легкими иммуноаллергическими проявлениями без формирования аутоантител [15].

Механизм ЛИПП на фоне терапии ралоксифеном неизвестен. Для своевременного выявления ранних признаков поражения печени рекомендуется проведение УЗИ или других методов визуализации. В случае развития клинически выраженного поражения печени, повторный прием ралоксифена не рекомендуется [15].

**Тамоксифен.** Прием тамоксифена ассоциирован с редкими случаями идиосинкразического ЛИПП с выраженными клиническими проявлениями, симптомы обычно возникали в течение первых 6 месяцев лечения данным препаратом, тип ЛИПП был различен – холестатический, смешанный или гепатоцеллюлярный [15, 22]. Иммуноаллергические признаки (лихорадка, сыпь, эозинофилия) встречаются редко, как и аутоантитела. Описаны случаи тяжелого ЛИПП на фоне приема тамоксифена, с признаками печеночной недостаточности, однако в большинстве случаев симптомы ЛИПП проходят самостоятельно и не требуют дополнительной коррекции. Точный механизм тамоксифен-индуцированного поражения печени неизвестен, но, по всей видимости, оно обусловлено идиосинкразическими реакциями на метаболиты препарата [15].

**Леналидомид.** Повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови у пациентов, принимающих леналидомид, наблюдается приблизительно

в 8–15% случаев, преимущественно на фоне высоких доз ЛС. Как правило, это легкие нарушения функции печени, которые редко требуют отмены препарата [15, 22]. Тем не менее описаны случаи острого тяжелого повреждения печени, в том числе с развитием острой печеночной недостаточности и летальным исходом. Как правило, развитие острого патологического процесса отмечается у пациентов с предрасполагающими заболеваниями печени, например хроническими гепатитами В или С. Гистологическая картина у таких пациентов характеризуется гепатоцеллюлярным некрозом, сопровождающимся инфильтрацией воспалительными клетками и некоторых случаях синдромом исчезающих желчных протоков. Обычно патологические изменения развиваются от 1 до 8 недель после начала приема препарата, тип ЛИПП – гепатоцеллюлярный или холестатический. Иммуноаллергические и аутоиммунные проявления встречаются нечасто. Регресс клинической симптоматики отмечается в течение недели после прекращения приема препарата, хотя зафиксированы эпизоды и длительно персистирующей желтухи. Повторное назначение препарата возможно рассмотреть у пациентов с легкими формами ЛИПП при отсутствии альтернативных методов лечения при условии регулярного мониторинга функции печени и соблюдении иных мер профилактики. Механизм гепатотоксичности леналидомида до конца не изучен, однако он, по всей видимости, связан со снижением продукции ФНО- $\alpha$ , мощного воспалительного цитокина, который активирует Т-клетки и способствует воспалению, но также необходим для нормальной регенерации печени [15].

#### **Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика**

Диагностика ЛИППХ на фоне приема противоопухолевых ЛС может представлять определенные трудности из-за большого количества патологических состояний, которые потенциально могут приводить к развитию похожей симпто-

матики, а также неспецифического характера симптомов или их полного отсутствия.

Пациенты с ЛИППХ могут предъявлять жалобы утомляемость, слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потерю массы тела, тошноту, рвоту, абдоминальную боль, зуд, кожную сыпь, желтуху (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения различной локализации [10, 29].

При расспросе пациента рекомендуется уточнить аллергологический анамнез, наличие и отсутствие нежелательных реакций на ЛС, принимаемые пациентом, и биологически активные добавки (БАД), наличие предшествующей хронической патологии печени, сопутствующие заболевания и состояния, употребляет ли пациент алкоголь и если да, то как часто и в какой дозе, а также другие значимые для постановки диагноза особенности [10, 29, 30].

Во время объективного исследования необходимо оценить окрас и влажность кожных покровов на предмет желтушности, кровоизлияний, расчесов, отеков; провести перкуссию и пальпацию органов дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем [10, 29, 30]. В ряде случаев определяется псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь) [10, 29].

Лабораторная диагностика включает клинический анализ крови, мочи, биохимических показателей крови, коагулограмму, серологические исследования маркеров вирусных гепатитов [10, 29].

Инструментальная диагностика (УЗИ, либо КТ, либо МРТ органов брюшной полости, эндоскопическая ретроградная холангиография) рекомендуется для проведения дифференциальной диагностики с конкретными желчного протока либо злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной системы [10, 29].

Биопсия печени может быть рекомендована в случае подозрения на аутоиммунный гепатит с последующим проведением иммуносупрессивной терапии, при отсутствии положительной динамики на фоне отмены подо-

звеемого ЛС; в случаях отсутствия снижения ЩФ более чем на 50%, через 180 дней после развития холестатического типа ЛИПП после отмены подозреваемого ЛС [1, 3], а также тем пациентам, которым через полгода предполагается повторное применение подозреваемого ЛС [1, 4].

Для оценки причинно-следственной связи между приемом ЛС и ЛИППХ рекомендуется использование шкалы RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), оценивающей временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС, течение заболевания после отмены препарата, наличие специфических факторов риска, применение других потенциально гепатотоксических ЛС, исключение других причин заболевания печени, известную потенциальную гепатотоксичность предполагаемого препарата; реакцию на повторное применение предполагаемого препарата. Если в ЛИППХ подозреваются несколько препаратов, то данную шкалу следует использовать отдельно для каждого препарата [10, 29].

ЛИППХ – диагноз исключения, поэтому дифференциальную диагностику следует производить с большим количеством заболеваний: острый вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, синдром Бадда–Киари, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, желчекаменная болезнь, онкологические заболевания и др. [10, 29, 30].

### **Лечение ЛИППХ, вызванных приемом противоопухолевых средств**

Главным общим принципом лечения ЛИПП, в том числе ЛИППХ, является немедленное прекращение введения или уменьшение дозировки в случае невозможности прекращения лечения ЛС, обладающих гепатотоксическим действием. Не рекомендуется повторное назначение ЛС, подозреваемых в развитии гепатотоксичности, особенно если имело место тяжелое нарушение функции печени (например, повышение печеночных ферментов более 5 ВГН, закон Хая либо развитие желтухи). Исключением

можно считать лишь невозможность проведения альтернативного лечения у пациентов, которые находятся в тяжелом, жизнеугрожающем состоянии. Если применение ЛС, которое обладает потенциальным гепатотоксическим действием, жизненно необходимо, для принятия решения о его отмене следует руководствоваться следующими уровнями биохимических маркеров:

- АЛТ или АСТ сыворотки > 8 ВГН;
- АЛТ или АСТ > 5 ВГН длительностью 2 недели и более;
- АЛТ или АСТ > 3 ВГН, билирубин > 2 ВГН или МНО > 1,5;
- АЛТ или АСТ > 3 ВГН, в совокупности с прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и (или) повышенным процентом эозинофилов (> 5%) [10].

О случаях тяжелого ЛИПП следует обязательно сообщать в центр трансплантации печени для принятия решения об оперативном лечении [29].

Для медикаментозной терапии ЛИППХ, ассоциированных с приемом противоопухолевых средств, применяются ЛС из группы гепатопротекторов: N-ацетилцистеин (НАС), бициклол, левокарнитин, холестирамин, а также глицирризин, глюкокортикостероиды, силимарин, S-аденозилметионин, L-орнитина L-аспартат (LOLA), урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды и др. [10, 29].

В настоящее время на рынке Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат, по своей структуре принципиально отличающийся от других представителей данной группы, – Гептронг® (не имеет международного непатентованного наименования; ООО «КсеалМед»). Лекарственный препарат представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза) и может применяться в составе комплексной терапии для лечения не только лекарственных и токсических поражений печени, но также неалкогольного стеатогепатита, алкогольной болезни печени и циррозов печени в стадии компенсации и субкомпенсации [19, 31, 32].

Механизм действия Гептронга® до конца не изучен. Наблюдаемые положительные эффекты со стороны печени, клинически проявляющиеся снижением уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, а также снижением воспалительной активности, подтвержденной результатами морфологических исследований (биопсия печени) в ходе II и III фаз клинических исследований, по всей видимости, обусловлены антиоксидантной активностью и способностью к стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, подавлением активности 5-липоксигеназы, снижением синтеза лейкотриена В4, интерлейкина-1, интерлейкина-6, являющихся провоспалительными цитокинами [31, 32]. Также было показано, что Гептронг® за счет способности пентозных сахаров проникать внутрь клетки запускает процессы репарации внутри гепатоцитов за счет возобновления репликации ДНК без помощи затравки (короткого участка РНК) посредством «мостика» из пентозных сахаров [31, 32].

Препарат активирует антиоксидантную функцию печени, улучшает ее белок- и липидосинтезирующую функцию. Гептронг® нивелирует процессы воспаления в печени, тем самым уменьшая выраженность клинических проявлений холестаза (ускорение разрешения желтухи, нормализации уровня билирубина и ЩФ в сыворотке крови), диспепсии, а также астеновегетативного и цитолитического синдромов [31, 32].

При ЛИПП рекомендована следующая схема введения Гептронга®: внутримышечное введение препарата по 6 мл в первые 6 дней с дальнейшим уменьшением дозы до 3 мл. Длительность терапии определяется индивидуально, но обычно достижение клинической ремиссии наступает в течение 3 недель лечения [31, 32]. В большинстве случаев Гептронг® хорошо переносится, редко препарат может вызывать бессонницу и повышение аппетита [19].

### **Профилактика ЛИППХ, вызванных приемом противоопухолевых средств**

Универсальных мер профилактики ЛИППХ, вызванных приемом противоопухолевых средств, нет. Для

этой цели возможно рекомендовать проведение следующих мероприятий [10, 29, 33]:

- точное следование предписаниям инструкции по медицинскому применению ЛС (особенно в аспекте режима дозирования и кратности их введения);
- учитывать возможные взаимодействия между ЛС, повышающие риск развития ЛИППХ;
- избегать полипрагмазии и, по возможности, оптимизировать количество принимаемых пациентом ЛС;
- регулярно осуществлять контроль уровней биохимических маркеров функции печени в сыворотке крови (ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ).
- в случае высоких рисков развития ЛИПП проводить анализ полиморфизма генов ферментных систем, участвующих в метаболизме ЛС, обладающих высокой гепатотоксичностью.

Также при назначении ЛС, имеющих высокий риск развития реакций гепатотоксичности, возможно профилактическое назначение различных препаратов-гепатопротекторов [29]. Выбор конкретного ЛС – гепатопротектора базируется на степени тяжести ЛИПП, его типе, фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках подозреваемого ЛС. Уникальная структура, механизм действия и плейотропные эффекты ГеПтронга® делают его одним из препаратов выбора комплексного лечения ЛИПП, в том числе ЛИППХ, ассоциированных с приемом противоопухолевых ЛС [19, 31, 32].

## Заключение

Таким образом, ЛИППХ, вызванное приемом противоопухолевых средств, – нередкое осложнение фармакотерапии, которое может возникать на фоне приема любого препарата для лечения злокачественных новообразований. Своевременное выявление и коррекция поражения печени путем назначения комплекс-

ной терапии будут способствовать улучшению состояния пациента и профилактике развития дальнейших осложнений.

*Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

## Список литературы

1. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatal Int*. 2017; 11 (3): 221–241. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
2. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, et al. Clinical Features and Outcomes of Complementary and Alternative Medicine Induced Acute Liver Failure and Injury [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2016 Oct; 111 (10): 1504]. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (7): 958–965. DOI: 10.1038/ajg.2016.114.
3. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). *Трансплантология*. 2011. № 1. С. 13–22.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (7): 950–967. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
5. Leone A, Nie A, Brandon Parker J, et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 275 (3): 189–197. DOI: 10.1016/j.taap.2014.01.017.
6. Lo Re V 3rd, Haynes K, Forde KA, et al. Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13 (13): 2360–2368. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
7. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37 (1): 3–17. DOI: 10.1111/apt.12109.
8. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002; 137 (12): 947–954. DOI: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007.
9. Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014; 34 (2): 115–122. DOI: 10.1055/s-0034-1375953.
10. Лазебник А. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В., Алексеенко С. А., Арякина О. Л., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барановский А. Ю., Бондаренко О. А., Варганова А. Н., Волкова Т. В., Воложанина Л. Г., Волчерский И. А., Демичева Т. П., Долгушина А. И., Маев И. В., Минушкин О. Н., Райхельсон К. Л., Смирнова Е. Н., Тарасова А. В., Цыганова Ю. В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
11. Laura Morales M., Natalia Vélez L., Octavio Germán Muñoz M. Hepatotoxicity: A Drug-Induced Cholestatic Pattern. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31 (1): 34–45.
12. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestatic. *Clin Liver Dis*. 2013; 17 (4): 519–vii. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.015.
13. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (44): 6774–6785. DOI: 10.3748/wjg.14.6774.
14. Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Барановский А. Ю. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. СПб. 2017. 116 с.
15. LiveTox® – ресурс для специалистов практического здравоохранения по вопросам ле-

карственного поражения печени. Available at: [https://livertox.nih.gov/Phenotypes\\_lact.html](https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html) (дата обращения: 10.09.2020).

16. James E. Tisdale, Douglas A. Miller. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Am J Pharm Educ. 2018. 3rd edition. ISBN: 978-1-58528-530-3.
17. Журнал «Новости GMP». Available at: <https://gmpnews.ru/2019/09/dsm-group-predstavlyaet-obzor-gospitalnyh-zakupok-zai-polugodie-2019-goda/> (дата обращения: 10.09.2020).
18. Д. Б. Корман. Противоопухолевые препараты, применяемые для лечения злокачественных опухолей органов пищеварения: механизмы действия и фармакокинетика. Available at: <http://www.oncology.ru/cathedra/lecture/lec/08.pdf> (дата обращения: 10.09.2020).
19. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 10.09.2020).
20. Grigorian A, O'Brien CB. Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2014; 2 (2): 95–102. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00011.
21. Информационный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drugbank. Available at: <https://www.drugbank.ca> (дата обращения: 10.09.2020).
22. Информационный ресурс Vigiaccess™ по вопросам нежелательных реакций, собранным в международной базе данных нежелательных реакций VigiBase®. Available at: <http://www.vigiaccess.org> (дата обращения: 10.09.2020).
23. Dixit S, Hingorani M, Afzal P, Campbell AP. Temozolomide induced liver injury. *Acta Neurol Belg*. 2011; 111 (3): 249–251.
24. Björnsson ES, Gu J, Kleiner DE, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51 (1): 63–69. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000568.
25. Robinson K, Lambiase L, Li J, Monteiro C, Schiff M. Fatal cholestatic liver failure associated with gemcitabine therapy. *Dig Dis Sci*. 2003; 48 (9): 1804–1808. DOI: 10.1023/a:10254156156592.
26. Kannaiyan R, Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018; 18 (12): 1249–1270. DOI: 10.1080/14737140.2018.1527688.
27. Peddi PF. Hormone receptor positive breast cancer: state of the art. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018; 30 (1): 51–54. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000424.
28. Bessone F, Lucena MI, Roma MG, et al. Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroid-responsive hepatitis: report of 22 cases. *Liver Int*. 2016; 36 (2): 302–310. DOI: 10.1111/liv.12899.
29. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Маевская М. В., Кондрашина Э. А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 101–31 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-31>.
30. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляутдинова И. А., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020; 27 (6): 113–126. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>
31. Информационный ресурс для специалистов здравоохранения «Vidal». Available at: [https://www.vidal.ru/drugs/geptrong\\_24139](https://www.vidal.ru/drugs/geptrong_24139) (дата обращения: 10.09.2020).
32. Официальный сайт препарата ГеПтронг. Available at: <https://www.geptrong.com/geptrong/> (дата обращения: 10.09.2020).
33. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; Panel members; EASL Governing Board representative; EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019; 70 (6): 1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

**Для цитирования:** Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом. *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 47–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.

**For citation:** Pereverzev A. P., Ostroumova O. D. Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis. *Medical alphabet*. 2020; (19): 47–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.



# Гептронг®



**В ОТЛИЧИЕ  
ОТ ВРЕМЕНИ,  
ФИБРОЗ  
ОБРАТИМ**

**ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ  
ДИФFUЗНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

## Гептронг® применяется в терапии:

- » АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
- » НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
- » В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
- » В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ И СУБКОМПЕНСАЦИИ
- » В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
- » ТОКСИКОЗОВ БЕРЕМЕННЫХ



[www.geptrong.com](http://www.geptrong.com)



Раствор для внутримышечного введения Ампулы 3 мл №10  
Регистрационный номер: ЛСР-002808/10-020410. ООО «КсеалМед», Российская Федерация,  
Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 27-29, литера А, офис 37. Тел/Факс: + 7 (812) 578 09 80

РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

# Лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада

**М. И. Куликова**, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии<sup>1</sup>

**О. Д. Остроумова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>

**А. Г. Комарова**, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части по региональному сосудистому центру<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

## Drug-induced atrioventricular blockages

M. I. Kulikova, O. D. Ostroumova, A. G. Komarova

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Moscow, Russia

### Резюме

**Атриовентрикулярные (АВ) блокады являются серьезным нарушением сердечного ритма. Одной из причин развития данной патологии может являться прием определенных лекарственных препаратов (ЛП). Таким эффектом обладает значительное число ЛП, используемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, общие и местные анестетики, противоопухолевые препараты и многие другие. Основным механизмом развития лекарственно-индуцированных АВ-блокад является ингибирование проводимости АВ-узла. Наиболее часто факторами риска развития лекарственно-индуцированных АВ-блокад являются прием двух и более ЛП, оказывающих ингибирующий эффект на АВ-проводимость, исходная продолжительность интервала PQ более 0,2 с, изначальная дисфункция АВ-узла, повышенная плазменная концентрация потенциального препарата-индуктора в связи с наличием заболевания почек и (или) печени, межлекарственные взаимодействия, также существуют и специфические факторы риска в отношении отдельных ЛП. Особое внимание в решении данной проблемы должно быть уделено как купированию развившегося нарушения АВ-проводимости – медикаментозному или же с использованием электрокардиостимулятора, так и его профилактике. В статье систематизированы литературные данные о лекарственно-индуцированных АВ-блокадах с целью повышения информированности практикующих врачей и пациентов об их распространенности, факторах риска, подходах к диагностике, лечению и профилактике.**

**Ключевые слова:** атриовентрикулярная блокада, лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада, нежелательные лекарственные реакции.

### Summary

**Atrio-ventricular (AV) blockages are a serious violation of the heart rhythm. One of the reasons for the development of this pathology may be taking medications. This effect has a significant number of drugs used for the treatment of diseases of the cardiovascular system, central nervous system, general and local anesthetics, antineoplastic drugs, and many others. The main mechanism for the development of drug-induced AV blockades is the inhibition of AV node conduction. The most common risk factors for the development of drug-induced AV blockades are taking two and more drugs that have an inhibitory effect on AV conduction, the initial duration of the PQ interval more than 0.2 second, initial dysfunction of the AV node, increased plasma concentration of a potential inducer drug due to the presence of kidney and/or liver disease, drug-drug interactions, and specific risk factors for individual drugs. Special attention in solving this problem should be paid to both stopping the developed AV conduction disorder – medication or using an electric cardiostimulator, and its prevention. This article systematizes the literature data on drug-induced AV blockades in order to increase the awareness of practitioners and patients about their prevalence, risk factors, approaches to diagnosis, treatment and prevention.**

**Key words:** atrioventricular block, drug-induced atrioventricular block, adverse drug reactions.

**А**триовентрикулярная (АВ) блокада (предсердно-желудочковая блокада) возникает, когда угнетена передача импульсов из предсердий в желудочки через АВ-узел [1]. В зависимости от выраженности она подразделяется на I, II и III степени [2]. Первая степень АВ-блокады определяется

как аномальное удлинение PQ-интервала более 0,2 с [2]. АВ-блокада II степени имеет три разновидности [2]: 1) Мобитц тип I – блокирование импульса с предшествующим прогрессивным замедлением проведения от предсердий к желудочкам (периодика Венкебаха); 2) Мобитц тип II –

### Список сокращений

АВ – атриовентрикулярный.  
ББ – бета-адреноблокаторы.  
БКК – блокаторы кальциевых каналов.  
ИБС – ишемическая болезнь сердца.  
ИЛ-2 – интерлейкин-2.  
ИМ – инфаркт миокарда.  
ЛП – лекарственный препарат.  
ЛС – лекарственное средство.  
НС – нервная система.  
РЧА – радиочастотная абляция.  
САД – систолическое артериальное давление.

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.  
СН – сердечная недостаточность.  
СНС – симпатическая нервная система.  
СУ – синусовый узел.  
С1Ф – сфингозин-1-фосфат.  
ФВ – фракция выброса.  
ФП – фибрилляция предсердий.  
ЭКГ – электрокардиография.  
ЭКС – электрокардиостимулятор.  
ХБП – хроническая болезнь почек.  
ЦНС – центральная нервная система.  
ЧСС – частота сердечных сокращений.

блокирование импульса без предшествующего удлинения времени предсердно-желудочкового проведения; 3) далеко зашедшая АВ-блокада II степени – блокирование каждого второго или нескольких подряд предсердных импульсов. При далеко зашедшей АВ-блокаде II степени не проводятся две и более последовательных Р-волны, но некоторые Р-волны проводятся, демонстрируя наличие частичного АВ-проведения. При III степени АВ-блокады (полная поперечная блокада) АВ-проведение отсутствует, имеет место предсердно-желудочковая диссоциация – предсердия сокращаются в своем ритме, а желудочки – в своем, при этом какая-либо корреляция между сокращением предсердий и желудочков отсутствует [2].

У молодых взрослых людей транзиторная АВ-блокада I степени встречается в 4–6% случаев, постоянная форма АВ-блокады I степени у взрослых старше 20 лет встречается не чаще 1%, после 50 лет ее распространенность возрастает до 5% и более, а у лиц старше 65 лет может достигать 30% [2]. Частота возникновения приобретенной далеко зашедшей АВ-блокады II степени и полной АВ-блокады оценивается в 200 случаев на миллион в год [2].

АВ-блокада III степени представляет собой серьезное нарушение ритма, ведущее к снижению перфузии внутренних органов, в том числе головного мозга, и, как следствие, гипоксии головного мозга с клинически проявляющимися эпизодами потери сознания, так как замещающий желудочковый ритм не в состоянии осуществить полноценную перфузию [3–5]. АВ-блокады I и II степени представляют меньшую опасность, но нельзя исключать возможность прогрессирования их в АВ-блокаду III степени [2].

Развитие АВ-блокады обусловлено как эндогенными причинами и факторами, например болезнью Ленегра-Лева [6], ишемической болезнью сердца (ИБС) (хронические коронарные синдромы, инфаркт миокарда [ИМ]) [7], инфильтративными кардиомиопатиями – амилоидозом [8, 9], саркоидозом [10], гемохроматозом [10, 11], инфекционными заболеваниями – дифтерией [12], болезнью Чагаса [13], болезнью Лайма [14, 15], токсоплазмозом [16], сифилисом [17], коллагенозами – системной красной волчанкой [18], ревматизмом [19], склеродермией [20], ревматоидным артритом [21], нейромышечными заболеваниями – синдром Кернса–Сейра [22], прогрессирующей мышечной дистро-

Таблица  
АП, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады [28–156]

| Группа ЛС / ЛС   | Частота (%)              | Механизм (-ы)  | Уровень доказанности |
|--|--------------------------|--|----------------------|
| <b>ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы</b>              |                          |  |                      |
| <b>Антиаритмики</b>  |                          |  |                      |
| IA класс<br>Дизопирамид [29–32]  | 0–2                      | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | B                    |
| IB класс<br>Лидокаин [33]  | Неизвестна               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | C                    |
| IC класс<br>Флекаинид [34, 35]<br>Пропафенон [36–38]                       | Неизвестна<br>0,3        | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | C<br>A               |
| BB [39–45]   | 0,15–2,40                | Ингибирование активности СНС, ведущее к замедлению проводимости через АВ-узел  | A                    |
| 3-й класс<br>Амиодарон [38, 46–53]<br>Соталол [54, 55]                     | 0,0–14,8<br>0,8–4,2      | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | A<br>B               |
| 5-й класс<br>Аденозин [56–60]  | 3–15                     | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | A                    |
| Недигидропиридиновые БКК<br>Верапамил [61–68]<br>Дилтиазем [62, 63, 69–73] | 0–2<br>0–8               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость (ингибирование кальциевых каналов)  | A<br>A               |
| <b>Антигипертензивные ЛС</b>   |                          |  |                      |
| Никардипин [74]  | Неизвестна               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | C                    |
| Альфа-2-адреномиметики<br>Клонидин [75–78]<br>Гуанабенз [79]               | Неизвестна<br>Неизвестна | Стимуляция центральных альфа-2-адренорецепторов, снижение выделения норэпинефрина (ингибирование активности СНС)   | C<br>C               |
| Антиагреганты<br>Тикагрелор [80–84]<br>Дипиридамол [85–88]                 | Неизвестна<br>Неизвестна | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | C<br>C               |
| Другие<br>Дигоксин [44, 89–93]<br>Ивабрадин [94]                           | Неизвестна<br>Неизвестна | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость Ингибирование управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов в АВ-узле (предположительно)                             | B<br>C               |
| <b>ББ для местного применения (офтальмология)</b>                          |                          |  |                      |
| Тимолол [39, 40, 43–45]  | Неизвестна               | Все глазные капли всасываются через поверхностные сосуды в глазной кровоток и, хотя в небольшом количестве, но все же попадают в системный кровоток – ингибирующий эффект на АВ-проводимость | B                    |
| Бетаксолол [39, 40, 43–45]   | Неизвестна               |  | B                    |
| <b>ЛС, оказывающие влияние на ЦНС</b>                                      |                          |  |                      |
| <b>Антидепрессанты</b>   |                          |  |                      |
| Трициклические<br>Амитриптилин [95, 96]<br>Имипрамин [97, 98]              | Неизвестна<br>Неизвестна | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | C<br>C               |

|  |  |  |             |
|--|--|--|-------------|
| СИОЗС<br>Циталопрам [99]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Противосудорожные ЛС<br>Карбамазепин [100–104]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Антихолинэстеразные ЛС<br>Донепезил [105–108]<br>Пиридоستيрина бромид [109]<br>Неостигмина метилсульфат [110–112]                          | Неизвестна<br>Неизвестна<br>Неизвестна | Стимуляция активности парасимпатической НС, ведущая к ингибированию проводимости через АВ-узел | С<br>С<br>С |
| Антипсихотики<br>Тиоридазин [113, 114]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Альфа-адреномиметики<br>Фенилпропаноламин [115, 116]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| <b>Иммунодепрессанты</b>   |  |  |             |
| Хлорохин [117–119]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Гидроксихлорохин [120]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Инфликсимаб [121]  | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Финголимод [122–128]   | 0,2–0,5                                | Модуляция сфингозид-1-фосфатных рецепторов   | А           |
| <b>Противоопухолевые ЛС</b>  |  |  |             |
| Алкилирующие<br>Циклофосфамид [129]<br>Бусульфан [130]<br>Антрациклин [130]  | Неизвестна<br>Неизвестна<br>Неизвестна | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>С<br>С |
| Антиметаболиты<br>Капецитабин [130]<br>5-фторурацил [131]  | Неизвестна<br>Неизвестна               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>С      |
| Противоопухолевые препараты растительного происхождения<br>Паклитаксел [132–135]<br>Мышьяковистый ангидрид [136]<br>Третиноин (АТРА) [137] | 0,0–4,4<br>Неизвестна<br>Неизвестна    | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | В<br>С<br>С |
| Ингибиторы гистондеацетилазы<br>ИЛ-2 [130]   | Неизвестна                             |  | С           |
| <b>Иммуномодулирующие препараты</b>  |  |  |             |
| Талидомид [138, 139]<br>Интерфероны [130]  | Неизвестна<br>Неизвестна               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>С      |
| Соединения платины<br>Цисплатин [140]  | Неизвестна                             |  | С           |
| Протеасомные ингибиторы<br>Бортезомиб [141]<br>Карфилзомиб [142]   | Неизвестна<br>Неизвестна               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>С      |
| Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа<br>Ниволумаб [143]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Ингибиторы протеинтирозинкиназы<br>Нилотиниб [130]<br>Понатиниб [130]<br>Босутиниб [130]   | Неизвестна<br>< 1<br>Неизвестна        | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>В<br>С |
| Другие моноклональные антитела<br>Ритуксимаб [130]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов<br>Сорафениб [130]  | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Наркотические средства<br>Пропофол [144–147]<br>Этомидат [148]   | Неизвестна<br>Неизвестна               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>С      |
| Опиоидные наркотические анальгетики<br>Ремифентанил [149]  | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |
| Местные анестетики<br>Кокаин [150–151]<br>Бупивакаин [152–153]   | Неизвестна<br>3,5                      | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>В      |
| Блокаторы H-2-гистаминовых рецепторов<br>Циметидин [154]<br>Фамотидин [155]  | Неизвестна<br>Неизвестна               | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С<br>С      |
| Антибактериальные ЛС<br>Пентамидин [156]   | Неизвестна                             | Ингибирующий эффект на АВ-проводимость   | С           |

Примечание: АВ – атриовентрикулярная, ББ – β-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ИЛ-2 – интерлейкин-2, ЛС – лекарственное средство, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ПНС – парасимпатическая нервная система, СНС – симпатическая нервная система, ЦНС – центральная нервная система.

Уровни доказательности [28]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

фией [23], хирургическими вмешательствами – протезированием аортального клапана [24] и вмешательствами на митральном клапане [25], радиочастотной аблацией (РЧА) при наджелудочковых аритмиях [26] и желудочковых аритмиях [27], так и внешними факторами – приемом лекарственных препаратов (ЛП), способных влиять на АВ-проводимость, а также нейрокардиальными рефлекторными влияниями, электролитными и эндокринными нарушениями. В том случае, когда причиной развития АВ-блокады является прием ЛП, ее называют лекарственно-индуцированной [2, 28]. Развитие лекарственно-индуцированной АВ-блокады ассоциируется с приемом ряда ЛП из разных классов (см. табл.) [28–156].

### Прогноз

Хотя в целом прогноз при лекарственно-индуцированной АВ-блокаде при условии отмены препаратов-индукторов благоприятный и летальных случаев не описано, у некоторых больных может возникнуть необходимость в установке временного или постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) [28, 53, 82]. Так, при обследовании 668 пациентов с АВ-блокадой II и III степени, не имеющих ИМ в анамнезе, электролитных нарушений, дигиталисной интоксикации и вазовагальных обмороков, установлено, что наиболее часто АВ-блокаду провоцировал прием ББ в комбинации с дигоксидом [157]. В 72 % случаев прекращение приема данных лекарственных средств (ЛС) приводило к разрешению АВ-блокады, при этом спонтанное разрешение АВ-блокады отмечено лишь в 6,6 % случаев. Тем не менее у 27 % пациентов возникали повторные случаи АВ-блокад даже в отсутствие приема вышеуказанных препаратов. В случаях карведилол-индуцированных АВ-блокад, у 21 из 24 пациентов они разрешились после отмены препарата и не возникали в дальнейшем, в то время как у 24 из 36 пациентов с метопролол-индуцированными АВ-блокадами они сохранялись или возникали повторно [157]. Авторы данного исследования сделали вывод о том, что лекарственно-индуцированная АВ-блокада – серьезное заболевание, которое почти в половине случаев требует установки постоянного ЭКС.

В другом исследовании, в котором принимали участие 49 пациентов, у 43 % больных, принимавших β-адреноблокаторы (ББ) и (или) блокаторы кальциевых каналов (БКК), АВ-блокада разрешалась по окончании пяти периодов полувыведения препаратов [158]. При этом АВ-блокада типа Мобитц-2 или полная АВ-блокада возникла снова в течение 6 месяцев у 50 % пациентов в отсутствие приема препаратов-индукторов. Более чем 2/3 пациентам, у которых на фоне приема ББ и (или) БКК развилась АВ-блокада, потребовалась установка постоянного ЭКС [158].

### Распространенность

В целом частота развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады не установлена, определена лишь ее распространенность на фоне приема отдельных ЛС, таких как, например, амиодарон, соталол, недигидропиридиновые БКК, тогда как для большинства ЛП она неизвестна (табл.) и нуждается в уточнении. Так, частота

развития АВ-блокады на фоне приема дилтиазема может достигать 2 % [28, 69–73], соталола – 4 % [28, 54, 55], верапамила – 8 % [28, 61–68], а амиодарона – 15 % [28, 39, 46–53]. На фоне приема дигоксина АВ-блокада развивается преимущественно при превышении терапевтических дозировок или в других ситуациях, при которых повышается концентрация дигоксина в плазме крови [28, 44, 89, 92, 93]. Так, при обследовании пациентов с выписным диагнозом «дигиталисная интоксикация», ассоциированная АВ-блокада II и III степени была задокументирована у 33 % пациентов. D. Zeltser и соавт. [62] описали 169 пациентов с АВ-блокадой II или III степени, у которых отсутствовали острый инфаркт миокарда, вазовагальные обмороки, дигиталисная интоксикация, и им не проводилась радиочастотная аблация (РЧА). Среди этих пациентов 54 % получали β-блокаторы ± дилтиазем, монотерапию дилтиаземом или верапамилом. Исследователи отметили, что прекращение приема данных препаратов сопровождалось исчезновением АВ-блокады в 41 % случаев, однако в 56 % случаев впоследствии АВ-блокада проявилась вновь, причем пациенты не принимали ЛП, которые, как первоначально считалось, могли стать причиной ее развития. Авторы сделали вывод о том, что ЛС были специфической причиной возникновения АВ-блокады только у 15 % пациентов [62].

### Патофизиологические механизмы

Лекарственно-индуцированная АВ-блокада может быть вызвана ЛС, замедляющими проведение в АВ-узле [28]. Атриовентрикулярный узел находится под влиянием блуждающего нерва и симпатической нервной системы (СНС), поэтому ЛС, ингибирующие активность СНС (в том числе ББ), и ЛС, стимулирующие парасимпатическую нервную систему (в том числе неостигмин, физостигмин, пиридостигмин), могут провоцировать развитие АВ-блокады [28]. Потенциал действия АВ-узла преимущественно зависит от токов кальция и натрия, в процессе его формирования происходит изменение проницаемости калиевых, натриевых и кальциевых каналов, поэтому ингибиторы кальциевых или натриевых каналов также могут провоцировать развитие АВ-блокады [28].

Патофизиологические механизмы развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады на фоне приема отдельных ЛС суммированы в табл.

### Факторы риска

Факторы риска лекарственно-индуцированной АВ-блокады включают [28]: прием двух и более ЛП, оказывающих ингибирующий эффект на АВ-проводимость; исходную продолжительность интервала PR > 0,2 с; исходную дисфункцию АВ-узла; повышенную плазменную концентрацию потенциального препарата-индуктора в связи с наличием заболевания почек и (или) печени; межлекарственные взаимодействия.

Также выделены специфические факторы риска развития АВ-блокады на фоне приема некоторых отдельных ЛП [28]. Так, к факторам риска дигоксин-индуцированной АВ-блокады относят гипокалиемию, гипомagneмию, гипоксию, гипотиреоз, неадекватный подбор дозы пре-

парата, особенно у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), а также межлекарственные взаимодействия [28, 159]. Специфическим фактором риска развития амиодарон-индуцированной АВ-блокады является гипотиреоз [28, 47], а аденозин-индуцированной АВ-блокады – предшествующий прием ацетилсалициловой кислоты [28, 160].

### **Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика**

Клиническая картина лекарственно-индуцированной АВ-блокады соответствует таковой при АВ-блокаде в целом. Так, АВ-блокада I степени обычно протекает бессимптомно, тем не менее, если возникает удлинение интервала PQ > 0,3 с, пациенты во время физической нагрузки могут ощущать такие симптомы, как слабость, головокружение, даже предобморочное состояние [161]. Вторая и третья степени АВ-блокады могут проявляться в виде брадикардии и (или) желудочковых нарушений ритма, в том числе с выраженными клиническими симптомами (приступы стенокардии, пре- и синкопальные состояния – как правило, при паузах более 6 с [4–6, 162]), требующими медицинской помощи или даже госпитализации.

Симптомы II и III степени АВ-блокады соответствуют таковым при синусовой брадикардии: головокружение, бред, повышенная утомляемость, вялость, затрудненное дыхание, слабость, предобморочное состояние или обморок, боли в грудной клетке, симптомы сердечной недостаточности [6, 28, 162].

Лекарственно-индуцированную АВ-блокаду следует дифференцировать с АВ-блокадой, развившейся по другим причинам [3, 28]: идиопатический дегенеративный фиброз АВ-узла и (или) синусового узла, ишемия миокарда или ИМ, гипотиреоз, гипоксия, гипотермия, электролитные нарушения, врожденные пороки сердца, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, миокардит, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, миотоническая мышечная дистрофия, различные хирургические вмешательства на сердце (операции на клапанах сердца, трансплантация сердца и др.), болезнь Шагаса, инфекционный эндокардит, дифтерия, нейрокардиогенные обмороки, синдром каротидного синуса и др.

С этой целью рекомендуется провести ряд лабораторных и инструментальных исследований, в том числе определение концентрации магния и натрия в плазме крови, гормонов щитовидной железы, также необходимо исключить наличие острого ИМ или ишемии миокарда (электрокардиография [ЭКГ]) [28].

Для определения причинно-следственной связи АВ-блокады с приемом определенных медикаментов следует использовать общий алгоритм обследования больного с подозрением на лекарственно-индуцированные синдромы [163] и алгоритм Наранжо [164]. Если АВ-блокада сохраняется после периода времени, равного пяти периодам полувыведения соответствующего (-их) препарата (-ов), лекарственно-индуцированный механизм ее развития может быть исключен [28].

### **Ведение больных с лекарственно-индуцированной АВ-блокадой**

При лечении лекарственно-индуцированной АВ-блокады в первую очередь необходимо отменить вызвавший это состояние препарат, а при необходимости дальнейшего его приема, рассмотреть возможность установки временного ЭКС [28]. Если же АВ-блокада уже имела место до начала приема ЛС, способного ее провоцировать, необходима установка постоянного ЭКС [28].

В некоторых случаях к исчезновению АВ-блокады приводит снижение дозы препарата-индуктора, но в ряде случаев, особенно если потребовалась госпитализация, необходимо полное прекращение приема ЛС, прием которого ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады.

В некоторых случаях назначается внутривенное введение атропина в дозе 0,5–1,0 мг каждые 3–5 мин. до суммарной дозы 1,5–3,0 мг [28, 165, 166]. Если атропин неэффективен, возможно назначение эпинефрина (2–10 мкг/мин.) или допамина (2–10 мкг/кг/мин.) [28, 167]. При неэффективности фармакотерапии осуществляют наружную электрокардиостимуляцию [28].

В случае передозировки БКК или ББ необходимо в кратчайшие сроки (в течение часа после приема) осуществить промывание желудка или же принять активированный уголь (25–50 г, растворенные в 120–240 мл воды) [28]. В случае приема препарата в форме с замедленным высвобождением активного вещества может быть назначен активированный уголь в дозе 0,5 г/кг [28, 167].

Для лечения АВ-блокады, развившейся в результате передозировки ББ, может быть рекомендовано внутривенное введение глюкагона, кальция и (или) высокие дозы инсулина внутривенно. Глюкагон обычно вначале вводят болюсом 3–10 мг (0,05–0,15 мг/кг в течение минуты), затем проводят инфузию со скоростью 1–5 мг/ч (0,05–0,10 мг/кг/ч) до достижения стабильной гемодинамики (частота сердечных сокращений [ЧСС] выше 60 уд./мин., систолическое артериальное давление [САД] более 90 мм рт. ст., восстановление диуреза, ясное сознание больного) [28, 37, 167]. Может быть назначен кальций (0,3 мЕ/кг), в виде глюконата кальция 10% (0,6 мл/кг) или хлорида кальция 10% (0,2 мл/кг в течение 5–10 мин. с последующей инфузией 0,3 мкг/кг/ч), однако данные об эффективности внутривенного введения препаратов кальция в случаях передозировки ББ ограничены [168]. Пациентам с АВ-блокадой на фоне передозировки ББ, рефрактерной к другим схемам фармакотерапии, может быть назначено болюсное введение инсулина в дозе 1 ЕД/кг с последующей внутривенной инфузией 0,5–1,0 ЕД/кг/ч [28], одновременно назначают введение глюкозы, скорость введения которой подбирают таким образом, чтобы избежать развития гипогликемии [167]. Доза может титроваться каждые 30 мин. до достижения желаемого результата. В связи с потенциальными нежелательными лекарственными реакциями в виде электролитных нарушений при данном способе лечения, во время инфузии инсулина рекомендуется каждый час контролировать концентрации электролитов и глюкозы в плазме кро-

ви [28, 167]. Для поддержания эугликемии (глюкоза крови 100–250 мг/дл) вместе с болюсным введением инсулина также может применяться внутривенное введение 25 г декстрозы с последующей инфузией 0,5 г/кг/ч [37, 168].

Представляет интерес такой метод лечения лекарственно-индуцированной АВ-блокады, ассоциированной с приемом ББ, особенно жирорастворимых, как введение липидной эмульсии. Он вполне может оказаться наиболее безопасным и эффективным. Однако пока встречаются только единичные сообщения, подтверждающие его эффективность [168–170]. Патофизиологический механизм действия липидных эмульсий также до конца не изучен, считается, что эффект введения липидной эмульсии реализуется путем так называемого липидного смывания, удаляющего липофильные ББ из тканей сердца, что приводит к улучшению проводимости [167]. Липидные эмульсии могут действовать как липидный поглотитель, выводя липофильные препараты от тканевых рецепторов в плазму крови, где препарат впоследствии может связываться с эмульсией [169]. Другая теория предполагает, что липидные эмульсии могут повышать доступность свободных жирных кислот в миокарде, блокируя их трансформацию в глюкозу – процесс, который происходит в сердечной мышце в условиях гипоксии, тем самым увеличивается доступность субстрата (свободных жирных кислот), с помощью которого возможно возобновление нормального метаболизма (сердечная мышца обладает уникальными метаболическими характеристиками: при обмене веществ в состоянии покоя 70% потребности сердечной мышцы в энергии поставляется из жирных кислот [169, 171]). Интралипид 20% (или другая липидная эмульсия) вводится внутривенно за 1–2 мин. в объеме 1,5 мл/кг, затем инфузию продолжают со скоростью 15 мл/кг/ч в течение 30 мин. [167] Суммарный объем вливания интралипида не должен превышать 12 мл/кг массы тела больного [167].

При возникновении лекарственно-индуцированной АВ-блокады, ассоциированной с приемом верапамила и дилтиазема, в качестве специфического антидота используют кальция глюконат (10–20 мл 10%-ного раствора внутривенно) [28]. При АВ-блокаде и брадикардии также рекомендуется вводить атропин, изопреналин или орципреналин; при гипотензии – плазмозамещающие растворы, допамин, норэпинефрин; при проявлении признаков сердечной недостаточности – добутамин. При высоких степенях АВ-блокады возможно проведение электрической кардиостимуляции [172, 173].

Если у пациента была произведена имплантация постоянного ЭКС, возможно возобновление приема ЛС, прием которого вызвал развитие лекарственно-индуцированной АВ-блокады [28].

### Профилактика

Лекарственно-индуцированную АВ-блокаду во многих случаях можно предотвратить. По возможности следует избегать назначения ЛС с потенциальной способностью угнетать АВ-узел, особенно у пациентов с уже имеющейся АВ-блокадой при отсутствии ЭКС [28]. Пациенты, принимающие ЛС, потенциально вызывающие АВ-блокаду,

должны быть проинструктированы, что определенные препараты могут замедлять их ЧСС, должны быть обучены мониторингованию ЧСС, им необходимо в доступной форме объяснить необходимость ежедневного измерения частоты пульса и обращения к лечащему врачу в случае снижения ЧСС ниже 50 уд./мин. и (или) в случае возникновения ощущений редкого биения сердца, головокружений, повышенной утомляемости, слабости, одышки, за грудиной боли и эпизодов потери сознания [28].

Не следует комбинировать препараты, которые могут вызывать АВ-блокаду, за исключением ситуаций, специально прописанных в соответствующих клинических рекомендациях, при этом, если продолжительность PR-интервала до начала приема подобных ЛС составляет более 0,2 с, комбинаций препаратов, блокирующих АВ-узел, лучше избегать вовсе [28]. Не следует превышать максимально допустимые суточные дозы подобных ЛС. Кроме того, для определенных ЛПП необходимо корректировать их дозы с учетом функции почек и печени. Так, у пациентов с ХБП для профилактики развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады следует проводить коррекцию дозы следующих препаратов [28]: ацебутолол, амисулприд, атенолол, баклофен, бетаксол, капецитабин, циметидин, цисплатин, клонидин, дексмететамин, дигоксин, дизопирамид, фамотидин, флекаинид, флуларабин, гунабенз, идарубицин, исрадицин, мемантин, милринон, микофенолат, надолол, никардипин, ранитидин, рисперидон, соталол, такролимус и некоторых других.

Аналогично у пациентов с заболеваниями печени для профилактики развития АВ-блокады требуется коррекция дозы следующих препаратов [28]: ацебутолол, циталограм, дронедазон, эсциталограм, флуоксетин, идарубицин, ивабрадин, паклитаксел, пропafenон, рисперидон, такролимус и др. Кроме того, должен быть исключен сопутствующий прием ЛПП, которые ингибируют печеночный метаболизм ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады [174]. Ферменты системы цитохрома Р-450 играют ключевую роль в метаболизме ряда препаратов, способных вызывать АВ-блокаду. К этим ЛС относятся препараты, воздействующие на центральную нервную систему (антидепрессанты: амитриптилин, ферменты 1А2, 2С9, 2С19, 2D6, флуоксетин – ферменты 2С9, 2D6, имипрамин – фермент 2D6; антипсихотики – клозапин, фермент 1А2, оланзапин – фермент 1А2, рисперидон – ферменты 2D6, 3А4, -5, -7; анксиолитик диазепам – ферменты 3А4, -5, -7; миорелаксант тизанидин – фермент 1А2; наркотические средства – кетамин, пропofол, фермент 2В6, галотан, севофлуран – 2Е1; противосудорожный препарат карбамазепин – ферменты 3А4, -5, -7; наркотический анальгетик метадон – ферменты 2В6, 3А4, -5, -7; местный анестетик кокаин – ферменты 3А4, -5, -7), на сердечно-сосудистую систему (системные ББ: пропранолол – ферменты 1А2, 2D6, 3А4, -5, -7, метопролол, небиволол, карведилол – фермент 2D6;  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокатор карведилол – фермент 2D6; БКК: верапамил – ферменты 1А2, 3А4, -5, -7, дилтиазем – ферменты 3А4, -5, -7; антиаритмики: флекаинид, пропafenон – фермент 2D6, лидокаин – 2D6, 3А4, -5, -7, хинидин – 3А4, -5, -7;  $\alpha$ -адреномиметик клонидин – фермент 2D6), офтальмологические препараты (местные ББ:

тилолол – фермент 2D6), противоопухолевый препарат паклитаксел – ферменты 2C8, 3A4, -5, -7, иммунодепрессант такролимус – фермент 3A4, -5, -7 [174].

Поддержание плазменной концентрации дигоксина на уровне менее 2 нг/мл, оптимально менее 1 нг/мл, уменьшает риск дигоксин-ассоциированной АВ-блокады [28].

В некоторых клинических ситуациях замена препарата в пределах одного класса ЛС также может снизить риск развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады [28]. К примеру, пациент с ХБП, получающий атенолол, имеет больший риск атенолол-индуцированной АВ-блокады в результате снижения почечного клиренса атенолола, нежели пациент без ХБП. В этой ситуации замена атенолола β-блокатором, элиминирующимся не почками, таким как, например, метопролол, может снизить вероятность развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады.

Пациентам, принимающим ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады, необходимо регулярно проводить ЭКГ в 12 отведениях как минимум раз в 6 месяцев [28]. АВ-блокада I степени не является абсолютным противопоказанием для начала/продолжения приема ЛС, блокирующих АВ-узел, однако в случае ее наличия длительность интервала PR должна контролироваться каждые 3–6 месяцев для исключения ее прогрессирования [28]. Если PR интервал увеличивается до более 0,2 с во время терапии ЛС, вызывающим АВ-блокаду, необходимости прекращать терапию нет, но требуется более частый контроль ЭКГ, также необходимо избегать назначения новых ЛС, которые вызывают АВ-блокаду [28].

## Заключение

Таким образом, АВ-блокада – серьезное нарушение проводимости, которое в ряде случаев можно предотвратить, если внимательно опросить и обследовать пациента. Важно не только грамотно подбирать терапию, своевременно проводить контроль состояния пациентов, принимающих ЛС, вызывающих АВ-блокаду, но и учитывать все факторы риска ее возникновения, в том числе совместный прием  $\geq 2$  препаратов-индукторов, состояние функции почек и печени. Одним из главных направлений профилактики лекарственно-индуцированной АВ-блокады является повышение информированности практикующих врачей и пациентов о ее распространенности, факторах риска, подходах к диагностике, лечению и профилактике.

## Список литературы

1. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. 9-е изд., испр. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017; 560 с.: ил. [Orlov V.N. Electrocardiography Guide. 9th Ed. M.: Medical Information Agency, 2017; 560 pp].
2. Бокерия Л.А. Клинические рекомендации: «Брадикардии». М., 2017. [Bockeria L.A. Clinical guidelines: «Bradycardias». M., 2017].
3. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *European Heart Journal*. 2006; 27(9):1085-1092. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi842>.
4. Brignole M. Diagnosis and treatment of syncope. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007; 93(1): 130–136. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.080713>.
5. Лукьянова И.Ю. Нарушения атриовентрикулярного проведения (обзор литературы). *Juvenis scientia*. 2018; 10: 17–23. [Lukyanova I.Y. Atrioventricular conduction disorders (a literature review). *Juvenis scientia*. 2018; 10: 17–23].
6. Davies MJ. Pathology of chronic A-V Block. *Acta Cardiol*. 1976; 21: 19–30.
7. Sclarovsky S, Strasberg B, Hirschberg A, Arditi A, Lewin RF, Agmon J. Advanced early and late atrioventricular block in acute inferior wall myocardial infarction. *Am Heart J*. 1984; 108(1): 19–24. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90539-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90539-8).

8. Romero-Menor C, López-Gómez D, Iraculis E, García F, Sabaté X, Esplugas E. A complete atrioventricular block and polymorphic ventricular tachycardia as the initial manifestation of secondary amyloidosis. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52(12): 1157–1158.
9. Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 9(2): 29–38. <https://doi.org/10.4137/CMC.S19706>.
10. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, Kandelin R, Simonen P, Mäyränpää M, Viñinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Haataja P, Kerola T, Rissanen TT, Kokkonen J, Alatalo A, Pietilä-Effati P, Utriainen S, Kupari M. Outcome of Cardiac Sarcoidosis Presenting With High-Grade Atrioventricular Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11(8): e006145. <https://doi.org/10.1161/circep.117.006145>.
11. Shizukuda Y, Tripodi DJ, Zalos G, Bolan CD, Yau YY, Leitman SF, Waclawiw MA, Rosing DR. Incidence of cardiac arrhythmias in asymptomatic hereditary hemochromatosis subjects with C282Y homozygosity. *Am J Cardiol*. 2012; 109(6): 856–860. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.011>.
12. Washington CH, Issarangoon na ayuthaya S, Makonkawkeyoon K, Oberdorfer P. A 9-year-old boy with severe diphtherial infection and cardiac complications. *BMJ Case Rep*. 2014; bcr2014206085. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206085>.
13. Rester BT, Bennett KR. Kiss of the Benhuca – Chagas' disease presenting with transient third-degree atrioventricular block. *J Miss State Med Assoc*. 2005; 46(12): 369–372.
14. Kostić T, Mornčević S, Perišić ZD, Apostolović SR, Cvetković J, Jovanović A, Barać A, Šalinger-Marlinović S, Tasić-Otašević S. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol*. 2017; 232: 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.169>.
15. Pilypas AA, Raišienė G, Valaikienė J. Lyme disease and heart transplantation: presentation of a clinical case and a literature review. *Acta Med Lit*. 2019; 26(3): 173–180. <https://doi.org/10.6001/actamedica.v26i3.4147>.
16. Mariani M, Paganani M, Inerra C, De Servi S. Complete atrioventricular block associated with toxoplasma myocarditis. *Europace*. 2006; 8(3): 221–223. <https://doi.org/10.1093/europace/euj046>.
17. Ramamoorthy K, Sahiar KH, Galwalla AF. Complete atrioventricular heart block due to gumma of the interventricular septum. *Am J Cardiol*. 1962; 10:879-881. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90187-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90187-x).
18. Tselios K, Gladman DD, Harvey P, Su J, Urowitz MB. Severe brady-arrhythmias in systemic lupus erythematosus: prevalence, etiology and associated factors. *Lupus*. 2018; 27(9): 1415–1423. <https://doi.org/10.1177/0961203318770526>.
19. Argun M, Baykan A, Özyurt A, Pamukçu Ö, Üzümlü K, Narin N. Syncope due to complete atrioventricular block and treatment with a transient pacemaker in acute rheumatic fever. *Turk Pediatr Ars*. 2018; 53(3): 197–199. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatrArs.2018.4014>.
20. Yang X, Qu L, Li Y, Li X. Complete atrioventricular block in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2019; 48(5): 422–423. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1572221>.
21. Özgül M, Hoşcan Y, Arslan C, Karabacak M. Complete atrioventricular block in a patient with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dem Ars*. 2008; 36(4): 263–265.
22. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, Mori H, Osada Y, Oyanagi T, Kajima T, Yoshida S, Kobayashi T, Ono K. The necessity of implantable cardioverter defibrillators in patients with Keams-Sayre syndrome – systematic review of the articles. *Int J Cardiol*. 2019; 279: 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.064>.
23. Himmrich E, Popov S, Liebrich A, Rosocha S, Zellerhoff C, Nowak B, Przbille O. Hidden intracardiac conduction disturbances and their spontaneous course in patients with progressive muscular dystrophy. *Z Kardiol*. 2000; 89(7): 592–598. <https://doi.org/10.1007/s003920070208>.
24. Chan WK, Danon A, Wijesundera HC, Singh SM. Single Versus Dual Lead Atrioventricular Sequential Pacing for Acquired Atrioventricular Block During Transcatheter Aortic Valve Implantation Procedures. *Am J Cardiol*. 2018; 122(4): 633–637. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.043>.
25. Berdajs D, Schurr UP, Wagner A, Seifert B, Tuřina M, Genoni M. Incidence and pathophysiology of atrioventricular block following mitral valve replacement and ring annuloplasty. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34(1): 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.03.051>.
26. Feldman A, Voskoboinik A, Kumar S, Spence S, Morton JB, Kisler PM, Sparks PB, Vohra JK, Kalm JM. Predictors of acute and long-term success of slow pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a single center series of 1,419 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; 34(8): 927–933. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03092.x>.
27. Nakamura T, Narui R, Zheng Q, Yamohammadi H, Tedrow UB, Koplan BA, Michaud GF, Stevenson WG, John RM. Atrioventricular Block During Catheter Ablation for Ventricular Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(1): 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.10.005>.
28. Tisdale J.E., Miller D. A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Defection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
29. Camm J, Ward D, Spurrell RA. The effect of intravenous disopyramide phosphate on recurrent paroxysmal tachycardias. *Br J Clin Pharmacol*. 1979; 8(5): 441–449. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1979.tb01023.x>.
30. Desai JM, Scheinman MM, Hirschfeld D, Gonzalez R, Peters RW. Cardiovascular collapse associated with disopyramide therapy. *Chest*. 1981; 79(5): 545–551. <https://doi.org/10.1378/chest.79.5.545>.
31. Rothman MT. Prolonged QT interval, atrioventricular block, and torsade de pointes after antiarrhythmic therapy. *Br Med J*. 1980; 280(6218): 922–923. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6218.922>.
32. Bergfeldt L, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Disopyramide induced second and third-degree atrioventricular block in patients with bifascicular block. An acute stress test to predict atrioventricular block progression. *Br Heart J*. 1985; 53(3): 328–334. <https://doi.org/10.1136/hrt.53.3.328>.
33. [https://www.rtsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_843.htm](https://www.rtsnet.ru/mnn_index_id_843.htm).
34. Kappenberger LJ, Fromer MA, Shenasa M, Gloor HO. Evaluation of flecainide acetate in rapid atrial fibrillation complicating Wolff-Parkinson-White syndrome. *Clin Cardiol*. 1985; 8(6): 321–326. <https://doi.org/10.1002/cic.4960080603>.
35. Hanley NA, Bourke JP, Gascoigne AD. Survival in a case of life-threatening flecainide overdose. *Intensive Care Med*. 1998; 24(7): 740–742. <https://doi.org/10.1007/s001340050655>.
36. Libersa C, Caron J, Plady A, Beuscart R, Kacet S, Wajman A, Connell C, Dupuis B, Lekiëffre J. Propafenone versus disopyramide: a double-blind randomized crossover trial in patients presenting chronic ventricular arrhythmias. *Clin Cardiol*. 1987; 10(7): 405–410. <https://doi.org/10.1002/cic.4960100707>.
37. Kerns W 2nd, English B, Ford M. Propafenone overdose. *Ann Emerg Med*. 1994; 24(1): 98–103. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(94\)70168-7](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(94)70168-7).
38. Janousek J, Paul T. Safety of oral propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study). Working Group on Pediatric Arrhythmias and Electrophysiology of the Association of the Pediatric Cardiology Cardiologists. *Am J Cardiol*. 1998; 81(9): 1121–1124. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00142-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00142-8).
39. Nägele H, Bohlmann M, Eck U, Petersen B, Rädiger W. Combination therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000; 2(1): 71–79. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(99\)00071-9](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(99)00071-9).
40. Tarantini L, Cioffi G, Opasich C, Tarantini L, Cioffi G, Opasich C, Lenarda A, Pulignano G, Sindaco D, Feo S, Stefanelli C, Russo P, Catania G. Pre-discharge initiation of beta-blocker therapy in elderly patients hospitalized for acute decompensation of chronic heart failure: an effective strategy for the implementation of beta-blockade in heart failure. *Ital Heart J*. 2004; 5(6): 441–449.
41. Onalan O, Cumurcu BE, Bekar L. Complete atrioventricular block associated with concomitant use of metoprolol and paroxetine. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(5): 595–599. <https://doi.org/10.4065/83.5.595>.

42. Huang M, Zhang X, Chen S, Sun Y, Xiao Y, Sun J, Huang M, Chen S, Liu F. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34 (3): 680-685. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0527-x>.
43. Kassamali RH, Kim DH, Patel H, Roichura N, Hoey E, Hodson J, Hussain S. Safety of an i.v.  $\beta$ -adrenergic blockade protocol for heart rate optimization before coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 203 (4): 759-762. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11492>.
44. Knudsen MB, Thøgersen AM, Hjorthøj SP, Riishi S. The impact of drug discontinuation in patients treated with temporary pacemaker due to atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24 (11): 1255-1258. <https://doi.org/10.1111/jce.12211>.
45. Özcan KS, Güngör B, Osmonov D, Tekkeşin AI, Altay S, Ekmekçi A, Toprak E, Yıldırım E, Çalik N, Alper AT, Gürkan K, Erdinler I. Management and outcome of topical beta-blocker-induced atrioventricular block. *Cardiovasc J Afr*. 2015 Nov-Dec; 26 (6): 210-3. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-030>.
46. Morady F, Scheinman MM, Shen E, Shapiro W, Sung RJ, DiCarlo L. Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1983; 51 (1): 156-159. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(83\)80027-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(83)80027-7).
47. Mangiardi L, Gaita F, Brun S, Presbitero P, Nademane K, Singh BN. Atrioventricular block complicating amiodarone-induced hypothyroidism in a patient with pre-excitation and rate-dependent bilateral bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7 (1): 180-184. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80279-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80279-0).
48. Raviña T, Gutiérrez J. Amiodarone-induced AV block and ventricular standstill. A forme fruste of an idiopathic long QT syndrome. *Int J Cardiol*. 2000; 75 (1): 105-108. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(00\)00295-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(00)00295-3).
49. McMahon CJ, Laird WP, Fenrich AL. Amiodarone-induced 2 to 1 atrioventricular block in association with prolongation of the QT interval. *Cardiol Young*. 2003; 13 (3): 305-307.
50. Saul JP, Scott WA, Brown S, Marantz P, Acevedo V, Etheridge SP, Perry JC, Triedman JK, Burriss SW, Cargo P, Graepel J, Koskelo EK, Wang R. Intravenous Amiodarone Pediatric Investigators. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation*. 2005; 112 (22): 3470-3477. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.534149>.
51. Sato Y, Dohi K, Kusuki H, Tanimura M, Watanabe K, Sugiura E, Kumagai N, Nakamori S, Nakajima H, Fujii E, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Heart failure exacerbation associated with newly developed atrioventricular dyssynchrony after chemical conversion to a sinus rhythm in a patient receiving cardiac resynchronization therapy. *Intern Med*. 2013; 52 (12): 1359-1363. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0056>.
52. Sequeira OR, Aquino NJ, Gómez NB, García LB, Cáceres C, Lovera OA, Centurión OA. Amiodarone-Induced Third Degree Atrioventricular Block and Extreme QT Prolongation Generating Torsades Des Pointes in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2016 Oct 31; 9 (3): 1502. <https://doi.org/10.4022/ajafib.1502>.
53. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, Pilote L. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (2): 249-254. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02709-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02709-2).
54. Chung MK, Schweikert RA, Wilkoff BL, Niebauer MJ, Pinski SL, Trohman RG, Kidwell GA, Jaeger FJ, Morant VA, Miller DP, Tchou PJ. Is hospital admission for initiation of antiarrhythmic therapy with sotalol for atrial arrhythmias required? Yield of in-hospital monitoring and prediction of risk for significant arrhythmia complications. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (1): 169-176. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00189-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00189-2).
55. Plammatter JP, Paul T, Lehmann C, Kalfelz HC. Efficacy and proarrhythmia of oral sotalol in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26 (4): 1002-1007. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00268-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00268-3).
56. Sun H, Tian Y, Zheng L, Pan Q, Xie B. Electrocardiographic profile of adenosine pharmacological stress testing. *Exp Ther Med*. 2015; 9 (4): 1178-1184. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2279>.
57. Aung Naing K, Li L, Su Q, Wu T. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6): CD009503. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009503.pub2>.
58. Singh M, Shah T, Khosla K, Singh P, Molnar J, Khosla S, Arora R. Safety and efficacy of intracoronary adenosine administration in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2012; 6 (3): 101-114.
59. Seo MK, Koo BK, Kim JH, Shin DH, Yang HM, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Kim HS, Oh BH, Park YB. Comparison of hyperemic efficacy between central and peripheral venous adenosine infusion for fractional flow reserve measurement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5 (3): 401-405. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.111.965392>.
60. Wang X, Li S, Zhao X, Deng J, Han Y. Effects of intracoronary sodium nitroprusside compared with adenosine on fractional flow reserve measurement. *J Invasive Cardiol*. 2014; 26 (3): 119-122.
61. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am J Crit Care*. 2007; 16 (5): 498-503.
62. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Rosso R, Ish-Shalom M, Hochenberg M, Viskin S. Drug-induced atrioventricular block: prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (1): 105-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.057>.
63. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann Emerg Med*. 1993; 22 (2): 196-200. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80202-1](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80202-1).
64. Tanzili G, Greco C, Pasceri V, Pelliccia F, Arivi A, Placanica A, Mangieri E. Dipyridamol versus verapamil for treatment of no-reflow during primary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010; 76 (6): 787-793. <https://doi.org/10.1002/ccd.22724>.
65. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*. 2007; 69 (7): 668-675. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267319.11823.43>.
66. Letavemier E, Couzi L, Delmas Y, Moreau K, Murcott O, de Précigout V. Verapamil and mild hyperkalemia in hemodialysis patients: a potentially hazardous association. *Hemodial Int*. 2006; 10 (2): 170-172. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.00909.0>.
67. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadion B, Graham J, Wright RA, Hall JA, Sutton A, Belder MA. Prospective, randomized, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart*. 2006; 92 (9): 1278-1284. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.075077>.
68. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002; 57 (4): 444-451. <https://doi.org/10.1002/ccd.10375>.
69. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghiadu M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE, Young PM, Schechtman K, Perryman MB, Roberts R and the Diltiazem Reinfarction Study Group. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med*. 1986; 315 (7): 423-429. <https://doi.org/10.1056/NEJM198608143150704>.
70. Boudonas G, Lefkos N, Effymidiadis AP, Styliadis IG, Tsapas G. Intravenous administration of diltiazem in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Acta Cardiol*. 1995; 50 (2): 125-134.
71. Brenes JA, Cha YM. Diltiazem-induced Transient Complete Atrioventricular Block in an Elderly Patient with Acute on Chronic Renal Failure. *Open Cardiovasc Med J*. 2013; 7: 23-26. Published 2013 Mar 29. <https://doi.org/10.2174/1874192401307010023>.
72. Wills BK, Liu JM, Wahl M. Third-degree AV block from extended-release diltiazem ingestion in a nine-month-old. *J Emerg Med*. 2010; 38 (3): 328-331. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.10.053>.
73. Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. *J Invasive Cardiol*. 2000; 12 (2): 80-85.
74. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf*. 1991; 6 (4): 450-459. <https://doi.org/10.2165/0002018-199106060-00005>.
75. Williams PL, Krafcik JM, Potter BB, Hooper JH, Heame MJ. Cardiac toxicity of clonidine. *Chest*. 1977; 72 (6): 784-785. <https://doi.org/10.1378/chest.72.6.784>.
76. Abiuso P, Abelow G. Atrioventricular dissociation in a patient receiving clonidine. *JAMA*. 1978; 240 (2): 108-109. <https://doi.org/10.1001/jama.1978.03290020030006>.
77. Ciaccheri M, Dolara A, Manetti A, Botfi P, Zom M, Peruzzi S. A-V block by an overdose of Clonidine. *Acta Cardiol*. 1983; 38 (3): 233-236.
78. Jaffe R, Livshits T, Burszlyn M. Adverse interaction between clonidine and verapamil. *Ann Pharmacother*. 1994; 28 (7-8): 881-883. <https://doi.org/10.1177/106002809402800712>.
79. LaRusso P, Jessup SA, Rogers FJ, Rogers JC. Sinusoidal and atrioventricular dysfunction associated with the use of guanabenz acetate. *Clin J Cardiol*. 1988; 4 (3): 146-148.
80. Teng R, Butler K. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of high single-ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013; 51 (10): 795-806. <https://doi.org/10.5414/CP201903>.
81. Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, Halabi M. Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy. *Int J Cardiol*. 2015; 182: 379-380. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.162>.
82. Ünlü M, Demirkö S, Yıldırım AO, Balta Ş, Öztürk C, İlysoy A. Atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may require permanent pacemaker. *Int J Cardiol*. 2016; 202: 946-947. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.067>.
83. Baker NC, Nadour W, Friehling M. Clinically significant ticagrelor induced conduction abnormalities following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 21-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.143>.
84. De Maria E, Borghi A, Madonesi L, Cappelli S. Ticagrelor therapy and atrioventricular block: Do we need to worry? *World J Clin Cases*. 2017; 5 (5): 178-182. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5i5.178>.
85. Shammars RL, DeAntonio HJ, Movahed A. High-grade atrioventricular block during dipyridamol stress testing. *Int J Cardiol*. 1994; 46 (3): 279-282. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)90251-8](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)90251-8).
86. Preumont N, Velez Roa S, Berkenboom G, Goldman S, Lenaers A. Transient second-degree heart block during dipyridamol myocardial perfusion imaging. *Acta Cardiol*. 1998; 53 (5): 275-277.
87. Alakhras M, Baldari D, El-Sherif N, Turitto G. Location and clinical implications of high-degree atrioventricular block during dipyridamol infusion: a case report. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002; 7 (2): 174-176. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.2002.tb00158.x>.
88. Alakhras M, Baldari D, El-Sherif N, Turitto G. Location and clinical implications of high-degree atrioventricular block during dipyridamol infusion: a case report. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002; 7 (2): 174-176. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.2002.tb00158.x>.
89. Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest*. 1970; 49 (12): 2377-2386. <https://doi.org/10.1172/JCI106457>.
90. Goren C, Denes P. The role of Holter monitoring in detecting digitalis-provoked arrhythmias. *Chest*. 1981; 79 (5): 555-558. <https://doi.org/10.1378/chest.79.5.555>.
91. Spodick DH. Well concealed atrial tachycardia with Wenckebach (Mobitz I) atrioventricular block: digitalis toxicity. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001; 10 (1): 59. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2001.90858.x>.
92. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghiadu M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J*. 1990; 120 (5): 1189-1194. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90135-k](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90135-k).
93. Juneja D, Singh O, Bhasin A, Gupta M, Saxena S, Chaturvedi A. Severe suicidal digoxin toxicity managed with resin hemoperfusion: A case report. *Indian J Crit Care Med*. 2012 Oct; 16 (4): 231-3. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.106511>.
94. URL: <https://www.https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 12.07.2020). Текст электронный.
95. Smith RB, Rubalch BJ. Amriptyline and heart block. *Br Med J*. 1967; 3 (5560): 311. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5560.311>.
96. Lappa A, Castagna A, Imperiale C, Fenga M. Near fatal case of atrio-ventricular block induced by amitriptyline at therapeutic dose. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (9): 1399. <https://doi.org/10.1007/s001340000581>.
97. Kantor SJ, Bigger JT, Glassman AH, Macken DL, Perel JM. Imipramine-induced heart block. A longitudinal case study. *JAMA*. 1975; 231 (13): 1364-1366.
98. Martin CI. Letter: Imipramine-induced heart block. *JAMA*. 1975; 234 (4): 383.
99. Gambassi G, Incalzi RA, Gemma A. Atrioventricular blocks associated with citalopram. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13 (10): 918-919. <https://doi.org/10.1176/appi.gipg.13.10.918>.
100. Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fujito T, Sakai Y, Hoshi K, Kase M, Nishimura N, Inoue T, Hayashi T, Morooka S. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. *Jpn Heart J*. 1998; 39 (4): 469-479. <https://doi.org/10.1536/jhj.39.469>.
101. Koutsampyropoulos K, Zolas A, Papamichalis M, Papaioannou K. Carbamazepine induced atrial tachycardia with complete AV block. *Hippokratia*. 2014; 18 (2): 185-186.
102. Ide A, Kamijo Y. Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level. *Intern Med*. 2007; 46 (9): 627-629. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6280>.
103. Ceikie E, Akyel A, Colgecen M, Ozeko O. A rare cause of 2:1 atrioventricular block: carbamazepine. *Am J Emerg Med*. 2015; 33 (10): 1541. e3-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.07.055>.
104. Can İ, Tholakanahalli V. Carbamazepine-induced atrioventricular block in an elderly woman. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016; 44 (1): 68-70. <https://doi.org/10.5543/TKDA.2015.89069>.
105. Bordier P, Garrigue S, Barold SS, Bressolles N, Lanusse S, Clémenty J. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace*. 2003; 5 (4): 429-431. [https://doi.org/10.1016/s1099-5129\(03\)00080-1](https://doi.org/10.1016/s1099-5129(03)00080-1).
106. Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J*. 2006; 23 (8): 641-642. <https://doi.org/10.1136/emj.2006.036251>.
107. Tanaka A, Koga S, Hiramoto Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and Torsade de Pointes. *Intern Med*. 2009; 48 (14): 1219-1223. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2181>.
108. Hundae A, Afzal A, Assar MD, Schussler JM. Syncope secondary to second-degree atrioventricular block with donepezil use. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014; 27 (4): 325-326. <https://doi.org/10.1080/08998280.2014.11929146>.
109. Gehi A, Benatar M, Langberg J. Treatment of pyridostigmine-induced AV block with hycosamine in a patient with myasthenia gravis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19 (2): 214-216. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00938.x>.
110. Nkemgu NJ, Tachie JN. Atrio-ventricular Block Following Neostigmine-Glycopyrrolate Reversal in Non-heart Transplant Patients: Case Report. *Anesth Prog*. 2018; 65 (3): 187-191. <https://doi.org/10.2344/anpr-65-03-10>.
111. Tanaka H, Murata K, Sera A, Horibe M, Izumi H, Tsuchiya T, Masui. Conversion to 2nd degree from 1st degree atrioventricular (AV) block by the reversal of neuromuscular blockade. 1991; 40 (4): 616-621.

112. Webb MD. Type I second-degree AV block after neostigmine administration in a child with renal failure. *Anesth Prog*. 1995; 42 (1): 21–22.
113. Donatini B, Le Blaye I, Krupp P. Transient cardiac pacing is insufficiently used to treat arrhythmia associated with thioridazine. *Cardiology*. 1992; 81 (6): 340–341. <https://doi.org/10.1159/000175827>.
114. Hulstz DT, Dasa SL, Black LD, Heiselman DE. Complete heart block and torsade de pointes associated with thioridazine poisoning. *Pharmacotherapy*. 1994; 14 (2): 239–245.
115. Burton BT, Rice M, Schmetzler LE. Atrioventricular block following overdose of decongestant cold medication. *J Emerg Med*. 1985; 2 (6): 415–419. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(85\)90250-1](https://doi.org/10.1016/0736-4679(85)90250-1).
116. Woo OF, Benowitz NL, Bialy FW, Wengert JW. Atrioventricular conduction block caused by phenylpropranolamine. *JAMA*. 1985; 253 (18): 2646–2647.
117. Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srari JE, el Hassani S, Fellat R, Benomar M. Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998; 65 (1): 58–62.
118. Reuss-Borst M, Berner B, Wulf G, Müller GA. Complete heart block as a rare complication of treatment with chloroquine. *J Rheumatol*. 1999; 26 (6): 1394–1395.
119. Teixeira RA, Martinelli Filho M, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SA. Cardiac damage from chronic use of chloroquine: a case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (1): 85–88. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2002001000009>.
120. Comin-Colef J, Sánchez-Corral MA, Alegre-Sancho JJ, Valverde J, López-Gómez D, Sabaté X, Juan-Mas A, Esplugas E. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus*. 2001; 10 (1): 59–62. <https://doi.org/10.1191/096120301673172543>.
121. Sofos S, Savoye G, Ramirez S, Bauer F, Lerebours E. Transient type III atrioventricular block after infliximab infusion in a fistulizing perianal Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102 (1): 217–219.
122. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, Vera A, Jin J, Shtles T, Wu S, Aradhye S, Kappos L, TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362 (5): 402–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>.
123. Laroni A, Brogi D, Morra VB, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, Lugaresi A, Turini R, Raimondi D, Uccelli A, Mancardi GL. EAP Investigators. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. *BMC Neurol*. 2014; 14: 65. Published 2014 Apr 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-65>.
124. Limmroth V, Ziemssen T, Lang M, Richter S, Wagner B, Haas J, Schmidt S, Gerbershagen K, Lassek C, Klotz L, Hoffmann O, Albert C, Schuh K, Baier-Ebert M, Wendt G, Schieb H, Hoyer S, Dechend R, Haverkamp W. Electrocardiographic assessments and cardiac events after fingolimod first dose – a comprehensive monitoring study. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 11. Published 2017 Jan 18. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0789-7>.
125. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hara G, Kurosawa T, Nagata K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18 (9): 1269–1277. <https://doi.org/10.1177/1352458511435984>.
126. Gold R, Comi G, Palace J, Steyer A, Gottschalk R, Bijamia M, Rosenstiel P, Tornic D, Kappos L, FIRST Study Investigators. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*. 2014; 261 (2): 267–276. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7115-8>.
127. Paolicelli D, Mani A, Drenzo V, D'Onghia M, Tortorella C, Zoccollella S, Trojano M. Long-term cardiac safety and tolerability of fingolimod in multiple sclerosis: A postmarketing study. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55 (10): 1131–1136. <https://doi.org/10.1002/jcph.519>.
128. Saccà F, Puorro G, Marsili A, Pane C, Russo CV, Lanzillo R, Rosa A, Cittadini A, Angelis G, Morra VB. Mobitz type I and II atrioventricular blocks during fingolimod therapy. *Neuro Sci*. 2017; 137 (9): 1557–1559. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2621-y>.
129. Ramireddy K, Kane KM, Adhar GC. Acquired episodic complete heart block after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide and thiolepa. *Am Heart J*. 1994; 127 (3): 701–704. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90686-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90686-6).
130. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10 (8): e005443. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005443>.
131. Khan MA, Masood N, Husain N, Ahmad B, Aziz T, Naem A. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-Fluorouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaikat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. *J Pak Med Assoc*. 2012; 62: 430–434.
132. Arbutck SG, Strauss H, Rowinsky EK, Christian M, Suffness MI, Adams J, Oakes M, McGuire WH, Reed EB, Gibbs H. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993; 115: 117–130.
133. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Eftinger DS, Armstrong DK, Donehower RC. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med*. 1989; 111 (4): 273–279. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-4-273>.
134. Wheeler DW, Liew TW, Bailey AR. Peri-operative atrioventricular block as a result of chemotherapy with epirubicin and paclitaxel. *Anaesthesia*. 2007; 62 (2): 186–189. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2006.04946.x>.
135. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarneri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991; 9 (9): 1704–1712. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.9.1704>.
136. Saignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, Stone RM, Kalaycio M, Scheinberg DA, Steinhilber P, Sievers EL, Coultré S, Dahlberg S, Ellison R, Warrell RP Jr. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3852–3860. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.18.3852>.
137. Chen FZ, Wu YJ, Wu CC, Wang YW. Bradycardia during Induction therapy with All-Trans Retinoic Acid in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol*. 2018; 2018: 4938797. <https://doi.org/10.1155/2018/4938797>.
138. Zhang S, Yang J, Jin X, Zhang S. Myocardial infarction, symptomatic third-degree atrioventricular block and pulmonary embolism caused by thalidomide: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015; 15: 173. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0164-4>.
139. Hinterseer M, Becker A, Köbb S, Lang N, Nábauer M, Steinbeck G. Thalidomide-induced symptomatic third-degree atrioventricular block. *Clin Res Cardiol*. 2006; 95 (9): 474–476. <https://doi.org/10.1007/s00392-006-0401-z>.
140. Hu Y, Sun B, Zhao B, Mei D, Gu Q, Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (52): e13807. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013807>.
141. Diwadkar S, Patel AA, Fradley MG. Bortezomib-induced complete heart block and myocardial scar: the potential role of cardiac biomarkers in monitoring cardiotoxicity. *Case Rep Cardiol*. 2016; 2016: 3456287. <https://doi.org/10.1155/2016/3456287>.
142. Tjionas H, Gupta AK. Heart failure secondary to carfilzomib-induced heart block in multiple myeloma patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2017; 23 (2): 152–156. <https://doi.org/10.1177/1078155215626788>.
143. Behling J, Kaes J, Münzel T, Grabbe S, Loquai C. New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2017; 27: 155–158. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000314>.
144. James MF, Reyneke CJ, Whiffler K. Heart block following propofol: a case report. *Br J Anaesth*. 1989; 62 (2): 213–215. <https://doi.org/10.1093/bja/62.2.213>.
145. Ganansia MF, François TP, Ormezzano X, Pinaud ML, Lepage JY. Atrioventricular Mobitz block during propofol anesthesia for laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg*. 1989; 69 (4): 524–525.
146. Bray RJ. Heart block following propofol in a child. *Pediatr Anaesth*. 2000; 10 (2): 226.
147. Noh JJ, Lee JH, Woo SY, Kim YK, Cho SH, Kim SH, Chae WS. Complete atrioventricular nodal block after propofol administration in an elderly patient undergoing total knee replacement arthroplasty. A case report. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Apr; 64 (4): 363–6. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.4.363>.
148. Combeer A. Complete atrioventricular block following etomidate. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24 (12): 1067–1068. <https://doi.org/10.1017/s0265021507001032>.
149. Taghavi Gilani M, Razavi M. Mobitz Type II Atrioventricular Block Followed by Remifentanyl in a Patient with Severe Aortic Stenosis. *Case Rep Anesthesiol*. 2013; 2013: 852143. <https://doi.org/10.1155/2013/852143>.
150. Om A, Ellenbogen KA, Vetrovec GW. Cocaine-induced bradyarrhythmias. *Am Heart J*. 1992; 124 (1): 232–234. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90952-r](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90952-r).
151. Hall PS, Nazer B, Lee RJ. Reversible High-Grade Atrioventricular Block Associated with Cocaine Use. *JAMA Intern Med*. 2015; 175 (12): 1965–1967. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5372>.
152. Timour Q, Freys M, Couzon P, Loufoua J, Bertrix L, Gerentes I, Faucon G. Possible role of drug interactions in bupivacaine-induced problems related to intraventricular conduction disorders. *Reg Anesth*. 1990; 15 (4): 180–185.
153. Shen CL, Ho YY, Hung YC, Chen PL. Arrhythmias during spinal anesthesia for Cesarean section. *Can J Anaesth*. 2000; 47 (5): 393–397. <https://doi.org/10.1007/BF03018966>.
154. Tordjman T, Korzets A, Kotas R, Manor J, Klajman A. Complete atrioventricular block and long-term chemesthetic therapy. *Arch Intern Med*. 1984; 144 (4): 861.
155. Schoenwald PK, Sprung J, Abdelmalak B, Mraović B, Tetzlaff JE, Gurm HS. Complete atrioventricular block and cardiac arrest following intravenous fentanyl administration. *Anesthesiology*. 1999; 90 (2): 623–626. <https://doi.org/10.1097/0000542-199902000-00040>.
156. Antoniou T, Gough KA. Early-onset pentamidine-associated second-degree heart block and sinus bradycardia: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2005; 25 (6): 899–903. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.6.899>.
157. Osmonov D, Erdinerli, Ozcan KS, Altay S, Turkan C, Yildirim E, Hasdemir H, Alper AT, Cakmak N, Saitlism S, Gurkan K. Management of patients with drug-induced atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35 (7): 804–10. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03410.x>.
158. Sayah S, Akbarzadeh MA, Emkanjoo Z, Mollazadeh R, Shahrzad S, Bafrooe NB. Drug-related Atrioventricular Block: Is It a Benign Condition? *International Journal of Cardiovascular Practice*. 2016; 1 (1): 6–9. <https://doi.org/10.20286/ijcp-010105>.
159. Surawicz B. Factors affecting tolerance to digitalis. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5 (5 Suppl A): 69A–81A. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80465-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80465-4).
160. Al-Mallah MH, Arida M, Garcia-Sayan E, Assal C, Tapia Zegarra G, Czernka B, Ananthasubramanian K. Safety of adenosine pharmacologic stress myocardial perfusion imaging in orthotopic cardiac transplant recipients: a single center experience of 102 transplant patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011; 27 (7): 1105–1111. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9749-2>.
161. Трешкур Т.В. Атриовентрикулярные блокады (клиника, диагностика, лечение). СПб.: ИНКАРТ, 2004. 80 с. [Трешкур Т.В. Atrioventricular blocks (clinical picture, diagnosis, treatment). SPb.: INKART, 2004; 80 pp.]
162. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65 (7): 656–667. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2012.01.025>.
163. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Алыудинова И.А., Эбзева Е.Ю. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. Фармакотерапия для практикующих врачей. 2020; 5: 77–84. [https://doi.org/10.18565/pharmateca.\[Syuhev D.A., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyudina I.A., Ebezeva E.Yu. Drug-induced diseases: epidemiology and relevance of the problem. Pharmateca for practicing doctors. 2020; 5: 77–84. https://doi.org/10.18565/pharmateca.\]](https://doi.org/10.18565/pharmateca.[Syuhev D.A., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyudina I.A., Ebezeva E.Yu. Drug-induced diseases: epidemiology and relevance of the problem. Pharmateca for practicing doctors. 2020; 5: 77–84. https://doi.org/10.18565/pharmateca.])
164. Narajno CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz L, Roberts EA, Janecsek E, Domec C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981; 30 (2): 239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>. ISSN 0009-9236.
165. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW, Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 132 (18 Suppl 2): S444–S464. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000261>.
166. Lai KN, Swaminathan R, Pun CO, Vallance-Owen J. Hemofiltration in digoxin overdose. *Arch Intern Med*. 1986; 146 (6): 1219–1220.
167. Деревщикова С.А. Пособие дежурного. 2- изд. Рекомендации для практикующих врачей по лечению неотложных состояний. Горно-Алтайск, 2014. 493 с. [Derevshchikova S.A. Pособие dezhurnogo. 2nd ed. Recommendations for practicing doctors for the treatment of emergency conditions. Gorno-Altaysk, 2014; 493 pp.]
168. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, Jeejeebhoy FM, Gabrielli A. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122 (18 Suppl 3): S829–S861. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.971069>.
169. Barton CA, Johnson NB, Mah ND, Beauchamp G, Hendrickson R. Successful treatment of a massive metoprolol overdose using intravenous lipid emulsion and hyperinsulinemia/euglycemia therapy. *Pharmacotherapy*. 2015; 35 (5): e56–e60. <https://doi.org/10.1002/phar.1579>.
170. Sebe A, Dişel NR, Açikalin Akpınar A, Karoçak E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and β-blocker overdose: 3 years' experience of a university hospital. *Postgrad Med*. 2015; 127 (2): 119–124. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1012480>.
171. Особенности обмена веществ работающей сердечной мышцы: сайт. URL: <https://sport-51.ru> (дата обращения: 12.07.2020). Текст электронный. [Particular qualities of metabolism of working heart muscle: site. URL: <https://sport-51.ru> (date of access: 12.07.2020). Text: electronic]. URL: [https://www.risnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_59.htm#peredozirovka](https://www.risnet.ru/mnn_index_id_59.htm#peredozirovka) (дата обращения: 12.07.2020). Текст электронный.
172. Описание лекарственного вещества дилтиазем. URL: [https://www.risnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_59.htm#peredozirovka](https://www.risnet.ru/mnn_index_id_59.htm#peredozirovka) (дата обращения: 12.07.2020). – Текст электронный.
173. Описание лекарственного вещества верапамил. URL: [https://www.risnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_278.htm#peredozirovka](https://www.risnet.ru/mnn_index_id_278.htm#peredozirovka) (дата обращения: 12.07.2020). – Текст электронный.
174. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. URL: <https://drug-interactions.medicines.u.edu/MainTable> (дата обращения: 25.07.2020). Текст электронный.

**Для цитирования:** Куликова М.И., Остроумова О.Д., Комарова А.Г. Лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада. Медицинский алфавит. 2020; (19): 56–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-56-64>.

**For citation:** Kulikova M. I., Ostroumova O. D., Komarova A. G. Drug-induced atrioventricular blockages. *Medical alphabet*. 2020; (19): 56–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-56-64>.



# Саркоидоз в период пандемии новой инфекции COVID-19

А. А. Визель, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>

И. Ю. Визель, д.м.н., проф. РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии<sup>1</sup>, н.с.<sup>2</sup>

Г. Р. Шакирова, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии<sup>1</sup>, врач-пульмонолог<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

<sup>2</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, г. Москва

<sup>3</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Татарстана, г. Казань

## Sarcoidosis during COVID-19 new pandemic infection

A. A. Vizel, I. Yu. Vizel, G. R. Shakirova

Kazan State Medical University, Kazan; Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow; Republican Clinical Hospital, Kazan; Russia

### Резюме

Представлен обзор литературы по сочетанию саркоидоза и новой инфекции COVID-19. При легких формах саркоидоза, без снижения функции легких и не требующих иммуносупрессивной терапии, не выявлено дополнительных рисков в условиях пандемии новой инфекции COVID-19. Однако на этапе диагностики следует внимательно относиться к изменениям на компьютерных томограммах у больных COVID-19 ввиду их схожести с другими состояниями, проявляющимися картиной «матового стекла», как это бывает при саркоидозе. Следует свести к минимуму возможной иммуносупрессивную терапию саркоидоза, оставляя лишь ту, которая обеспечивает стабильность состояния. Режим самоизоляции и готовность к раннему обращению за медицинской помощью прежде всего должны соблюдать больные саркоидозом с большими поражениями легких.

Ключевые слова: саркоидоз, новая инфекция COVID-19, диагностика, лечение.

### Summary

A literature review of the combination of sarcoidosis and the novel COVID-19 infection is presented. In mild forms of sarcoidosis, without a decrease in lung function and without requiring immunosuppressive therapy, no additional risks have been identified in the context of a new COVID-19 pandemic. However, at the stage of diagnosis, one should be careful about changes in CT scans in patients with COVID-19, due to their similarity with other conditions manifested by the picture of 'frosted glass', as is the case with sarcoidosis. Immunosuppressive therapy for sarcoidosis should be reduced to the minimum possible, leaving only that which ensures the stability of the condition. The self-isolation regimen and the willingness to seek early medical care should first of all be observed by patients with sarcoidosis with large lung lesions.

Key words: sarcoidosis, new COVID-19 infection, diagnosis, treatment.

### Введение

Появление новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставило включиться в процесс изучения заболевания и его последствий врачей самых разных специальностей. И у врачей, и у пациентов возникал вопрос: насколько опасно присоединение коронавирусной инфекции при наличии ранее диагностированного саркоидоза – будут ли последствия? Больные саркоидозом не оказались исключением, и в образовательных программах Российского респираторного общества, и в содержании международных сайтов по саркоидозу зазвучала тема COVID-19. Наиболее сложными были первые два месяца, когда в тактике ведения было много вопросов на всех этапах, а этиотропной терапии не существовало. Прямой контакт между специалистами, до публикации научных статей и рекомендаций, позволил сориентироваться в происходящем.

Беседы с отечественными экспертами – профессорами Е. И. Шмелевым, М. М. Ильковичем, С. Н. Авдеевым, А. С. Белевским, с одним опытнейших саркоидологов Робертом Боффманом из г. Цинциннати (США), с практическими врачами из разных регионов свидетельствовали поначалу об отсутствии проблемы сочетания саркоидоза и COVID-19, в отличие, например, от сочетания COVID-19 с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), когда проблемы с быстрым развитием дыхательной недостаточности стали возникать в первые месяцы возникшей пандемии [1]. Однако последующий клинический опыт показал, что не все так однозначно с саркоидозом. На момент написания данной статьи у многих пульмонологов появился личный опыт наблюдения таких больных, а в мировой прессе появились публикации первых обобщений и клинических примеров.

Целью данной работы является обзор публикаций по сочетанию саркоидоза и COVID-19 и представление собственных наблюдений.

### Клиническая диагностика

Саркоидоз остается заболеванием, этиология которого неизвестна. Очевиден морфологический маркер – эпителиоидноклеточная неказеифицирующаяся гранулема. Маркер, но не более, поскольку для диагноза требуется сопоставление с клиникой, с лучевой картиной, так как гранулематозное воспаление – облигатный признак не только для саркоидоза. Он только подтверждает диагноз при остальных совпадениях признаков [2]. Тактическое средство саркоидоза с новой инфекцией COVID-19, особенно на раннем этапе, состоит в том, что мы пока не способны радикально влиять на причину, а воздействуем на процессы, которые определяются активированными клетками, хемокинами и цитокинами.

Коллизии начинаются на диагностическом этапе, поскольку проявления саркоидоза многообразны и могут напоминать инфекции. Острые формы саркоидоза, такие как синдром Лефгрена или синдром Хеерфордта–Вальденстрема, проявляются, наряду с локальными проявлениями, слабостью, кашлем и лихорадкой [3], что характерно для вирусных респираторных инфекций, и в том числе для новой инфекции COVID-19. На компьютерных томограммах (КТ) двусторонние изменения по типу «матового стекла» характерны для ранних и прогрессирующих стадий саркоидоза [2]. Затенения по типу «матового стекла» являются одним из важнейших лучевых признаков COVID-19, на их анализе строятся алгоритмы цифровой и ручной постановки диагноза и сопоставление с другими поражениями легких [4]. Опубликованы первые случаи дифференциальной диагностики этих заболеваний. В Иране наблюдали больного пилота службы неотложной медицинской помощи с сухим кашлем, лихорадкой, анорексией, усталостью и потливостью в течение последних 3 дней; температурой 38 °С и сатурацией 93% при дыхании комнатным воздухом, у которого на основании этого заподозрили COVID-19. ПЦР мазка оказалась отрицательной, а на КТ была двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия. Была проведена биопсия лимфоузлов, выявившая неказеифицирующиеся гранулемы саркоидного типа. Диагноз COVID-19 был снят. Авторы отметили, что проявления COVID-19 очень похожи на острый саркоидоз, который встречается редко, но может сбивать с толку, что приводит к задержке лечения [5]. Относительно редко при COVID-19 описывали внутригрудную лимфаденопатию, но это не исключает этого диагноза. Такого больного могли отправить и во временный инфекционный госпиталь, что реально подвергло бы его риску заражения вирусом. Тем не менее КТ является весьма показательным методом как в диагностике саркоидоза, так и COVID-19. В США наблюдали 73-летнюю женщину европеоидной расы с тяжелым клиническим течением COVID-19, подтвержденным при ПЦР-исследовании мазка из носоглотки. Компьютерная томография грудной клетки с контрастированием выявила мультифокальные субплевральные

затенения типа «матового стекла» с узловыми уплотнениями с обеих сторон, а также двустороннюю внутригрудную лимфаденопатию – редко встречающийся признак COVID-19 при визуализации. Компьютерная томография грудной клетки за месяц до обращения не показала очаговых уплотнений или лимфаденопатии. Это указывало на то, что полученные данные были связаны с инфицированием пациента коронавирусом-2 тяжелого острого респираторного синдрома. Она получала гидроксихлорохин перорально в течение 5 дней, и симптомы исчезли [6].

### Лабораторная диагностика и патогенез

Некоторые лабораторные данные этих двух заболеваний также имеют сходство. С-реактивный белок входит в группу наиболее информативных маркеров диагностики и оценки активности саркоидоза, значимым признаком является повышение выше 10 мг/л [7]. При COVID-19 на этапе ранней диагностики С-реактивный белок имеет сильную корреляцию с площадью изменений на компьютерной томограмме [8]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) оказался цитокином, который довольно рано определили как одну из причин «цитокинового шторма» при COVID-19 и мишень для его блокирования [9]. Повышение уровня ИЛ-6 при саркоидозе известно не одно десятилетие, а воздействие на него и анти-JAK-терапия при рефрактерном саркоидозе рассматривается как перспективный вариант терапии [10]. Наблюдения специалистов из саркоидной клиники Джона Хопкинса (США) свидетельствовали об эффективности применения тоцилизумаба у больных тяжелым саркоидозом, рефрактерным к гормональной терапии, с поражением глаз или нервной системы. Они отметили, что необходимы официальные клинические испытания терапии, ингибирующей ИЛ-6, для того чтобы точно определить эффективность пути ингибирования ИЛ-6 у пациентов с саркоидозом, у которых есть показания для стероидосберегающей терапии [11]. Раннее применение тоцилизумаба при новой инфекции COVID-19 тяжелого течения было независимым предиктором выживаемости в стационаре через 28 дней – 80,4 против 5,7%;  $p < 0,001$ . Препарат рассматривается как

эффективное средство воздействия на «цитокиновый шторм» [12]. Общим моментом в назначении тоцилизумаба и других антиИЛ-6 препаратов как при саркоидозе, так и COVID-19 является отсутствие этих показаний в инструкции к препарату, то есть out of label. Заметим, что в лечении саркоидоза большинство препаратов используется в таком режиме, за исключением системных глюкокортикостероидов.

Разнонаправленной позицией при этих заболеваниях отчасти является назначение интерферонов и их индукторов. То есть если при COVID-19 на начальных стадиях применяются интерферон- $\alpha 2b$  и индуктор интерферонов умифеновир [13], то регулярно появляются публикации, свидетельствующие о развитии саркоидоза или саркоидоподобных реакций после применения интерферонов [14]. Если при саркоидозе интерфероны участвуют в патогенезе гранулемообразования, то при инфекции MERS-CoV происходит активация провоспалительных цитокинов вместе с подавлением противовирусных, включая интерфероны [15]. Мы наблюдали больного с подтвержденной инфекцией COVID-19 среднетяжелого течения, уровнем поражения КТ-1 и саркоидозом стадии I со стабильным течением, не требовавшим применения стероидов. Он получал интерферон- $\alpha 2b$ , умифеновир, аскорбиновую кислоту, эноксапарин и короткий курс системных стероидов. Вирусная инфекция была излечена, но размер внутригрудных лимфатических узлов удвоился. Клинически это никак не проявилось, и пациент остался под наблюдением на фоне приема  $\alpha$ -токоферола.

### Особенности терапии

Международное сообщество недавно ознакомилось со статьей с интригующим названием «Когда игра меняется: руководство по корректировке лечения саркоидоза во время пандемии коронавирусного заболевания 2019 года». Заметим, что речь идет не о сочетании двух болезней, а о ведении больных саркоидозом в новых условиях. Эксперты пришли к выводу, что поскольку COVID-19 – это инфекция, то при лечении саркоидоза в период пандемии целесообразно ограничить посещение медицинских учреждений и по возможности сни-

зить иммуносупрессивную терапию. Оценка симптомов у пациентов с саркоидозом должна включать разумное использование объективных тестов, таких как функциональные исследования легких и визуализация грудной клетки только при необходимости, чтобы избежать ненужных посещений врача. При саркоидозе стабильного течения они рекомендовали снизить дозу глюкокортикостероидов насколько это возможно, снизить дозу цитостатиков и антиметаболитов, увеличить интервал между приемами, рассмотреть возможность перерыва в лечении, снизить дозы и увеличить интервал между введениями препаратов биологической терапии (антиФНО и т.д.). При саркоидозе прогрессирующего течения продолжить применение минимально необходимой дозы глюкокортикостероидов, продолжать применение цитостатиков и антиметаболитов, если контроль над саркоидозом важнее, чем риск новой инфекции, биологическую терапию (антиФНО и т.д.) они рекомендовали не прекращать [16]. Для России характерно более раннее выявление саркоидоза благодаря массовой флюорографии и диспансеризации, благодаря чему доля больных, требующих иммуносупрессивной терапии, заметно ниже, а применение витамина Е и пентоксифиллина коррекции не требует.

В отношении иммуносупрессивной терапии саркоидоза и развития COVID-19 встретилось два мнения. Известно, что тяжелые формы саркоидоза и ряд иммуноопосредованных воспалительных заболеваний суставов, кишечника и кожи лечат ингибиторами воспалительных цитокинов. Эти цитокины участвуют в патогенезе коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Изучая ответы антител против SARS-CoV-2 у этих больных, было отмечено снижение частоты сероконверсии SARS-CoV-2 у пациентов, получавших ингибиторы цитокинов, по сравнению с пациентами, не получавшими таких ингибиторов, а также в сравнении со контрольными группами здоровых, несмотря на аналогичное социальное окружение. Было высказано предположение, что ингибиторы цитокинов способны, по крайней мере частично, защищать от инфекции SARS-CoV-2 или ее тяжелых прояв-

лений [17]. В отличие от гормональной терапии, биологическая терапия считается меньшим риском в отношении COVID-19. Итальянские ученые отметили, что ни у одного из пациентов, получавших биологическую терапию, не развилась тяжелая инфекция COVID-19. Примечательно, что у одного из них не было симптомов, несмотря на то, что он жил в небольшом кластере с высокой заболеваемостью COVID-19. Этот пациент с тяжелыми нарушениями проходил лечение тоцилизумабом – препаратом, недавно предложенным для лечения COVID-19 во II и III фазах клинических испытаний. Изначально были опасения по поводу повышенного риска тяжелых респираторных осложнений COVID-19 у пациентов, получавших различные виды биологической терапии. Однако исследование показало, что у этих пациентов не развились опасные для жизни осложнения COVID-19 [18].

Применение глюкокортикостероидов при прогрессирующем и (или) полиорганном саркоидозе является единственным методом лечения, одобренным FDA (Управление по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США) и включенным в инструкцию к препарату в России и за рубежом [19]. При новой инфекции COVID-19 системные глюкокортикостероиды применяют при тяжелом течении, развитии десатурации и прогрессировании поражения легких [20]. Работа немецких исследователей показала значимость базисной иммуносупрессивной терапии саркоидоза стероидами как риска развития COVID-19. Они наблюдали 600 больных саркоидозом и ревматологического профиля, которые заболели COVID-19, и отметили, что получавшие в сутки 10 мг преднизолона и больше имели большую вероятность попасть в стационар. Они описали 50-летнего больного, выявленного с синдромом Лефгрена. Пациент получал системные глюкокортикостероиды, и была достигнута полная ремиссия. Через 6 месяцев он заразился вирусной инфекцией COVID-19. Температура держалась 4 дня и прошла, но у него вновь опухли лодыжки, в связи с чем был назначен преднизолон до 30 мг в сутки. Спустя 5 дней у больного были выслушаны хрипы в легких, а на КТ выявлены из-

менения по типу «матового стекла». Изменений, характерных для саркоидоза, не было. Преднизолон был отменен, и назначен гидроксихлорохин. Вскоре результат ПЦР стал отрицательным, больной был выписан [21].

Этот клинический пример трудно оставить без комментария. Пациент получал системные стероиды в связи с синдромом Лефгрена. Хорошо известно, что такой подход обеспечивает быстрый клинический эффект со значительным повышением риска последующих рецидивов, что и произошло спустя 6 месяцев. Авторы не описали стартовую терапию COVID-19, что не позволяет оценить связь обострения с иммуностимуляцией. При этом пациент повторно получал системные глюкокортикостероиды, для которых хорошо известно окно эффективности [20]. Ученые из нескольких стран прокомментировали применение гормонов при COVID-19, напомнив результаты исследования RECOVERY, в котором дексаметазон улучшал прогноз только у тяжелых больных COVID-19 и был бесполезен при легких формах [22].

Много дебатов и исследований посвящено гидроксихлорохину, который применяли практически с начала пандемии в соответствии с международными и отечественными временными клиническими рекомендациями. Во Франции наблюдали больного саркоидозом, который в связи с этим заболеванием длительно получал гидроксихлорохин, и на фоне этого заболел COVID-19 с диффузной интерстициальной пневмонией, потребовавшей госпитализации. Этот пациент был привержен лечению, что подтверждалось терапевтическим мониторингом лекарств. Поскольку к моменту поступления пациента концентрация в плазме была в пределах терапевтического диапазона, неспособность гидроксихлорохина предотвратить COVID-19 не может быть объяснена недостаточной дозировкой или неоптимальным соблюдением режима лечения. Два недавних исследования показали, что гидроксихлорохин не обеспечивает защиты от COVID-19 у пациентов с широким спектром аутоиммунных заболеваний из Нью-Йорка (США), и у пациентов с системной красной волчанкой из Франции. Случай, кото-

рый был представлен, уникален тем, что пациент не получал никаких иммуномодулирующих агентов, кроме гидроксихлорохина [23].

### Взаимное отягощение заболеваний

Сочетание саркоидоза и COVID-19 может существенно отягощать состояние пациента, особенно если имеются обширные поражения легких саркоидозом, предшествовавшие инфекции. В работе, опубликованной в США в начале июня 2020 года и посвященной COVID-19 у больных с фиброзными изменениями легких различного генеза – интерстициальные заболевания и саркоидоз IV стадии – отмечено, что эта инфекция может провоцировать дальнейшие фиброзные изменения. Было рекомендовано включать этих больных в клинические исследования гидроксихлорохина, ремдесивира и тоцилизумаба и стараться избегать системных стероидов. Позднее взгляд на стероиды был пересмотрен. В то же время была подчеркнута перспективность изучения современных антифибротических препаратов после выздоровления от COVID-19. Авторы отметили высокую частоту применения искусственной вентиляции легких в этой группе больных [24].

В США была зафиксирована смерть 78-летней женщины, страдавшей гипертензией, цереброваскулярными нарушениями, сахарным диабетом второго типа и саркоидозом в анамнезе. Рентгенография грудной клетки выявила диффузные двусторонние сливающиеся изменения по типу «матового стекла», а тест мазка на РНК коронавируса 2 (SARS-CoV-2) был положительным. У больной развилась полиорганная недостаточность, и ровно через неделю после поступления в больницу она скончалась. В этом клиническом случае была отмечена скорость, с которой тяжелый ОРДС может проявляться и способствовать дисфункции органов-мишеней у пациентов с COVID-19 [25].

Американские клиницисты опубликовали наблюдение за больной 57 лет с саркоидозом I стадии и кардиосаркоидозом, по поводу которого был установлен водитель ритма; она получала метотрексат, адалимумаб и преднизолон. Пациентка заболела

новой инфекцией COVID-19, которая проявлялась субфебрилитетом, кашлем и миалгией. ПЦР-тест был положительным. В связи с ухудшением состояния она была госпитализирована, но рентгенограмма не выявила серьезных нарушений, кроме признаков застоя в легких. Ей были назначены гидроксихлорохин и цефтриаксон. Доза преднизолона была снижена. На фоне такой терапии состояние больной резко ухудшилось, она была интубирована и переведена на ИВЛ в ОРИТ, где получала вазопрессоры и преднизолон, чтобы предотвратить надпочечниковый криз у пациентки, длительно принимавшей стероиды. Больной была введена доза 400 мг тоцилизумаба, метотрексат и адалимумаб были отменены, а лечение преднизолоном оставлено. Спустя 6 дней больная была экстубирована и выписана домой. Авторы отметили: самое главное – осторожно сократить иммуносупрессивную терапию, чтобы лечить инфекцию и одновременно избежать обострения основного заболевания. Они понимали, что кардиосаркоидоз был не менее опасен для жизни больной, чем COVID-19 [26].

Американские дерматологи наблюдали 72-летнюю белую женщину с астмой, гипертензией, гиперлипидемией, обструктивным апноэ во сне и судорожным расстройством, у которой после завершения лечения ПЦР положительного COVID-19 появились болезненные фиолетовые узелки на передних поверхностях голени, боковых поверхностях бедер, подбородке, шее и между бровями. За 2 недели до этого она была госпитализирована для лечения пневмонии, ассоциированной с COVID-19, вызванной полимеразной цепной реакцией, без кожных симптомов. После выписки ее легочные симптомы и усталость исчезли, и впоследствии результат анализа на коронавирус стал отрицательным. На правой голени и боковых поверхностях бедер были болезненные плотные узелки, а также безболезненные узелки на лбу и подбородке. Биопсия выявила неказеифицирующиеся гранулемы. Было проведено местное лечение мазью с глюкокортикоидными стероидами, и через неделю наступило значительное улучшение. Пациентка была тщательно обследована на сарко-

идоз, но общий анализ крови, уровень ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови, полная метаболическая панель, содержание кальция в сыворотке крови и моче, рентгенограмма грудной клетки саркоидоз не подтвердили. Это была саркоидная реакция. В публикации не описано лечение пациентки. Саркоидоподобные реакции у пациентов с COVID-19 могут быть признаком выздоровления, а не самой острой инфекции, о чем свидетельствует появление кожных симптомов нашей пациентки по мере ослабления ее болезни. Хотя первичный саркоидоз может возникнуть в любом возрасте, он чаще встречается у взрослых молодого и среднего возраста и необычен для пациентки в возрасте 70 лет без анамнеза. Это позволило авторам расценить случай как саркоидоподобную реакцию, а не диагноз первичного саркоидоза [27].

### Заключение

Таким образом, сочетание саркоидоза и COVID-19 является клинической проблемой. С одной стороны, при легких формах саркоидоза, без снижения функции дыхания, не получающих иммуносупрессивной терапии, не выявлено дополнительных рисков в условиях пандемии новой инфекции COVID-19. С другой – на этапе диагностики следует очень внимательно относиться к изменениям на КТ у больных COVID-19 ввиду их схожести с другими состояниями, проявляющимися картиной «матового стекла», как это бывает при саркоидозе. В настоящее время следует свести к минимально возможной иммуносупрессивную терапию саркоидоза, оставляя лишь ту, которая обеспечивает стабильность состояния. Режим самоизоляции и готовность к раннему обращению за медицинской помощью прежде всего должны соблюдать больные саркоидозом с большими поражениями легких.

### Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2020 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Accessed: October 04, 2020).
2. Tana C., Donatiello I., Coppola M. G., Ricci F., Maccarone M. T., Ciarambino T., Cipollone F., Giamberardino M. A. CT Findings in pulmonary and abdominal sarcoidosis. Implications for diagnosis and classification. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (9): E3028. DOI: 10.3390/jcm9093028.

3. Kobak S. Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis. *Lung India*. 2020 Sep-Oct; 37 (5): 425–432. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia.380\_19.
4. Xie C., Ng M. Y., Ding J., Leung S. T., Lo C. S. Y., Wong H. Y. F., Vardhanabhuti V. Discrimination of pulmonary ground-glass opacity changes in COVID-19 and non-COVID-19 patients using CT radiomics analysis. *Eur. J. Radiol. Open*. 2020; 7: 100271. DOI: 10.1016/j.ejro.2020.100271.
5. Momenzadeh M., Shahali H., Farahani A. A. Coronavirus Disease 2019 Suspicion: A Case report regarding a male emergency medical service pilot with newly diagnosed sarcoidosis. *Air Med J*. 2020; 39 (4): 296–297. DOI: 10.1016/j.amj.2020.04.014.
6. Mughal M. S., Rehman R., Osman R., Kan N., Mirza H., Eng M. H. Hilar lymphadenopathy, a novel finding in the setting of coronavirus disease (COVID-19): a case report. *J Med Case Rep*. 2020; 14 (1): 124. Published 2020 Aug 9. DOI: 10.1186/s13255-020-02452-3.
7. Ramos-Casals M., Retamozo S., Sisó-Almirall A., Pérez-Alvarez R., Pallarés L., Brito-Zerón P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Apr; 15 (4): 391–405. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1568240.
8. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020 Jun; 50 (4): 332–334. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.007.
9. Liu B., Li M., Zhou Z., Guan X., Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun*. 2020; 111: 102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
10. El Jammal T., Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M., Valeyre D., Sève P. Refractory Sarcoidosis: A Review. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2020; 16: 323–345. DOI: 10.2147/TCRM.S192922.
11. Sharp M., Donnelly S. C., Moller D. R. Tocilizumab in sarcoidosis patients failing steroid sparing therapies and anti-TNF agents. *J. Respir. Med. X*. 2019; 1. pii: 100004. DOI: 10.1016/j.yrmex.2019.100004.
12. Morrison A. R., Johnson J. M., Griebel K. M., Jones M. C., Stine J. J., Hencken L. N., To L., Bianchini M. L., Vahia A. T., Swiderek J., Ramesh M. S., Peters M. A., Smith Z. R. Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab. *J Autoimmun*. 2020; 102512. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102512.
13. Zhou Q., Chen Y., Shannon C. P., Wei X. S., Xiang X., Wang X., Wang Z. H., Tebbutt S. J., Kollmann T. R., Fish E. N. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020 May 15; 11: 1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061.
14. García Ródenas M. D. M., Gayá García-Manoso I., García Sevilla R. Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment. *Med Clin (Barc)*. 2019 S; 153 (5): e21–e22. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.021.
15. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020; 39 (7): 2085–2094. DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5.
16. Sweiss N. J., Korsten P., Syed H. J. et al. When the Game Changes: Guidance to adjust sarcoidosis management during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest*. 2020; 158 (3): 892–895. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033.
17. Simon D., Tascilar K., Krönke G. et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat. Commun*. 2020; 11: 3774. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17703-6>
18. Conticini E., Bargagli E., Bardelli M, et al. *Ann Rheum Dis Epub ahead of print: [please include Day Month Year]*. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217681.
19. Baughman R. P., Lower E. E. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 49 (1): 79–92. DOI: 10.1007/s12016-015-8492-9.
20. Płusa T. Możliwości kontrolowania zakażenia nowym wirusem Corona – 2019-nCoV [Options for controlling new Corona virus infection – 2019-nCoV]. *Pol. Merk. Lekarski*. 2020; 48 (284): 112–119.
21. Györfi A. H., Kopp M., May M. et al. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Ann Rheum Dis*. 2020; [annrheumdis-2020-218258](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218258). DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218258.
22. Gianfrancesco M., Hyrich K. L., Yazdany J., Machado P. M., Robinson P. C. Response to: 'Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis' by Györfi et al. [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Ann Rheum Dis*. 2020; [annrheumdis-2020-218328](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218328). DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218328.
23. Bénédiz F., Le Bot A., Jouneau S. et al. COVID-19 in Patient with sarcoidosis receiving long-term hydroxychloroquine treatment, France, 2020. *Emerg. Infect. Dis*. 2020; 26 (10): 10.3201/eid2610.201816. DOI: 10.3201/eid2610.201816
24. Southern B. D. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19. *Cleve. Clin. J. Med*. 2020; 10.3949/ccjm.87a.ccc026. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc026.
25. Ng M. K., Ngo J., Patel A., Patel D., Ng K. K. A Case report of rapidly lethal acute respiratory distress syndrome secondary to coronavirus disease 2019 Viral Pneumonia. *Cureus*. 2020; 12 (5): e8228. DOI: 10.7759/cureus.8228.
26. Padala S. A., Medepalli V. M., Mohammed A., Vakiti A., Elam R., Gupta S. J. Management of immunosuppression during severe covid-19 infection in a patient with pulmonary and cardiac sarcoidosis. *J Clin Rheumatol*. 2020; 26 (6): 229–232. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001557.
27. Behbahani S., Baltz J. O., Droms R. et al. Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia. *JAAD Case Rep*. 2020; 6 (9): 915–917. DOI: 10.1016/j.jidcr.2020.07.026.

**Для цитирования:** Визель А. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р. Саркоидоз в период пандемии новой инфекции COVID 19. Медицинский алфавит. 2020; (19): 65–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-65-69>.

**For citation:** Vigel A. A., Vigel I. Yu., Shakirova G. R. Sarcoidosis during COVID 19 new pandemic infection. *Medical alphabet*. 2020; (19): 65–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-65-69>.



**IV Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову  
«Фундаментальная и клиническая электрофизиология.  
Актуальные вопросы аритмологии»  
7-8 апреля 2021г., г.Казань  
К 155- летию А.Ф. Самойлова**

**[www.samoilov-kzn.ru](http://www.samoilov-kzn.ru)**

# Роль дефицита микроэлементов в развитии поражения сердца при болезни Грейвса

**Л. В. Квиткова**, д.м.н., проф., кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии<sup>1</sup>

**Д. С. Виниченко**, врач-эндокринолог<sup>2</sup>

**С. А. Смакотина**, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

<sup>2</sup>ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница имени С. В. Беляева», г. Кемерово

## Role of micronutrient deficiency in development of heart disease in Graves' disease

L. V. Kvítikova, D. S. Vinichenko, S. A. Smakotina

Kemerovo State Medical University, Kuzbass Clinical Hospital n.a. S. V. Belyaev; Kemerovo, Russia

### Резюме

**Цель.** Оценить вклад нарушения обеспечения организма цинком, селеном и медью в развитии сердечно-сосудистых осложнений при болезни Грейвса. **Методы.** В исследование включено 113 женщин 25–60 лет с диагнозом «болезнь Грейвса» (БГ): 54,0% (n = 61) со средней степенью тяжести тиреотоксикоза, 46,0% (n = 52) – с тяжелой. Длительность заболевания – 1–5 лет. В контрольную группу вошли 37 женщин 25–60 лет без патологии щитовидной железы и сердечно-сосудистых заболеваний. У всех пациентов оценены: в крови – уровень тиреотропного гормона, свободного тироксина, концентрация антител к рецептору тиреотропного гормона; в волосах – концентрация цинка, селена, меди; результаты ультразвукового исследования щитовидной железы, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии. **Результаты.** При фибрилляции предсердий (ФП) был выявлен дефицит селена в 70,9% случаев (n = 22), цинка – в 77,4% (n = 24), меди – в 67,7% (n = 21) случаев, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) – дефицит селена выявлен в 76,9% (n = 40), цинка – в 82,7% (n = 43), меди – в 76,9% (n = 40) случаев. В группе контроля дефицит селена выявлен в 15,5% (n = 6) (p = 0,01), дефицит цинка – в 27,0% (n = 10) (p = 0,01), дефицит меди – в 10,8% (n = 4) (p = 0,01) случаев. С помощью логистической регрессии составлены диагностическая модель и таблица факторов риска ХСН в баллах, учитывающая уровни селена, цинка, меди в волосах. Таблицу целесообразно использовать у всех больных с БГ для определения степени риска ХСН. При среднем и высоком риске развития ХСН в схему лечения БГ рекомендовано включать препараты селена, цинка, меди. **Заключение.** Полученные результаты показывают, что дефицит указанных микроэлементов повышает вероятность тяжелого течения БГ, развития сердечно-сосудистых осложнений, нуждается в диагностике и коррекции.

**Ключевые слова:** болезнь Грейвса, поражение сердца, дефицит микроэлементов.

### Summary

**Purpose.** To assess the contribution of impaired supply of the body with zinc, selenium and copper to the development of cardiovascular complications in patients with Graves' disease (HD). **Methods.** The study included 113 women aged 25–60 years with a diagnosis of HD: 54.0% (n = 61) with moderate thyrotoxicosis, 46.0% (n = 52) with severe. The duration of the disease is 1–5 years. The control group consisted of 37 women 25–60 years old without thyroid pathology and cardiovascular complications (CVC). All patients were assessed: in the blood – the level of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, the concentration of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor; in the hair – the concentration of zinc, selenium, copper; results of ultrasound examination of the thyroid gland, echocardiography, 24-hour monitoring of electrocardiography. **Results.** Selenium deficiency was found in AF in 70.9% of cases (n = 22), zinc in 77.4% (n = 24), copper in 67.7% (n = 21) of cases, in CHF, selenium deficiency in 76.9% (n = 40), zinc – 82.7% (n = 43), copper – 76.9% (n = 40). In the control group, selenium deficiency was detected in 15.5% (n = 6) (p = 0.01), zinc deficiency – in 27.0% (n = 10) (p = .01), copper deficiency – in 10.8% (n = 4) (p = 0.01) cases. Using logistic regression, a diagnostic model and a table of CHF risk factors in points were compiled, taking into account the levels of selenium, zinc, copper in the hair. It is advisable to use the table in all patients with HD to determine the degree of risk of CHF; with an average and high risk of developing CHF, it is recommended to include preparations of selenium, zinc, copper in the treatment regimen for HD. **Conclusion.** The results obtained show that the deficiency of these microelements increases the likelihood of a severe course of HD, the development of CVO, and requires diagnosis and correction.

**Key words:** graves' disease, heart damage, micronutrient deficiency.

Патология сердца при тиреотоксикозе нередко является ведущей в клинике заболевания и часто приводит к утрате трудоспособности. Так, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) осложняет течение болезни Грейвса (БГ) в 12–68% случаев [1], фибрилляция предсердий (ФП) – в 5–22% случаев [2]. Необратимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) возникают при длительном течении тиреотоксикоза, поздней диагностике, несвоевременно назначенной адекватной тиреостатической терапии [3]. В последние годы появились сведения о роли дисбаланса в организме макро- и микроэлементов в этиологии БГ: цинка, селена, меди, магния, железа и других [4, 5]. Данные микроэлементы необходимы для функционирования всех систем организ-

ма [6]. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о роли нарушенного микроэлементного состава организма в развитии ФП, ХСН, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) у больных с нормальной функцией щитовидной железы (ЩЖ) [7]. Однако вопрос о содержании селена, цинка, меди в организме больных БГ с тиреотоксической кардиомиопатией остается открытым. Не установлен характер связи между уровнем микроэлементов и состоянием ССС при тиреотоксикозе. Решению этих вопросов посвящено настоящее исследование.

**Цель исследования:** оценить вклад нарушения обеспечения организма цинком, селеном и медью в развитии сердечно-сосудистых осложнений при БГ.

## Материалы и методы

Исследование было контролируемым рандомизированным одномоментным. Обследованы 113 женщин с диагнозом БГ, которые поступили на оперативное лечение в отделение эндокринной хирургии Кемеровской областной клинической больницы имени С. В. Беляева (г. Кемерово).

Критериями включения в исследование были женский пол; возраст старше 25, но младше 60 лет; наличие БГ с тиреотоксикозом тяжелой и средней степени тяжести (согласно критериям РАЭ), концентрация свободного Т4  $\leq 22,0$  пмоль/л; уровень АТ к рТТГ  $> 1,0$  МЕ/л; объем ЩЖ, по данным УЗИ,  $\geq 18$  см<sup>3</sup>; рецидивирующее течение тиреотоксикоза (два и более рецидива на фоне стандартной тиреостатической терапии тиамазолом). Критериями исключения были мужской пол; пожилой и старческий возраст (60 лет и старше); впервые выявленная БГ; уровень свободного Т4  $\geq 22,0$  пмоль/л; уровень АТ к рТТГ  $\leq 1,0$  МЕ/л; объем ЩЖ, по данным УЗИ,  $< 18$  см<sup>3</sup>, наличие сердечно-сосудистой патологии, развившейся в период, предшествующий дебюту БГ: ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости, ХСН, а также проведение химической окраски волос в последние 2 месяца, курение.

Диагноз БГ установлен и подтвержден в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2014 года [8]. Диагноз ХСН установлен и подтвержден в соответствии с национальными рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества [9].

В качестве контроля обследованы 37 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний и патологии ЩЖ. Пациенток разделили на группы в соответствии с тяжестью БГ: 1-я группа – 61 пациентка со средней степенью тяжести БГ; 2-я группа – 52 пациентки с тяжелым течением БГ. Для оценки возможного влияния возраста на исследуемые параметры в каждой группе были выделены две подгруппы: молодой возраст – 25–44 года ( $n = 55$ ), средний возраст – 45–60 лет ( $n = 58$ ) (классификация ВОЗ, 2012) [10].

У всех пациентов были собраны жалобы, данные анамнеза, показатели физикального обследования. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 (Т4<sub>св.</sub>), антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ); уровни цинка, меди, селена в волосах определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Информативность исследования волос по сравнению с использованием других биосубстратов (кровь, моча) определяется следующими положениями: уровень химических элементов в волосах не подвергается суточным колебаниям, связанным с текущим поступлением макро- и микроэлементов с пищей, как это наблюдается в крови и моче; содержание химических элементов в волосах отражает их ретроспективное потребление, соизмеримое со скоростью роста и длиной волос, что позволяет дать характеристику общего элементного статуса организма, формирующегося в течение значительного временного промежутка (месяцы, годы); макро- и микроэлементы концентрируются в волосах, что обеспечивает большую надежность исследования

их следовых количеств в организме; содержание макро- и микроэлементов в волосах не изменяется при длительном хранении; между концентрацией макро- и микроэлементов в волосах и содержанием в плазме крови существует прямая взаимосвязь. Всем пациенткам выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ на аппарате Mindray DC-3. Записана электрокардиограмма в покое в 12 отведениях на аппарате Schiller Cardiovit AT-1. Показатели эхокардиографии (Эхо-КГ) взяты из амбулаторных карт пациентов. Для диагностики функционального состояния, определения функционального класса (ФК) у больных ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы. Масса миокарда вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастерального доступа. Оценка массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводилась согласно рекомендациям ASE-2005 [11].  $ММЛЖ = 0,8 \times M0 + 0,6$ , (1) где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка;  $M0 = 1,04 \{ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ\}^3 - \{КДРЛЖ\}^3$ , где 1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка (диаметр ЛЖ).

Полученные данные проанализированы с использованием программы Statistica 6.1.

## Результаты исследования

На момент поступления в клинику на оперативное лечение все обследованные пациенты находились в состоянии субклинического тиреотоксикоза, достигнутого стандартной тиреостатической терапией тиамазолом (табл. 1). Отличий в значениях ТТГ и Т4<sub>св.</sub> у пациентов разного возраста и тяжести тиреотоксикоза не установлено. Тогда как в момент постановки диагноза БГ у молодых пациентов обеих групп показатели ТТГ были ниже, а Т4<sub>св.</sub> – выше, чем у пациентов среднего возраста. Объем ЩЖ у лиц молодого возраста при разной тяжести БГ был также выше, чем у лиц среднего возраста, вероятно, из-за более высокого титра АТ к рТТГ.

Данные копий сведений из амбулаторных карт, историй болезни свидетельствовали, что до дебюта БГ 15,3% ( $n = 8$ ) обследованных пациенток с тяжелым тиреотоксикозом имели ГБ II стадии, из них: I степени – 3,8% ( $n = 2$ ), II степени – 11,5% ( $n = 6$ ). У пациентов со средней степенью тиреотоксикоза БГ ГБ в анамнезе не было (табл. 2). Во время декомпенсации БГ АГ симптоматическая тиреотоксического генеза выявлена у 34,6% ( $n = 18$ ) пациентов тяжелой степени тиреотоксикоза: АГ I степени – у 15,3% ( $n = 8$ ), АГ II степени – у 19,3% ( $n = 10$ ). Среди больных со средней степенью тиреотоксикоза симптоматическая АГ диагностирована у 18,0% ( $n = 11$ ): АГ I степени – у 9,8% ( $n = 6$ ), АГ II степени – у 8,2% ( $n = 5$ ). По поводу АГ проводилась стандартная антигипертензивная терапия: в структуре препаратов  $\beta$ -АБ – 50%. Присоединение тиреотоксикоза повлекло увеличение степени ГБ у 11,5% ( $n = 6$ ) пациентов с тяжелой степенью тиреотоксикоза и интенсификации антигипертензивной терапии. При достижении эутиреоза градация АГ по степеням не отличалась от таковой до развития тиреотоксикоза.

Таблица 1

Характеристика функциональных показателей, размеров щитовидной железы, уровня антител к рецептору ТТГ у больных с болезнью Грейвса в зависимости от степени тяжести в различных возрастных периодах и контрольной группе

| Показатели                                      | Контрольная группа (n = 37) | 1-я группа<br>Средняя степень БГ (n = 61) |                                      | 2-я группа<br>Тяжелая степень БГ (n = 52) |                                      |
|---|-----------------------------|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
|   |                             | Молодой возраст – 25–44 года (n = 30)     | Средний возраст – 45–60 лет (n = 31) | Молодой возраст – 25–44 года (n = 25)     | Средний возраст – 45–60 лет (n = 27) |
| <b>На момент исследования</b>                   |                             |   |                                      |   |                                      |
| ТТГ, мЕд/л                                      | 1,68 (1,20; 1,0)            | 0,06 <sup>a</sup> (0,03; 0,10)            | 0,08 <sup>a</sup> (0,05; 0,15)       | 0,05 <sup>a</sup> (0,03; 0,14)            | 0,08 <sup>a</sup> (0,05; 0,10)       |
| T <sub>4</sub> <sub>св.</sub> , пмоль/л         | 18,0 (16,3; 20,0)           | 19,0 (16,0; 21,0)                         | 19,0 (16,0; 20,0)                    | 18,0 (16,5; 19,0)                         | 19,0 (17,5; 20,0)                    |
| АТ к рТТГ, МЕ/л                                 | 0,0 (0,0; 0,08)             | 11,0 <sup>a</sup> (9,0; 14,5)             | 9,0 <sup>ab</sup> (6,0; 11,0)        | 22,0 <sup>abc</sup> (17,0; 25,5)          | 11,0 <sup>abd</sup> (8,0; 19,0)      |
| Объем ЩЖ, (V <sub>сум.</sub> ), см <sup>3</sup> | 12,0 (11,0; 16,0)           | 32,0 <sup>a</sup> (25,0; 37,7)            | 29,0 <sup>ab</sup> (23,0; 31,2)      | 36,0 <sup>ac</sup> (29,5; 42,0)           | 28,0 <sup>abd</sup> (22,0; 38,5)     |
| <b>В момент постановки диагноза</b>             |                             |   |                                      |   |                                      |
| ТТГ, мЕд/л                                      | –                           | 0,005 <sup>ae</sup> (0,003; 0,010)        | 0,010 <sup>abf</sup> (0,009; 0,020)  | 0,0014 <sup>ace</sup> (0,0007; 0,0030)    | 0,003 <sup>abdf</sup> (0,001; 0,005) |
| T <sub>4</sub> <sub>св.</sub> , пмоль/л         | –                           | 36,5 <sup>ae</sup> (32,0; 42,0)           | 31,0 <sup>abf</sup> (29,0; 32,0)     | 40,0 <sup>ace</sup> (32,0; 46,0)          | 37,0 <sup>abdf</sup> (32,0; 44,0)    |
| АТ к рТТГ, МЕ/л                                 | –                           | 13,0 <sup>ae</sup> (11,0; 16,0)           | 11,0 <sup>abf</sup> (7,0; 13,0)      | 23,0 <sup>ace</sup> (18,0; 26,5)          | 16,0 <sup>abdf</sup> (12,0; 22,0)    |
| Объем ЩЖ, (V <sub>сум.</sub> ), см <sup>3</sup> | –                           | 30,0 <sup>a</sup> (24,0; 37,0)            | 27,5 <sup>ab</sup> (22,5; 30,0)      | 35,0 <sup>ac</sup> (29,5; 41,0)           | 27 <sup>abd</sup> (22,0; 37,0)       |

Примечание: U – значимый критерий Манна-Уитни; <sup>a</sup> – p < 0,05 с группой контроля, <sup>b</sup> – p < 0,05 между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы, <sup>c</sup> – p < 0,05 между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения БГ, <sup>d</sup> – p < 0,05 между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения БГ.

В ходе исследования установлено, что все больные с тяжелой степенью БГ при декомпенсации тиреотоксикоза имели ХСН: ХСН I функционального класса (ФК) (классификация NYHA, 1964 [9]) зарегистрирована у 17,3% (n = 9) обследованных, ХСН II ФК – у 75,0% (n = 39), ХСН III ФК – у 7,7% (n = 4) (p<sub>1-2</sub> = 0,02, p<sub>1-3</sub> = 0,59, p<sub>2-3</sub> = 0,03). Проводимая тиреостатическая и кардиопротективная терапия способствовала снижению ФК ХСН. Так, в момент госпитализации в хирургический стационар ХСН I ФК зарегистрирована у 13,5% (n = 7) пациентов, ХСН II ФК – у 55,8% (n = 29) (p = 0,01), ХСН III и IV ФК выявлено не было.

Результаты копирования сведений из историй болезни и амбулаторных карт указывали на отсутствие нарушений ритма и сократительной функции сердца до дебюта БГ у об-

следованных пациентов. В период декомпенсации тяжелого тиреотоксикоза у 59,6% (n = 31) пациентов регистрировалась ФП: у 19,2% (n = 10) – персистирующей формы, у 40,4% (n = 21) – пароксизмальной (p = 0,01). У остальных пациентов – 40,4% (n = 21) – сохранялся синусовый ритм. При декомпенсации БГ ФП имели все больные с ХСН среднего возраста – 100,0% (n = 27) и 16,0% (n = 4) молодого возраста с ХСН. На фоне лечения тиреостатиками пароксизмальная и персистирующая формы ФП были купированы у всех пациентов, что подтверждало ее тиреогенный характер.

Согласно полученным данным, у пациентов со средней степенью тиреотоксикоза все показатели Эхо-КГ как при декомпенсации тиреотоксикоза, так и после терапии тиреостатиками не отличались от группы контроля (p < 0,05) (табл. 3). Тогда как при тяжелом тиреотоксикозе уве-

Таблица 2

Структура патологии сердечно-сосудистой системы у больных с тяжелой и средней степенью тяжести болезни Грейвса

| Показатели                       | 1-я группа<br>Средняя степень тяжести БГ (n = 61) |                  |                      | 2-я группа<br>Тяжелая степень БГ (n = 52) |                  |                      |
|----------------------------------|---|------------------|----------------------|---|------------------|----------------------|
|                                  | В анамнезе  | Декомпенсация БГ | Клинический зутиреоз | В анамнезе                                | Декомпенсация БГ | Клинический зутиреоз |
| Стенокардия напряжения (I-IV ФК) | –   | –                | –                    | –   | –                | –                    |
| Постоянная форма ФП              | –   | –                | –                    | –   | –                | –                    |
| Персистирующая форма ФП          | –   | –                | –                    | –   | 19,2% (n = 10)   | –                    |
| Пароксизмальная форма ФП         | –   | –                | –                    | –   | 40,4% (n = 21)   | –                    |
| ХСН I-IV ФК                      | –   | –                | –                    | –   | 100,0% (n = 52)  | 69,3% (n = 36)       |
| ХСН I ФК                         | –   | –                | –                    | –   | 17,3% (n = 9)    | 13,5% (n = 7)        |
| ХСН II ФК                        | –   | –                | –                    | –   | 75,0% (n = 39)   | 55,8% (n = 29)       |
| ХСН III ФК                       | –   | –                | –                    | –   | 7,7% (n = 4)     | –                    |
| ХСН IV ФК                        | –   | –                | –                    | –   | –                | –                    |
| ГБ                               | –   | –                | –                    | 15,3% (n = 8)                             | 15,3% (n = 8)    | 15,3% (n = 8)        |
| Симптоматическая АГ              | –   | 18,0% (n = 11)   | –                    | –   | 34,6% (n = 18)   | –                    |
| ФП + ХСН                         | –   | –                | –                    | –   | 59,6% (n = 31)   | –                    |

Примечание: U – значимый критерий Манна-Уитни; <sup>a</sup> – p < 0,05 с группой контроля, <sup>b</sup> – p < 0,05 между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы, <sup>c</sup> – p < 0,05 между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения БГ, <sup>d</sup> – p < 0,05 между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения БГ, <sup>e</sup> – p < 0,05 у пациентов 25–44 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ, <sup>f</sup> – p < 0,05 у пациентов 45–60 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ.

| Показатели  | Группа контроля<br>(n = 37)    | 1-я группа<br>Средняя степень БГ (n = 61)                  |   | 2-я группа<br>Тяжелая степень БГ (n = 52)                  |   | Тяжелая степень БГ (ХСН + ФП)<br>(n = 31)      |   | Тяжелая степень<br>БГ с ХСН, без ФП<br>(n = 21) |
|---|--------------------------------|--|---|--|---|--|---|---|
|   |                                | Молодой<br>возраст – 25–<br>44 года (n = 30)<br>1-я группа | Средний<br>возраст – 45–<br>60 лет (n = 31)<br>2-я группа | Молодой<br>возраст – 25–<br>44 года (n = 25)<br>3-я группа | Средний<br>возраст – 45–<br>60 лет (n = 27)<br>4-я группа | Молодой<br>возраст – 25–<br>44 года (n = 4)    | Средний<br>возраст – 45–<br>60 лет (n = 27)   | Молодой<br>возраст – 25–<br>44 года (n = 21)    |
| <b>При декомпенсации БГ</b>   |                                |  |   |  |   |  |   |   |
| ЛП (см)   | 3,6 (2,4; 3,3)                 | 3,6 <sup>a</sup> (2,8; 3,4)                                | 3,50 <sup>a</sup> (3,30; 3,75)                            | 4,2 <sup>abce</sup> (3,8; 4,4)                             | 4,4 <sup>abdf</sup> (3,9; 4,7)                            | 4,2 (3,8; 4,4)                                 | 4,4 (3,9; 4,7)                                | 4,2 (3,8; 4,4)                                  |
| КСР ЛЖ, см  | 3,0 (2,9; 3,1)                 | 3,0 (2,9; 3,2)   | 3,2 (2,9; 3,3)  | 3,4 (3,0; 3,8)   | 3,4 (3,4; 3,8)  | 3,4 (3,0; 3,8)                                 | 3,4 (3,4; 3,8)                                | 3,4 (3,0; 3,8)                                  |
| КДР ЛЖ, см  | 4,9 (4,5; 5,0)                 | 4,85 (4,70; 5,00)  | 4,9 (4,5; 5,2)  | 5,4 <sup>abc</sup> (4,7; 5,4)                              | 5,5 <sup>abd</sup> (5,3; 5,5)                             | 5,4 (4,7; 5,4)                                 | 5,5 (5,3; 5,5)                                | 5,4 (4,7; 5,4)                                  |
| КСО ЛЖ, мл  | 45,0 (32,2; 40,9)              | 46,6 (32,2; 40,9)  | 45,90 (32,20; 43,17)                                      | 46,1 (45,0; 48,0)  | 48,6 (46,4; 49,0)   | 46,1 (45,0; 48,0)                              | 48,6 (46,4; 49,0)                             | 46,1 (45,0; 48,0)                               |
| КДО ЛЖ, мл  | 117,0 (96,0; 105,0)            | 115,0 (99,0; 108,0)  | 110,0 (92,0; 105,0)                                       | 141,0 <sup>abc</sup> (110,0; 150,0)                        | 153,0 <sup>abd</sup> (129,0; 161,0)                       | 141,0 (110,0; 150,0)                           | 153,0 (129,0; 161,0)                          | 141,0* (110,0; 150,0)                           |
| ТЗСАЖ, см   | 0,8 (0,7; 0,9)                 | 0,85 (0,80; 0,90)  | 0,8 (0,8; 1,0)  | 1,0 <sup>ac</sup> (0,8; 1,0)                               | 1,0 <sup>ad</sup> (1,0; 1,1)                              | 1,0 (0,8; 1,0)                                 | 1,0 (1,0; 1,1)                                | 1,0* (0,8; 1,0)                                 |
| ФВ, %   | 69,0 (65,0; 72,0)              | 68,0 (65,0; 69,0)  | 69,0 (64,0; 67,0)   | 66,0 (59,0; 66,0)  | 66,0 (53,0; 67,0)   | 65,0 (64,0; 67,0)                              | 66,0 (53,0; 67,0)                             | 62,0 (53,0; 64,0)                               |
| ММ ЛЖ   | 130,0 (120,0; 140,0)           | 139,0 (132,0; 157,0)                                       | 141,0 (114,0; 169,0)                                      | 206,0 <sup>abc</sup> (122,0; 220,0)                        | 226,0 <sup>abd</sup> (187,0; 241,0)                       | 206,0 (122,0; 220,0)                           | 226,0 (187,0; 241,0)                          | 206,0 (122,0; 220,0)                            |
| ПЖ, см  | 2,0 (1,9; 2,4)                 | 2,1 (1,9; 2,3)   | 2,0 (2,0; 2,5)  | 1,9 (1,6; 2,8)   | 2,2 (1,9; 2,7)  | 2,2 (2,2; 2,5)                                 | 2,2 (1,9; 2,7)                                | 1,9 (1,6; 2,8)                                  |
| МЖП, см   | 0,8 (0,7; 0,9)                 | 0,85 (0,80; 0,90)  | 0,9 (0,8; 1,0)  | 1,0 <sup>a</sup> (0,8; 1,1)                                | 1,1 <sup>ad</sup> (0,9; 1,1)                              | 1,0 (0,8; 1,1)                                 | 1,1 (0,9; 1,1)                                | 1,0 (0,8; 1,1)                                  |
| УО  | 72,0 (69,0; 78,0)              | 73,0 (70,0; 77,0)  | 71,8 (60,0; 86,0)   | 83,2 (67,0; 118,0)   | 84,0 (68,0; 85,0)   | 83,0 (67,0; 83,0)                              | 84,0 (68,0; 85,0)                             | 83,0 (67,0; 83,0)                               |
| ПП  | 3,5 (3,9; 4,0)* 3,2 (3,2; 3,3) | 3,9 (3,9; 4,0)* 3,2 (3,2; 3,3)                             | 3,9 (3,9; 4,0)* 3,2 (3,2; 3,3)                            | 4,2 <sup>abce</sup> (4,6; 5,0)* 3,6 (3,5; 4,1)             | 4,5 <sup>abdf</sup> (4,7; 5,4)* 4,0 (3,3; 4,9)            | 4,2 <sup>abce</sup> (4,6; 5,0)* 3,6 (3,5; 4,1) | 4,5 <sup>abd</sup> (4,7; 5,4)* 4,0 (3,3; 4,9) | 4,2 <sup>abce</sup> (4,6; 5,0)* 3,6 (3,5; 4,1)  |
| <b>На момент исследования (при поступлении на оперативное лечение БГ)</b> |                                |  |   |  |   |  |   |   |
| ЛП, см  | 3,6 (2,4; 3,3)                 | 3,6 (2,8; 3,4)   | 3,50 (3,30; 3,75)   | 3,8 <sup>be</sup> (3,7; 3,8)                               | 4,4 <sup>abf</sup> (3,9; 4,7)                             | 3,8 (3,7; 3,8)                                 | 4,4 (3,9; 4,7)                                | 3,8 (3,7; 3,8)                                  |
| КСР ЛЖ, см  | 3,0 (2,9; 3,1)                 | 3,0 (2,9; 3,2)   | 3,2 (2,9; 3,3)  | 3,4 (3,0; 3,8)   | 3,4 (3,4; 3,8)  | 3,4 (3,0; 3,8)                                 | 3,4 (3,4; 3,8)                                | 3,4 (3,0; 3,8)                                  |
| КДР ЛЖ, см  | 4,9 (4,5; 5,0)                 | 4,85 (4,70; 5,00)  | 4,9 (4,5; 5,2)  | 5,3 <sup>ac</sup> (4,7; 5,4)                               | 5,5 <sup>ad</sup> (5,3; 5,5)                              | 5,3 (4,7; 5,4)                                 | 5,5 (5,3; 5,5)                                | 5,3 (4,7; 5,4)                                  |
| КСО ЛЖ, мл  | 45,0 (32,2; 40,9)              | 46,6 (32,2; 40,9)  | 45,90 (32,20; 43,17)                                      | 46,1 (45,0; 48,0)  | 48,6 (46,4; 49,0)   | 46,1 (45,0; 48,0)                              | 48,6 (46,4; 49,0)                             | 46,1 (45,0; 48,0)                               |
| КДО ЛЖ, мл  | 117,0 (96,0; 105,0)            | 115,0 (99,0; 108,0)  | 110,0 (92,0; 105,0)                                       | 120,0 <sup>abce</sup> (110,0; 130,0)                       | 145,0 <sup>abd</sup> (129,0; 161,0)                       | 120,0 (110,0; 150,0)                           | 145,0 (129,0; 161,0)                          | 120,0 (110,0; 140,0)                            |
| ТЗСАЖ, см   | 0,8 (0,7; 0,9)                 | 0,85 (0,80; 0,90)  | 0,8 (0,8; 1,0)  | 1,0 (0,8; 1,0)   | 1,0 (1,0; 1,1)  | 1,0 (0,8; 1,0)                                 | 1,0 (1,0; 1,1)                                | 1,0 (0,8; 1,0)                                  |
| ФВ, %   | 69,0 (65,0; 72,0)              | 68,0 (65,0; 69,0)  | 69,0 (64,0; 67,0)   | 66,0 (59,0; 66,0)  | 66,0 (53,0; 67,0)   | 65,0 (64,0; 67,0)                              | 66,0 (53,0; 67,0)                             | 62,0 (53,0; 64,0)                               |
| ММ ЛЖ   | 130,0 (120,0; 140,0)           | 139,0 (132,0; 157,0)                                       | 141,0 (114,0; 169,0)                                      | 180,0 <sup>abce</sup> (122,0; 220,0)                       | 226,0 <sup>abd</sup> (187,0; 241,0)                       | 180,0 <sup>abce</sup> (122,0; 220,0)           | 226,0 (187,0; 241,0)                          | 180,0 <sup>abce</sup> (122,0; 220,0)            |
| ПЖ, см  | 2,0 (1,9; 2,4)                 | 2,1 (1,9; 2,3)   | 2,0 (2,0; 2,5)  | 1,9 (1,6; 2,8)   | 2,2 (1,9; 2,7)  | 2,2 (2,2; 2,5)                                 | 2,2 (1,9; 2,7)                                | 1,9 (1,6; 2,8)                                  |
| МЖП, см   | 0,8 (0,7; 0,9)                 | 0,85 (0,80; 0,90)  | 0,9 (0,8; 1,0)  | 1,0 <sup>a</sup> (0,8; 1,1)                                | 1,1 <sup>a</sup> (0,9; 1,1)                               | 1,0 (0,8; 1,1)                                 | 1,1 (0,9; 1,1)                                | 1,0 (0,8; 1,1)                                  |
| УО  | 72,0 (69,0; 78,0)              | 73,0 (70,0; 77,0)  | 71,8 (60,0; 86,0)   | 83,2 (67,0; 118,0)   | 84,0 (68,0; 85,0)   | 83,0 (67,0; 83,0)                              | 84,0 (68,0; 85,0)                             | 83,0 (67,0; 83,0)                               |
| ПП  | 3,5 (3,9; 4,0)* 3,2 (3,2; 3,3) | 3,9 (3,9; 4,0)* 3,2 (3,2; 3,3)                             | 3,9 (3,9; 4,0)* 3,2 (3,2; 3,3)                            | 4,0 <sup>abce</sup> (4,6; 4,8)* 3,6 (3,5; 4,1)             | 4,5 <sup>abd</sup> (4,7; 4,8)* 4,0 (3,3; 4,6)             | 4,0 (4,6; 5,0)* 3,6 (3,5; 4,1)                 | 4,5 <sup>abd</sup> (4,7; 4,8)* 4,0 (3,3; 4,6) | 4,0 (4,6; 5,0)* 3,6 (3,5; 4,1)                  |

Примечание: U – значимый критерий Манна-Уитни; <sup>a</sup> – p < 0,05 с группой контроля, <sup>b</sup> – p < 0,05 между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы, <sup>c</sup> – p < 0,05 между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения БГ, <sup>d</sup> – p < 0,05 между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения БГ, <sup>e</sup> – p < 0,05 у пациентов 25–44 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ, <sup>f</sup> – p < 0,05 у пациентов 45–60 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ.

личение размеров ЛП зарегистрировано у лиц молодого возраста – в 72,0% случаев (n = 18) (p < 0,05), а среднего возраста – в 100,0% случаев (n = 27) (p < 0,05). Более того, у значительной части пациентов с тяжелым тиреотоксикозом также отмечалась дилатация полости и левого желудочка, об этом свидетельствовало увеличение КДР ЛЖ и КДО ЛЖ: у лиц молодого возраста в 16,0% (n = 4) (p < 0,05) случаев. У лиц среднего возраста увеличение КДР ЛЖ и КДО ЛЖ регистрировалось в 92,5% (n = 25), и 100,0% (n = 27) (p < 0,05) случаев. Размеры ПП у больных с тяжелым тиреотоксикозом также превышали результаты контроля и результаты пациентов со средней степенью: в молодом возрасте – у 16,0% (n = 4), в среднем возрасте – в 74,0% (n = 20) (p < 0,05) случаев. При анализе показателей КСО ЛЖ, КСР ЛЖ показателей диастолической дисфункции значительных изменений не выявлено (p < 0,05).

Повторные исследования, Эхо-КГ в эутиреоидном состоянии показали, что у части пациентов с тяжелым тиреотоксикозом увеличение КДР ЛЖ сохраняется: у лиц молодого возраста – у 8,0% (n = 2), в среднем возрасте – в 74,0% (n = 20) случаев (p < 0,05), КДО ЛЖ у лиц молодого возраста – 8,0% (n = 2), у лиц среднего возраста – 74,0% (n = 20) (p < 0,05). Это свидетельствует о неполном регрессе изменений. В эутиреозе остались изменения ЛП, ПП: так, дилатация ЛП выявлена у лиц молодого в 36,0% (n = 9) и среднего возраста – в 100,0% (n = 27) случаев, а дилатация ПП – у молодого в 8,0% (n = 2), среднего возраста – в 60,0% (n = 16) случаев (p < 0,05).

Далее были проанализированы корреляционные взаимосвязи концентрации тиреоидных гормонов и показателями Эхо-КГ (табл. 4). Были выявлены корреляционные связи между показателями, что подтверждает

Таблица 4  
Корреляционные связи между гормонами щитовидной железы, антителами к рецепторам тиреотропного гормона и значениями Эхо-КГ

| Показатели                  | 1-я группа<br>Средняя степень<br>тяжести БГ (n = 61) |                                | 2-я группа<br>Тяжелая степень БГ<br>(n = 52) |                                |
|-----------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|
|                             | Молодой<br>возраст<br>(n = 30)                       | Средний<br>возраст<br>(n = 31) | Молодой<br>возраст<br>(n = 25)               | Средний<br>возраст<br>(n = 27) |
| ТТГ – ФВ                    | r = 0,10<br>p = 0,54                                 | r = 0,21<br>p = 0,61           | r = -0,42*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| ТТГ – ТЗС ЛЖ                | r = 0,20<br>p = 0,70                                 | r = 0,03<br>p = 0,80           | r = -0,40*<br>p = 0,01                       | r = -0,38*<br>p = 0,01         |
| ТТГ – КДО ЛЖ                | r = -0,14<br>p = 0,80                                | r = -0,11<br>p = 0,90          | r = -0,50*<br>p = 0,01                       | r = -0,42*<br>p = 0,01         |
| ТТГ – ЛП                    | r = -0,11<br>p = 0,90                                | r = -0,001<br>p = 0,91         | r = -0,39*<br>p = 0,01                       | r = -0,40*<br>p = 0,01         |
| ТТГ – КДР ЛЖ                | r = -0,14<br>p = 0,60                                | r = -0,09<br>p = 0,89          | r = -0,41*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| T <sub>4</sub> св. – ФВ     | r = 0,001<br>p = 0,91                                | r = 0,01<br>p = 0,87           | r = -0,38*<br>p = 0,01                       | r = -0,40*<br>p = 0,01         |
| T <sub>4</sub> св. – ТЗС ЛЖ | r = -0,14<br>p = 0,80                                | r = -0,11<br>p = 0,90          | r = -0,50*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| T <sub>4</sub> св. – КДО ЛЖ | r = -0,11<br>p = 0,90                                | r = -0,001<br>p = 0,91         | r = -0,47*<br>p = 0,01                       | r = -0,38*<br>p = 0,01         |
| T <sub>4</sub> св. – ЛП     | r = -0,11<br>p = 0,90                                | r = -0,001<br>p = 0,90         | r = -0,50*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| T <sub>4</sub> св. – КДР ЛЖ | r = -0,001<br>p = 0,51                               | r = -0,005<br>p = 0,80         | r = -0,45*<br>p = 0,01                       | r = -0,42*<br>p = 0,01         |
| АТ к рТТГ – ФВ              | r = -0,11<br>p = 0,80                                | r = -0,10<br>p = 0,90          | r = -0,45*<br>p = 0,01                       | r = -0,37*<br>p = 0,01         |
| АТ к рТТГ – ТЗС ЛЖ          | r = -0,14<br>p = 0,60                                | r = -0,09<br>p = 0,89          | r = -0,46*<br>p = 0,01                       | r = -0,41*<br>p = 0,01         |
| АТ к рТТГ – КДО ЛЖ          | r = -0,11<br>p = 0,72                                | r = -0,11<br>p = 0,90          | r = -0,43*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| АТ к рТТГ – ЛП              | r = -0,06<br>p = 0,65                                | r = -0,11<br>p = 0,90          | r = -0,44*<br>p = 0,01                       | r = -0,40*<br>p = 0,01         |
| АТ к рТТГ – КДР ЛЖ          | r = 0,01<br>p = 0,66                                 | r = -0,14<br>p = 0,60          | r = -0,34*<br>p = 0,01                       | r = -0,41*<br>p = 0,01         |

данные литературы о том, что возможными причинами увеличения массы миокарда при гиперфункции ЩЖ следует считать непосредственное действие тиреоидных гормонов на миокард и активацию симпатoadренальной системы с увеличением ЧСС, ОЦК и снижение периферического сопротивления сосудов [12].

В ходе дальнейшего исследования мы предположили, что наряду с избытком тиреоидных гормонов причинами развития тиреотоксической кардиомиопатии может быть нарушение микроэлементного обмена. Так, среди больных с ФП дефицит селена зарегистрирован у 70,9% (n = 22), дефицит цинка – у 77,4% (n = 24), дефицит меди – у 67,7% (n = 21) пациентов, при ХСН дефицит селена встречался у 76,9% (n = 40), дефицит цинка – у 82,7% (n = 43), дефицит меди – у 76,9% (n = 40) пациентов. У больных с тяжелой степенью БГ выявлены корреляционные связи между большинством показателей Эхо-КГ и содержанием селена, цинка и меди (табл. 5).

Для сравнительной оценки взаимной сопряженности показателей ХСН и установленных в момент постановки диагноза БГ значений гормонального профиля (ТТГ, T<sub>4</sub>св.), АТ к рТТГ, меди, селена, цинка в волосах, объема ЩЖ, а также длительности периода, предшествовавшего поста-

Таблица 5  
Корреляционные связи между концентрацией микроэлементов и показателями Эхо-КГ у пациентов с БГ при декомпенсации заболевания

| Показатели     | 1-я группа<br>Средняя степень<br>тяжести БГ (n = 61) |                        | 2-я группа<br>Тяжелая степень БГ<br>(n = 52) |                                |
|----------------|--|------------------------|--|--------------------------------|
|                | Молодой<br>возраст                                   | Средний<br>возраст     | Молодой<br>возраст<br>(n = 25)               | Средний<br>возраст<br>(n = 27) |
| Селен – ФВ     | r = 0,10<br>p = 0,54                                 | r = 0,21<br>p = 0,61   | r = -0,42*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| Селен – ТЗС ЛЖ | r = 0,20<br>p = 0,70                                 | r = 0,03<br>p = 0,80   | r = -0,40*<br>p = 0,01                       | r = -0,38*<br>p = 0,01         |
| Селен – КДО ЛЖ | r = -0,14<br>p = 0,80                                | r = -0,11<br>p = 0,90  | r = -0,50*<br>p = 0,01                       | r = -0,42*<br>p = 0,01         |
| Селен – ЛП     | r = -0,11<br>p = 0,90                                | r = -0,001<br>p = 0,91 | r = -0,39*<br>p = 0,01                       | r = -0,40*<br>p = 0,01         |
| Селен – КДР ЛЖ | r = -0,14<br>p = 0,60                                | r = -0,09<br>p = 0,89  | r = -0,41*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| Цинк – ФВ      | r = 0,001<br>p = 0,91                                | r = 0,01<br>p = 0,87   | r = -0,38*<br>p = 0,01                       | r = -0,40*<br>p = 0,01         |
| Цинк – ТЗС ЛЖ  | r = -0,14<br>p = 0,80                                | r = -0,11<br>p = 0,90  | r = -0,50*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| Цинк – КДО ЛЖ  | r = -0,11<br>p = 0,90                                | r = -0,001<br>p = 0,91 | r = -0,47*<br>p = 0,01                       | r = -0,38*<br>p = 0,01         |
| Цинк – ЛП      | r = -0,11<br>p = 0,90                                | r = -0,001<br>p = 0,90 | r = -0,50*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| Цинк – КДР ЛЖ  | r = -0,001<br>p = 0,51                               | r = -0,005<br>p = 0,80 | r = -0,45*<br>p = 0,01                       | r = -0,42*<br>p = 0,01         |
| Медь – ФВ      | r = -0,11<br>p = 0,80                                | r = -0,10<br>p = 0,90  | r = -0,45*<br>p = 0,01                       | r = -0,37*<br>p = 0,01         |
| Медь – ТЗС ЛЖ  | r = -0,14<br>p = 0,60                                | r = -0,09<br>p = 0,89  | r = -0,46*<br>p = 0,01                       | r = -0,41*<br>p = 0,01         |
| Медь – КДО ЛЖ  | r = -0,11<br>p = 0,72                                | r = -0,11<br>p = 0,90  | r = -0,43*<br>p = 0,01                       | r = -0,39*<br>p = 0,01         |
| Медь – ЛП      | r = -0,06<br>p = 0,65                                | r = -0,11<br>p = 0,90  | r = -0,44*<br>p = 0,01                       | r = -0,40*<br>p = 0,01         |
| Медь – КДР ЛЖ  | r = 0,01<br>p = 0,66                                 | r = -0,14<br>p = 0,60  | r = -0,34*<br>p = 0,01                       | r = -0,41*<br>p = 0,01         |

новке диагноза и началу тиреостатической терапии, использован метод логистической регрессии и ROC-анализа (табл. 6). Для однофакторного анализа были использованы перечисленные показатели.

**Результаты исследования** продемонстрировали, что среди исследованных параметров наибольшей прогностической значимостью обладали уровень АТ к рТТГ (AUC –0,80; p = 0,01), ТТГ (AUC –0,79; p = 0,01), T<sub>4</sub>св. (AUC –0,75; p = 0,01), концентрация в волосах селена (AUC –0,77; p = 0,01), меди (AUC –0,76; p = 0,01), цинка (AUC –0,69; p = 0,01), объем ЩЖ (AUC –0,71; p = 0,01). Таким образом, на возникновение осложнений ССС при БГ оказывает влияние не только высокий уровень тиреоидных гормонов, но и нарушенная обеспеченность организма микроэлементами – медью, селеном, цинком. Согласно уравнениям регрессии, минимальное количество баллов – 8 (12,0%) ассоциировано с отсутствием ХСН, а максимальное – 32 (97,0%) – с наличием ХСН. Значения суммарной балльной оценки выше 16,0 модели (при пороге отсечения, равном 0,5) определяют ХСН. Проведена градация рисков на низкий, средний и высокий. Низкому риску соответствовали 8, среднему – 9–16, высокому – 17–32 балла (табл. 7).

Таблица 6  
Отношение шансов, 95%-ный доверительный интервал и площадь под характеристической ROC-кривой при выявлении сердечной недостаточности у пациентов с болезнью Грейвса

| Показатель                                    | Прогноз ХСН |           |      |                     |                  |          |      |
|---|-------------|-----------|------|---------------------|------------------|----------|------|
|   | ОШ          | 95% ДИ    | P    | Чувствительность, % | Специфичность, % | $\chi^2$ | AUC  |
| АТ к рТТГ, МЕ/л                               | 1,28        | 1,06–1,92 | 0,01 | 89,2                | 74,5             | 20,10    | 0,80 |
| Объем ЩЖ, $V_{\text{сум.}}$ , см <sup>3</sup> | 1,13        | 1,11–1,43 | 0,02 | 56,3                | 70,8             | 7,90     | 0,71 |
| ТТГ, мЕд/л                                    | 1,27        | 0,99–1,39 | 0,01 | 57,1                | 70,8             | 18,70    | 0,79 |
| T <sub>4</sub> <sub>св.</sub> , пмоль/л       | 1,24        | 1,15–1,43 | 0,02 | 63,5                | 60,8             | 2,29     | 0,75 |
| Цинк в волосах, мкг/г                         | 1,12        | 0,96–0,99 | 0,01 | 51,9                | 70,6             | 9,55     | 0,69 |
| Период отсутствия лечения, мес.               | 1,09        | 1,03–1,15 | 0,01 | 80,8                | 56,9             | 15,70    | 0,68 |
| Селен в волосах, мкг/г                        | 1,23        | 1,12–1,30 | 0,01 | 70,1                | 70,3             | 19,50    | 0,77 |
| Медь в волосах, мкг/г                         | 1,22        | 1,11–1,43 | 0,01 | 71,9                | 70,9             | 21,50    | 0,76 |

### Обсуждение

Полученные результаты показали, что поражение сердца при декомпенсированном тиреотоксикозе у больных БГ проявляется преимущественно дилатацией камер сердца при умеренно выраженной гипертрофии. Данные литературы не противоречат полученным результатам и свидетельствуют, что гиперфункция сердца при БГ происходит по типу «перегрузка объемом» [13].

Корреляционный анализ продемонстрировал, что в основе указанных изменений сердца лежит избыточный эффект тиреоидных гормонов, что, в соответствии с данными литературы, сопровождается нарушением энергообразующей функции миокарда [14].

Результаты свидетельствуют о нарушении обеспеченности организма селеном, цинком и медью при БГ, осложненной ХСН, ФП, а также о высокой частоте осложнений со стороны ССС у пациентов с тяжелой степенью этого заболевания. В литературе также имеются указания на отклонения концентрации микроэлементов от нормы у больных с БГ [15]. Большинство больных с тяжелой степенью БГ, особенно молодого возраста, имеют дефицит селена, что, по-видимому, связано с увеличенным расходом микроэлементов на удовлетворение высоких метаболических потребностей и истощением их запасов в условиях повышенного накопления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16]. Не исключено, что уровень микроэлементов до дебюта БГ может повлиять на активность антиоксидантных ферментов. Так, при дефиците селена снижается активность глутатиопероксидазы. Согласно литературным данным, активность глутатиопероксидазы, тиоредоксинредуктазы, супероксиддисмутазы у молодых выше, чем у лиц пожилого возраста – вероятно, растрачивание микроэлементов у молодых более активное и быстрое, чем у пожилых [17]. У пациентов с тяжелой степенью БГ происходит истощение депо меди, что сопровождается утяжелением степени тиреотоксикоза.

По литературным данным, селен, цинк, медь оказывают влияние на иммунную систему. Селен через рецепторы на митохондриях стимулирует активность лейкоцитов, повышает продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, потенцирует клеточные и гуморальные иммунные ответы, модулирует фагоцитарную функцию полиморфноядерных лейкоцитов, потенци-

рует антителогенез. Селен оказывает антиоксидантный эффект, выступая в качестве кофактора глутатиопероксидазы, тиоредоксинредуктазы, обеспечивающих инактивацию свободных форм кислорода, при избыточной их продукции возможно повреждение мембран иммунцитов [18]. Цинк – ключевой компонент тимозина – гормона, реализующего эффекты тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы, воздействует на продукцию иммуноглобулинов через рецепторы на цитокинах, иммуноглобулинах, митохондриях лейкоцитов. Также в составе супероксиддисмутазы оказывает антиоксидантную защиту клеток иммунной системы. Медь является кофактором в составе супероксиддисмутазы, обеспечивая защиту макрофагов, моноцитов. Медь обладает противовоспалительными свойствами и смягчает проявление аутоиммунных заболеваний. Дисбаланс меди может отражаться на функции медь-зависимой лизилоксидазы и вызывать снижение репаративных и регенеративных свойств тканей в очаге воспаления [19].

Полученные в ходе исследования результаты показали, что у большинства больных с БГ, осложненной ФП и ХСН, снижено содержание селена, цинка, меди в волосах. По мнению ряда авторов, дефицит данных МЭ у больных с нарушением ритма и ХСН объясняется снижением антиоксидантной защиты и усилением апоптоза кардиомиоцитов [20]. Так, цинксодержащий фермент супероксиддисмутаза (СОД) играет важную роль в антиоксидантной защите клеток. Известно, что цинк участвует в образовании аденозинтрифосфата, необходимого для

Таблица 7  
Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности в балах

| Показатель                                    | Бальная оценка |               |             |          |
|---|----------------|---------------|-------------|----------|
|   | 1              | 2             | 3           | 4        |
| АТ к рТТГ, МЕ/л                               | ≤ 8,9          | 9,0–10,9      | 11,0–15,0   | ≥ 15,1   |
| Объем ЩЖ, $V_{\text{сум.}}$ , см <sup>3</sup> | ≤ 23,9         | 24,0–29,2     | 29,3–32,9   | ≥ 33,0   |
| ТТГ, мЕд/л                                    | ≥ 0,09         | 0,0089–0,0890 | 0,005–0,009 | ≤ 0,0089 |
| T <sub>4</sub> <sub>св.</sub> , пмоль/л       | ≤ 30,9         | 31,0–31,9     | 32,0–36,9   | ≥ 37     |
| Отсутствие лечения, мес.                      | ≤ 2            | 3             | 4–6         | ≥ 7      |
| Цинк в волосах, мкг/г                         | ≥ 183          | 172–182       | 137–171     | ≤ 136    |
| Медь в волосах, мкг/г                         | ≥ 21           | 14,0–20,9     | 8,0–13,9    | ≤ 7,9    |
| Селен в волосах, мкг/г                        | ≥ 0,8          | 0,21–0,79     | 0,15–0,20   | ≤ 0,14   |

сокращения миокарда, а также в биосинтезе белка, в том числе актина и миозина. Дефицит цинка может приводить к нарушению указанных процессов, к активации перекисного окисления липидов, нарушению целостности эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов [21]. Указанные механизмы негативно отражаются на состоянии ССС. Медь играет ключевую роль в антиоксидантной защите клеток: является необходимым компонентом фермента супероксиддисмутазы, входит в состав церулоплазмина. Медь необходима для синтеза АТФ: входит в состав фермента цитохромоксидазы. Медь-зависимый фермент лизилоксидаза участвует в образовании поперечных сшивок коллагеновых и эластических волокон. При дефиците меди активируется перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток [6]. Селен является кофактором глутатиопероксидазы, тиоредоксинредуктазы, играет антиоксидантную роль в защите клеточных мембран, входит в состав дейодиназы, участвующей в активации и трансформации ТГ. Селен – генопротектор, блокирует повреждение ДНК продуктами перекисного окисления липидов. Показано, что антиапоптотический эффект селена может реализоваться через блокирование активации каспазы-3 и фрагментации ДНК [23].

Таким образом, у большинства пациентов с тяжелой степенью БГ снижено содержание селена, меди, цинка, дефицит которых может быть одной из возможных причин развития осложнений БГ – ХСН. Итогом проведенного исследования стали разработанная с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска ХСН в баллах, позволяющая прогнозировать осложнение и дифференцированно подходить к его профилактике. При среднем и высоком риске развития ХСН в схему лечения БГ целесообразно включать препараты селена, цинка, меди.

## Выводы

1. Тиреотоксическая кардиомиопатия у больных с БГ сопровождается дилатацией камер сердца и умеренной гипертрофией.
2. Тиреотоксическая кардиомиопатия при БГ сопровождается дефицитом микроэлементов. При ФП дефицит селена зарегистрирован у 70,9% ( $n = 22$ ), дефицит цинка – у 77,4% ( $n = 24$ ), дефицит меди – у 67,7% ( $n = 21$ ) пациентов, при ХСН аналогичные показатели составили соответственно 76,9% ( $n = 40$ ), 82,7% ( $n = 43$ ) и 76,9% ( $n = 40$ ). Между уровнем микроэлементов и параметрами Эхо-КГ установлены прямые корреляционные зависимости.
3. Разработанные с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска развития ХСН в баллах позволяют прогнозировать осложнение и дифференцированно подходить к его профилактике, в том числе и препаратами селена, цинка, меди.

## Список литературы

1. Фролова А.В., Родионова Т.И. Роль цитокинов в развитии поражения сердечно-сосудистой системы при диффузно-токсическом зобе. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7 (2): 412–418 [Frolova A.V., Rodionova T.I. The role of cytokines in the development of damage to the cardiovascular system in diffuse toxic goiter. *Basic research*. 2014; 7 (2): 412–418].
2. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Фармакотерапия в кардиологии*. 2003; 11: 660–663 [Ametov A.S., Konieva M.Yu., Lukyanova I.V. Cardiovascular system in thyrotoxicosis. *Pharmacotherapy in cardiology*. 2003; 11: 660–663].
3. Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. *Фарматека*. 2007; 138 (3): 51–56 [Petunina N.A. On the question of the state of the cardiovascular system in case of dysfunction of the thyroid gland. *Pharmateca*. 2007; 138 (3): 51–56].
4. Квиткова Л.В., Виниченко Д.С., Смакотина С.А., Бородкина Д.А., Зинчук С.Ф. Нарушение микроэлементной обеспеченности: вклад в формирование тиреотоксической кардиомиопатии у пациентов с болезнью Грейвса. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (1): 42–51. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-42-51 [Kvitkova L.V., Vinichenko D.S., Smakotina S.A., Borodkina D.A., Zinchuk S.F. Violation of trace element supply: contribution to the formation of thyrotoxic cardiomyopathy in patients with Graves' disease. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2020; 9 (1): 42–51. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-42-51].
5. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Fadeev V.V. Селен и щитовидная железа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010; 7 (2): 7–18 [Shabalina E.A., Morgunova T.B., Orlova S.V., Fadeev V.V. Selenium and the thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010; 7 (2): 7–18].
6. Авцын А.П., Жворонков А.А. Микроэлементозы человека. М. Медицина, 1991, 496 с. [Avtsyin A.P., Zhavoronkov A.A. Human microelementosis. M. Medicine. 1991, 496 p.].
7. Селезнев С.В., Якушин С.С., Петруханова А.В., Мазо В.К., Зорин С.Н., Абрамова Л.С., Петров В.С., Зотова Л.А. Обеспеченность селеном при хронической сердечной недостаточности различной этиологии. *Вопросы питания*. 2011; 6: 62–66 [Seleznev S.V., Yakushin S.S., Petrukhanova A.V., Mazo V.K., Zorin S.N., Abramova L.S., Petrov V.S., Zotova L.A. Selenium supply in chronic heart failure of various etiology. *Nutrition issues*. 2011; 6: 62–66].
8. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). *Проблемы эндокринологии*. 2014; (60) 6: 67–77 [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter. *Endocrinology problems*. 2014; 60 (6): 67–77].
9. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2013; Т. 14. 7: 379–472 [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. and other National recommendations of the OCSN, RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of CHF (4th revision). *Heart Failure Journal*. 2013; 14 (7): 379–472].
10. Фефилова И.Б. *Антивозрастная медицина. Современная энциклопедия*. М. Эксмо, 2015. 543 с. [Fefilova I.B. *Anti-aging medicine. Modern encyclopedia*. M. Eksmo, 2015. 543 p.].
11. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Приложение к Российскому кардиологическому журналу 95 (3) 2012. 28 с. Под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка. Перевод с английского: к.м.н. М.В. Копелева, к.м.н. О.Н. Корнеева, к.м.н. П.В. Крикунов, д.м.н. В.В. Рябов, к.м.н. Е.А. Суркова. [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. Supplement to the Russian Journal of Cardiology 95 (3) 2012. 28 p. Edited by: MD, prof. Yu. A. Vasyuka Translation from English: Ph.D. M.V. Kopeleva, Ph.D. O.N. Korneeva, Ph.D. P.V. Krikunov, MD V.V. Ryabov, Ph.D. E.A. Surkova].
12. Виниченко Д.С., Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф. и др. О взаимосвязи развития диффузно-токсического зоба тяжелой и средней степени тяжести с обеспеченностью организма цинком. *Врач-аспирант*. 2016; 76 (3): 71–80 [Vinichenko D.S., Kvitkova L.V., Zinchuk S.F. and others. On the relationship between the development of diffuse-toxic goiter of severe and moderate severity with the body's supply of zinc. *Post-graduate doctor*. 2016; 76 (3): 71–80].
13. Шульгина В.Ю., Fadeev V.V., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2006; 2 (4): 21–30 [Shulgina V.Yu., Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Myocardial damage in thyrotoxicosis: course features, outcomes, long-term prognosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006; 2 (4): 21–30].
14. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009; 5 (3): 37–42 [Karas A.S., Obrezan A.G. Thyroid gland and heart. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009; 5 (3): 37–42].
15. Wertenbruch T., Willenberg H., Sagert C. et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves disease. *Med. Chem*. 2007; 3 (3): 281–284.
16. Zhang F., Liu N., Wang X. et al. Study of trace elements in blood of thyroid disorder subjects before and after 131 I Therapy. *Biol. Trace Element Res*. 2004. 2 (97): 33–40.
17. Abalovich M., Llesuy S., Gutierrez S. et al. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2003; 59 (3): 321–327.
18. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М. ГЭОТАР-Медиа, 2007; 543 с. [A.V. Kudrin, O.A. Gromova Trace elements in immunology and oncology. M. GEOTAR-Media, 2007; 543 p.].
19. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2008. 7 (6). С. 91–96 [Belmer S.V., Gasilina T.V. Microelements and microelementoses and their importance in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2008. 7 (6). P. 91–96].
20. Wu J., Song E., Moser D. et al. Racial differences in dietary antioxidant intake and cardiac event-free survival in patients with heart failure // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*. 2018. Vol. 4, N 17. P. 305–313.
21. Raygan F., Behnejad M., Ostad Mohammadi V. et al. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Br. J. Nutr.* 2018. Vol. 120, N 120. P. 33–40.

**Для цитирования:** Квиткова Л.В., Виниченко Д.С., Смакотина С.А. Роль дефицита микроэлементов в развитии поражения сердца при болезни Грейвса. *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 70–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-70-76>.

**For citation:** Kvitkova L.V., Vinichenko D.S., Smakotina S.A. Role of micronutrient deficiency in development of heart disease in Graves' disease *Medical alphabet*. 2020; (19): 70–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-70-76>.



# Тактика ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях пандемии COVID-19

**С. И. Краюшкин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой амбулаторной и скорой медицинской помощи  
**И. В. Ивахненко**, к.м.н., доцент кафедры  
**Е. А. Сущук**, к.м.н., доцент кафедры  
**А. В. Запорощенко**, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

## Management of patients with chronic obstructive pulmonary disease in COVID-19 pandemic

S. I. Krayushkin, I. V. Ivakhnenko, E. A. Sushchuk, A. V. Zaporoshchenko  
 Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

### Резюме

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, связана со значительными заболеваемостью и смертностью. Последние исследования показали, что пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют повышенный риск тяжелого и осложненного течения инфекции COVID-19. В условиях пандемии коронавирусной инфекции больным ХОБЛ следует продолжать стандартную поддерживающую терапию, включающую бронхолитики и их комбинацию с ингаляционными глюкокортикостероидами с целью поддержания стабильного состояния и предупреждения развития обострений, которые могут быть спровоцированы COVID-19. Важное значение у этой группы больных имеет тщательное мониторинг состояния и соблюдение мер, направленных на профилактику заражения коронавирусной инфекцией в связи с повышенным риском неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирус, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды.

### Summary

The pandemic of COVID-19, a disease caused by a novel coronavirus SARS-CoV-2, is associated with significant morbidity and mortality. Recent data showed that patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have an increased risk for severity and complicated COVID-19 infection. In coronavirus pandemic, patients with COPD should continue standard maintenance therapy, including bronchodilators and their combination with inhaled glucocorticosteroids, in order to maintain a stable condition and prevent the development of exacerbations that can be provoked by COVID-19. It is important for this group of patients to carefully monitor the condition and follow measures aimed at preventing infection with coronavirus infection due to the increased risk of adverse outcomes.

**Key words:** COVID-19, coronavirus, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, inhaled corticosteroids.

Появление новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая привела к развитию пандемии, требует не только разработки эффективных методов и схем лечения этого заболевания, но и пересмотра тактики ведения пациентов с хронической патологией, у которых повышен риск тяжелого и осложненного течения этой инфекции. В опубликованных за время пандемии исследованиях было показано, что особую группу риска представляют пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания [1, 2, 3, 4], при которых любая вирусная инфекция, в том числе COVID-19, является триггерным фактором развития обострений и декомпенсации.

Важное значение в этих условиях имеет обеспечение адекватной контролирующей терапии, позволяющей поддерживать стабильное течение хронического заболевания. В настоящее время российскими

и международными сообществами предложены принципы ведения пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания в условиях пандемии коронавирусной инфекции, которые будут освещены в данной статье [5, 6, 7].

### Патогенез повреждения органов дыхания при COVID-19

Возбудитель новой коронавирусной инфекции, названный SARS-CoV-2, представляет собой высокопатогенный РНК-содержащий вирус из семейства *Coronaviridae*, способный передаваться от человека к человеку и вызывающий респираторную инфекцию, включая вирусную пневмонию. Входными воротами вируса являются эпителиоциты верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. При заражении SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангио-

тензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), которые экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов [7, 8]. При этом приоритетной для SARS-CoV-2 мишенью являются альвеолярные клетки II типа легких, что приводит к генерализованному повреждению нижних отделов респираторного тракта [9]. Тяжесть поражения легких и других органов также может быть связана с развитием цитокинового шторма, приводящего к тромботическим осложнениям, а также аутоиммунными механизмами. В связи с этим наличие у пациентов хронических заболеваний органов дыхания ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции COVID-19.

## Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких и COVID-19

В результате проведенных за время пандемии исследований было показано, что у людей, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также у курящих увеличивается риск тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов. Так М. Mehra и соавт. было проанализировано 8910 случаев COVID-19 у госпитализированных пациентов, 515 из которых закончились смертью, и выявлено, что среди факторов риска летальных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией наиболее значимым было наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) (отношение рисков [ОР] = 2,48 [95% ДИ: 1,62–3,79]) и ХОБЛ (ОР = 2,96 [95% ДИ: 2,00–4,40]). Кроме того, факторами риска являлись аритмия (ОР = 1,95; 95% ДИ: 1,33–2,86), ишемическая болезнь сердца (ОР = 2,70; 95% ДИ: 2,08–3,51), возраст старше 65 лет (ОР = 1,93; 95% ДИ: 1,60–2,41) и курение (ОР = 1,79; 95% ДИ: 1,29–2,47). Таким образом, по данным анализа госпитальных исходов у почти 9 тысяч пациентов с COVID-19, наличие у них двух факторов (ИБС и ХОБЛ) почти в три раза увеличивает вероятность летальных исходов в стационаре [10].

По данным М. Raohan и соавт., проанализировавших 14 исследований с участием 29909 инфицированных COVID-19 пациентов и 1445 случаев смертельных исходов, ХОБЛ была предиктором смерти с коэффициентом риска 3,53 (95% ДИ: 1,79–6,96) [11].

Систематический обзор и метаанализ данных 11 исследований с участием 2002 пациентов с ХОБЛ и (или) курением, у 334 из которых наблюдалось тяжелое течение, показали, что наличие ХОБЛ ассоциировано с почти четырехкратным повышением риска развития тяжелой формы COVID-19 (ОР = 4,38; 95% ДИ: 2,34–8,20) и почти двукратным увеличением риска летальных исходов. Общий показатель смертности пациентов с COVID-19 и ХОБЛ составил 1,93 (95% ДИ: 0,59–7,43). Курение также увеличивает риск развития тяжелой формы COVID-19 примерно в два раза (ОР = 1,98; 95% ДИ: 1,29–3,05) [12].

Еще один метаанализ включал данные 15 исследований и 2473 пациентов с COVID-19, у 2,3% из которых имела место сопутствующая ХОБЛ, 9,0% заболевших были курильщиками. У пациентов с ХОБЛ отмечался более высокий риск развития тяжелого заболевания по сравнению с пациентами без ХОБЛ (63,0 против 33,4%). Относительный риск тяжелого течения COVID-19 у больных ХОБЛ составил 1,88 (95% ДИ: 1,4–2,4). Риск летальных исходов также был выше у пациентов с ХОБЛ (60% по сравнению с 55% у пациентов без ХОБЛ – ОР = 1,10; 95% ДИ: 0,6–1,8). В этом метаанализе также была выявлена взаимосвязь между курением и увеличением риска развития тяжелого течения COVID-19, ОР у курильщиков составил 1,45 (95% ДИ: 1,03–2,04) [13].

Конкретные механизмы того, как COVID-19 увеличивает тяжесть ХОБЛ и смертность, до конца не ясны. Предполагается, что у курильщиков и пациентов с ХОБЛ имеет место более высокая экспрессия рецепторов АПФ2 в бронхиальных эпителиальных клетках дыхательных путей, что может предрасполагать к повышенному риску инфекции вирусом SARS-CoV-2, который использует этот рецептор для проникновения в эпителиальные клетки, а также способствовать более тяжелому течению заболевания [14, 15]. Кроме того, вирусная инфекция у пациентов с ХОБЛ усиливает системное воспаление, что сопровождается более выраженными клиническими проявлениями. Немаловажное значение в повышении риска тяжелого течения имеет коморбидность пациентов с ХОБЛ: наличие различных сопутствующих заболеваний также связано с повышенным риском неблагоприятных исходов [16].

В настоящее время подчеркивается важность отказа от курения для людей с ХОБЛ, необходимость принятия срочных превентивных мер для снижения риска COVID-19 у пациентов с ХОБЛ и курильщиков. Необходимо также организовать более тщательное наблюдение за этими пациентами, регулярное мониторингирование состояния и назначение адекватной базисной терапии с целью снижения риска декомпенсации и развития обострений.

## Тактика ведения пациентов со стабильным ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 больные ХОБЛ должны продолжать стандартную поддерживающую терапию, включающую бронхолитики и их комбинацию с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [5, 7, 17]. Оптимальное медикаментозное лечение является наилучшим способом предотвращения обострений и (или) снижения тяжести обострений, в том числе вызванных вирусными инфекциями. Нет никаких доказательств того, что ИГКС повышают риск развития инфекции SARS-CoV-2 или ухудшают течение этой инфекции, поэтому, если стабильность состояния ХОБЛ обеспечивалась с помощью ИГКС, нет необходимости отказываться от этих препаратов во время пандемии COVID-19 [18].

В соответствии с современными рекомендациями эффективная терапия ХОБЛ предполагает персонализированный подход, основанный на индивидуальной оценке состояния пациента, целью которого является уменьшение симптомов и снижение рисков обострений [5, 19]. Выбор стартового препарата определяется клинической группой пациента с ХОБЛ и фенотипом заболевания. Центральное место в лечении ХОБЛ занимают длительно действующие бронхолитики (ДДБД), назначение которых показано всем больным ХОБЛ. Пациентам с низким риском обострений (группы А и В), а также с высоким риском обострений и невыраженными симптомами (группа С) назначается монотерапия ДДБД. В качестве терапии выбора пациентам группы D (выраженные симптомы и высокий риск обострений) рекомендуется использовать комбинацию двух ДДБД с разным механизмом действия: длительно действующих бета-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ). Комбинация ИГКС + ДДБД должна назначаться только в определенных ситуациях: при сочетании ХОБЛ с бронхиальной астмой (БА), а также при эозинофилии крови более 300 клеток/мкл. Тройная терапия ИГКС / ДДБА + ДДАХ в качестве стартовой терапии не рекомендована.

Лечение должно сопровождаться постоянным мониторингом состояния пациента, включающим оценку воздействия факторов риска, прогрессирования заболевания, частоты обострений, наличия сопутствующей патологии и эффективности фармакотерапии. При наличии стабильного состояния на фоне выбранной схемы лечения терапию следует продолжать, в том числе и в условиях пандемии COVID-19 [5, 7].

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии дальнейшая стратегия ведения пациента определяется выраженностью одышки или наличием у пациента обострений. При сохранении одышки на фоне монотерапии ДДБД следует назначить двойную бронходилатацию. При неэффективности усиления терапии рекомендуется заменить тип ингалятора, молекулу ДДБД, а также выявить и лечить другие возможные причины одышки. Если у пациента сохраняется или прогрессирует одышка на комбинации ИГКС + ДДБД, рекомендуется назначение тройной терапии ДДБА + ДДАХ + ИГКС. Возможна деэскалация терапии путем отмены ИГКС в случае, если изначально он был назначен не по показаниям или у больного имели место частые пневмонии. Лечение следует продолжить комбинацией ДДБД. Однако Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [5] не указывает, возможно ли подобное снижение базисной терапии ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19.

При продолжающихся обострениях на фоне монотерапии ДДБД рекомендуют эскалацию до двойной бронходилатации или комбинации ИГКС/ДДБД в зависимости от уровня эозинофилов крови. Добавление к ИГКС ДДБД показано при эозинофилии  $\geq 300$  клеток/мкл или  $\geq 100$  клеток/мкл, если у пациента было по крайней мере два умеренных обострения или одно тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации.

Тройная терапия рекомендуется при повторных обострениях на двойной бронходилатации и наличии эозинофилии крови более 100 клеток/мкл либо при недостаточной эффективности стартовой комбинации ИГКС/ДДБА, назначенной по показаниям. Если же обострения возникают на фоне двойной бронходилатации

и уровне эозинофилии крови менее 100 клеток/мкл, рекомендуется добавить рофлумиласт (у больных с ОФВ<sub>1</sub> ниже 50% от должного и наличием признаков хронического бронхита) либо азитромицин на длительный период (особенно у пациентов, бросивших курить). Однако от назначения азитромицина в качестве поддерживающей терапии при стабильной ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19 следует воздержаться, поскольку данный препарат входит в схемы лечения коронавирусной инфекции и может потребоваться при обострении ХОБЛ, ассоциированным с COVID-19.

Наряду с медикаментозной терапией важное значение имеют немедикаментозные методы лечения: отказ от курения, адекватная физическая активность, обучение технике ингаляций, длительная кислородная терапия больным с дыхательной недостаточностью III степени. Кроме того, необходимо рекомендовать больным ХОБЛ вакцинацию от гриппа и против пневмококковой инфекции, что ассоциировано с уменьшением риска развития пневмонии, тяжелого течения заболевания и смерти. Все эти методы особенно актуальны в условиях пандемии COVID-19 и должны неукоснительно выполняться [5, 7, 17].

Поскольку посещение лечебных учреждений в сложившейся ситуации ограничено, необходимо, чтобы у всех пациентов с ХОБЛ был письменный план действий с подробными инструкциями на случай появления симптомов обострения ХОБЛ или ухудшения состояния [20].

Рекомендации по спирометрии и небулайзерной терапии в период пандемии COVID-19, разработанные для пациентов с БА [6], можно экстраполировать и на пациентов с ХОБЛ. По возможности следует отказаться от небулайзерной терапии в связи с вероятностью увеличения риска распространения вирусной инфекции среди пациентов и медицинских работников [6, 7]. Предпочтительным средством доставки ингаляционного препарата при тяжелом обострении является дозирующий аэрозоль со спейсером, который применяется с мундштуком или плотно прилегающей маской, если это требуется. При

этом спейсер должен использоваться индивидуально и (или) подвергаться обязательной дезинфекции.

Следует избегать выполнения спирометрии у пациентов с подтвержденным или подозреваемым COVID-19. Во время выполнения спирометрии вирусные частицы могут распространяться и приводить к заражению медицинского персонала и других пациентов. Если отсутствуют абсолютные показания к спирометрии, следует отложить проведение данного исследования до улучшения эпидемической ситуации [6, 7, 21].

### **Тактика ведения пациентов с обострением ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19**

Стабильное течение ХОБЛ прерывается развитием обострений, с которыми связано ухудшение состояния пациента и прогрессирование заболевания [22]. Под обострением ХОБЛ понимают внезапное ухудшение респираторных симптомов, при котором необходима интенсификация терапии. Респираторная инфекция – наиболее частый фактор, провоцирующий развитие обострений. Выделяют три степени тяжести обострений: легкую, которая купируется бронходилататорами короткого действия; умеренную, требующую применения также антибиотика и (или) пероральную ГКС; тяжелую, при которой лечение проводится только в стационаре [5, 19].

Следует проводить дифференциальную диагностику между COVID-19 и обострением ХОБЛ, не связанным с этой инфекцией. Она основывается на анализе симптомов и данных визуализирующих методов исследования, прежде всего КТ органов грудной клетки. При ухудшении состояния у больного ХОБЛ необходимо оценить выраженность и характер кашля, степень одышки, сатурацию кислорода и эффективность короткодействующих бронхолитиков. При коронавирусной инфекции, наряду с кашлем, болью в горле и одышкой, самым распространенным симптомом является лихорадка, которая наблюдается в 90% случаев [7, 8, 23]. Для обострения ХОБЛ менее характерны высокая лихорадка, признаки выраженной интоксикации (миалгии, слабость, головная боль) и, как правило, имеется хороший ответ на бронходи-

таторы. Тем не менее важно помнить, что при любом обострении ХОБЛ необходимо провести диагностику на инфекцию SARS-CoV-2 [24].

Пациенты с обострением ХОБЛ и подтвержденным или подозрительным случаем COVID-19 должны быть госпитализированы независимо от степени тяжести, поскольку наличие ХОБЛ ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных исходов. Остальные пациенты с обострением легкой и умеренной степени тяжести могут лечиться в амбулаторных условиях по стандартным схемам. Необходимо увеличить дозу и (или) частоту введения бронходилататоров короткого действия, рекомендуется двойная бронходилатация короткодействующими бронхолитиками, при необходимости следует использовать спейсер, но не небулайзер [5, 7]. При умеренном обострении рекомендуется назначение стандартной дозы системных ГКС (40 мг преднизолона) в течение 5–7 дней. Влияние системных ГКС на COVID-19 до сих пор остается спорным, но они могут быть использованы при обострениях ХОБЛ, в том числе и у пациентов с COVID-19, если это необходимо [5, 7, 25]. В дополнение к бронхолитикам и системным ГКС назначаются антибактериальные препараты. Показаниями к назначению 5–7-дневного курса антибиотикотерапии являются увеличение количества мокроты, изменение ее характера на гнойный и усиление одышки (двух из этих симптомов достаточно, если одним из них является появление гнойного характера мокроты). При лечении обострения должен проводиться тщательный мониторинг состояния пациента с целью своевременной госпитализации при неэффективности терапии или ухудшения состояния.

## Заключение

Таким образом, лечение пациентов с ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19 следует проводить по стандартным схемам в соответствии с российскими и международными рекомендациями. При этом важное значение у этой группы больных имеют тщательное мониторирование состояния

и соблюдение мер, направленных на профилактику заражения коронавирусной инфекцией в связи с повышенным риском неблагоприятных исходов.

## Список литературы

1. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (7): 6049–6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
2. Jain V., Yuan J.M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 25]. *Int J Public Health*. 2020; 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01390-7>
3. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*. 2020; 167: 105941. Published online 2020 Mar 24. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>
4. Long L, Zeng X, Zhang X., Xiao W., Guo E., Zhan W., Yang X., Li C., Wu C., Xu T., Zhan C., Chen Y., Jiang M., Zhong N., Lai K. Short-term outcomes of COVID-19 and risk factors for progression. *Eur Respir J*. 2020; 55 (5): 2000990. Published 2020 May 27. <https://doi.org/10.1183/13993003.200990-2020>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (дата обращения: 20.06.2020)
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org/reports/> (дата обращения: 20.06.2020)
7. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [Электронный ресурс], версия 7 от 03.06.2020: 175 с. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 7 from 03.06.2020: 175 p]. URL: [https://static.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9C%D0%9A%D0%9C%D0%9A%2019\\_v7.pdf](https://static.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A%D0%9C%D0%9A%2019_v7.pdf) (дата обращения: 20.06.2020)
8. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health Last updated June 11, 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> (дата обращения: 20.06.2020)
9. Hoffmann M., Kleine-Wever H., Kruger N., Muller M., Drosten C., Pohlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry in target cells. *Cell*. 2020; 181: 1–10. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
10. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. Online ahead of print 2020 May 1. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007621>
11. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *Aging Male*. 2020; 1–9. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056291>
12. Zhao Q., Meng M., Kumar R., Wu Y., Huang J., Lian N., Deng Y., Lin S. The Impact of COPD and Smoking History on the Severity of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020; 15 April [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/jmv.25889>
13. Alqahtani J., Oyelade T., Alhahir A.M., Alghamdi S.M., Almeahmadi M., Alqahtani A.S., Quaderi S., Mandal S., Hurst J.R. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0233147. [Published online 2020 May 11]. <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043745>
14. Leung J.M., Yang C.X., Tam A., Shaipanich T., Hackett T., Singhera G.K., Dorscheid D.R., Sin D.D. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020; 55: 2000688. <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>
15. Brake S.I., Barnsley K., Lu W., McAlinden K.D., Eapen M.S., Sohal S.S. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J. Clin. Med*. 2020; 9 (3): 841; [Published: 20 March 2020]. <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>
16. Hurst J.R., Skolnik N., Hansen G.J., Anzueto A., Donaldson G.C., Dransfield M.T., Varghese V. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *European journal of internal medicine*. 2020; 73: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.014>
17. Bhutani M., Hernandez P., Bourbeau J., Dechman G., Penz E., Aceron R., Beauchamp M., Wald J., Sticklan M., Olsen S., Goodridge D. Key Highlights of the Canadian Thoracic Society's Position Statement on the Optimization of COPD Management During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 May 16]. *Chest*. 2020; S0012-3692 (20): 31456–2. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.530>
18. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *European Respiratory Journal*. 2020; 55: 2001009. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>
19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких [Электронный ресурс]: Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года); ID: KP603; Профессиональные ассоциации: Российское респираторное общество, (Ministry of health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. 2018). URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/908> (дата обращения: 20.06.2020)
20. Kaye L., Theye B., Smeenk I., Gondalia R., Barrett M.A., Stempel D.A. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 1]. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; S2213–2198 (20): 3041128. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.053>
21. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д., Лукина О.Ф., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Перельман Ю.М., Савушкина О.И., Стручков П.В., Черняк А.В., Чускин М.И., Шергина О.А. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 Версия 1.1. от 19.05.2020. [Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Yu., Kiryukhina L.D., Lukina O.F., Naumenko Zh.K., Neklyudova G.V., Perelmanyu.M., Savushkina O.I., Struchkov P.V., Chushkin M.I., Shergina O.A. Recommendations of the Russian respiratory society for functional research of the respiratory system during the COVID-19 pandemic Version 1.1. from 19.05.2020]. URL: [https://spulmo.ru/upload/rekomendacii\\_eto\\_fvd\\_COVID\\_19\\_rev1\\_1\\_01062020.pdf](https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_eto_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf) (дата обращения: 20.06.2020)
22. Авдеев С.Н. Патогизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 2 (16): 75–82. [Avdееv S.N. Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, 16 (2): 75–82]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>
23. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D., Du B., Li L., Zeng G., Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JM, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
24. Tal-Singer R., Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020; 7 (2): 73–75. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149>
25. Attaway A. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Cleve Clin J Med*. June 2020. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc007>

**Для цитирования:** Краюшкин С.И., Ивахненко И.В., Сушчук Е.А., Запорощенко А.В. Тактика ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях пандемии COVID 19. *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 77–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-77-80>.

**For citation:** Krayushkin S.I., Ivakhnenko I.V., Sushchuk E.A., Zaporoshchenko A.V. Management of patients with chronic obstructive pulmonary disease in COVID 19 pandemic. *Medical alphabet*. 2020; (19): 77–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-77-80>.



Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

# XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

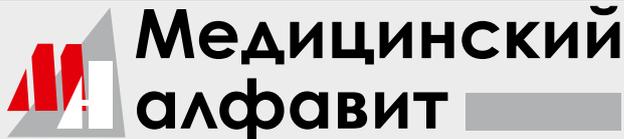
Конгресс-оператор:

**KST**  
interforum

ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [therapy@kstinterforum.ru](mailto:therapy@kstinterforum.ru)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЭКСПРЕСС

## БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) \_\_\_\_\_

Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_ Контактное лицо: \_\_\_\_\_

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология и гигиена**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Больница**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Артериальная гипертензия**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- Спецвыпуск:** «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге  
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

|           |  |
|-----------|--|
| Извещение | <b>ООО «Альфмед»</b>   |
|           | (наименование получателя платежа)<br>7716213348<br>(ИНН получателя платежа)  |
| Кассир    | Рс № 40702810738090108773<br>(номер счета получателя платежа)  |
|           | ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА<br>(наименование банка и банковские реквизиты)<br>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 |
| Кассир    | Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год<br>(наименование платежа)                            |
|           | Дата _____ Сумма платежа _____<br>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____                                       |
| Квитанция | <b>ООО «Альфмед»</b>   |
|           | (наименование получателя платежа)<br>7716213348<br>(ИНН получателя платежа)  |
| Кассир    | Рс № 40702810738090108773<br>(номер счета получателя платежа)  |
|           | ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА<br>(наименование банка и банковские реквизиты)<br>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 |
| Кассир    | Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год<br>(наименование платежа)                            |
|           | Дата _____ Сумма платежа _____<br>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____                                       |

### Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit\_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

# УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе 500 мг

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ\*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



Реклама  
II N016302/01 от 26.02.2010

**УРСОСАН®** – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

## УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан\*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.\*\*

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

\* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ.  
\*\* Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

# Депренорм® ОД 70 мг

(триметазидин)



## Добавьте энергии сердцу!



Применяется один раз в сутки<sup>1</sup>



Способствует снижению частоты приступов стенокардии<sup>1,2</sup>



Позволяет уменьшить потребность в приеме нитроглицерина короткого действия<sup>1,2</sup>



Способствует увеличению объема выполненной работы при проведении нагрузочного теста на 91% через 6 месяцев приема<sup>2</sup>

Награжден премией «Форсайт Здоровья» в номинации «Социально-значимый препарат»

1. Инструкция к применению Депренорм МВ70

2. А.А. Симаков, М.И. Панина Медицинский совет №19 2016

Отпускается по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Депренорм® ОД 70 мг. РУ ЛП 002091-040613



**КАНОНФАРМА**  
продакшн

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

Информация для специалистов здравоохранения