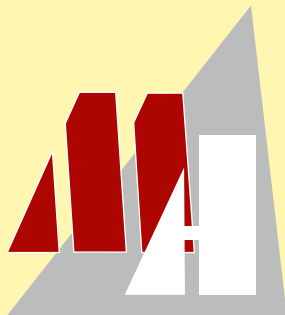


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 17 / 2021



CARDIOLOGY
EMERGENCY
medicine

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Кардиология (2) Неотложная медицина



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

Roche proBNP* – надежный помощник врача при ведении пациентов с ХСН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это опасное для жизни состояние, которым страдают более **8 миллионов** человек в России¹.

ХСН ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью.

В России 39% людей умирают от хронической сердечной недостаточности¹. После постановки диагноза 5-летняя выживаемость пациентов с ХСН составляет 25–50%, что хуже, чем при онкологических заболеваниях². По данным исследований ЭПОХА, за 16 лет число больных ХСН увеличилось с 4,9 до 10,2%. При этом количество больных с ХСН III-IV ФК увеличилось в 1,2 до 4,1%³.

Тяжесть симптомов ХСН далеко не всегда коррелирует с фракцией выброса левого желудочка.

Около половины пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса, и количество таких пациентов продолжает увеличиваться с частотой 1% в год, что требует проведения дополнительных исследований⁴.



Диагностика

Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование **NT-proBNP** в крови. При постепенном дебюте симптомов заболевания значение **NT-proBNP** ниже 125 пг/мл свидетельствует об отсутствии ХСН. При разграничении ОДСН** и несердечных причин одышки рекомендовано использование уровня **NT-proBNP** ниже 300 пг/мл для исключения диагноза ОДСН⁴.

Внутрибольничный менеджмент

Прогностический маркер. Стратификация риска по **NT-proBNP** рекомендована пациентам с ОДСН при принятии решения о переводе внутри стационара, сроках безопасной выписки на амбулаторное лечение и при выписке для определения подхода к амбулаторному лечению пациента. Снижение **NT-proBNP** к выписке сопряжено с более низкой смертностью и частотой повторных госпитализаций в ближайшие 6 месяцев⁴.

Мониторинг заболевания

NT-proBNP – это объективный способ выбора терапии, улучшающий прогноз, включая пациентов, принимающих различные препараты, в том числе содержащие сакубитрил + валсартан. Для пациентов с ХСН при **NT-proBNP** ≥ 600 нг/л (при отсутствии госпитализации по причине сердечной недостаточности) и **NT-proBNP** ≥ 400 нг/л (при госпитализации в течение года по причине сердечной недостаточности) со сниженной фракцией выброса измерение **NT-proBNP** предпочтительно в течение 8–10 недель после начала приема сакубитрила/валсартана⁵.

* РУ: ФСЗ 2007/00151 Набор реагентов для определения про-МНП (про-мозгового натрийуретического пептида) (pro-BNP II ELECSYS, иммунотест для *in vitro* количественного определения N-концевого пронатрийуретического пептида В-типа в сыворотке и плазме крови человека).

** ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

1. <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/07/29/14573-glavnyy-kardiolog-minzdrava-rossii-o-prichinah-razvitiya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti>; 2. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91–100; 3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 7–13; 4. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. http://crsminzdrav.ru/recomend/156_1. 5. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. J Am Coll Cardiol 2019;73:1264–72. <https://ipccs.org/2017/12/10/ipccs-practical-guidance-on-heart-failure-diagnosis-and-management-in-primary-care/> [Accessed on January 2018, 23rd].

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синецкая

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Кардиология
и неотложная медицина»
Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-15154 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию
(podpiskama@mail.ru), на портале
medalfavit.ru и по почтовому каталогу
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 25.05.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с использованием ранних и отсроченных коронарных вмешательств в разных возрастных группах
Г. А. Газарян, Г. А. Нефедова, Л. Г. Тюрина, И. В. Захаров, А. С. Ермолов
- 13 Комбинированная гиплипидемическая терапия с позиций современных рекомендаций по лечению дислипидемии
О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, А. И. Листратов
- 20 Эхокардиография в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших COVID-19, и алгоритм эхокардиографического исследования у данной категории больных
М. К. Рыбакова, В. В. Митьков, Е. Д. Худорожкова, Д. Г. Балдин, Е. А. Котаева
- 32 Функциональная оценка коронарного кровотока как современный метод оптимизации результатов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца
Д. В. Фетцер, Р. С. Поляков, С. Т. Мацкеплишвили, Е. П. Павликова, Л. И. Дячук, М. А. Труханова
- 37 Лекарственно-индуцированный панкреатит: фокус на препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы
А. В. Филиппова, О. Д. Остроумова
- 43 Характер и частота диагностики различных форм гломерулонефрита как причины развития и прогрессирования хронической болезни почек в различных регионах мира, по данным клинко-морфологических исследований с проведением биопсии почек
Е. М. Евсиков, Н. В. Теплова, Н. Г. Артамонова, Г. А. Червякова, В. И. Вечорко
- 51 Психозомоциональная дезадаптация и проблемы здоровья как факторы риска снижения обучаемости у студентов-женщин с идиопатической артериальной гипотензией
В. М. Баев, О. А. Изумнова, Т. Ю. Агафонова
- 55 Ретроспективный анализ ультразвуковых и доплерографических показателей гемодинамики печени в прогнозе летального исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой
О. А. Алексеечкина, Л. Т. Хамидова, А. К. Шабанов, Г. П. Титова, В. Я. Киселевская-Бабинина
- 63 Омега-3 жирные кислоты как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов с COVID-19 и другими вирусными заболеваниями (обзор литературы)
А. В. Дмитриев, И. А. Мачулина, А. Е. Шестопалов
- 71 Опыт раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19-ассоциированным респираторном дистресс-синдроме
А. С. Рыбалко, А. В. Воронин, А. О. Вагулин, А. С. Сарыглар, Л. В. Заболотская, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун, Н. И. Чаус, Е. А. Евдокимов
- 76 Современные представления о патофизиологических механизмах перипартальной кардиомиопатии
В. Д. Казанцева, Л. Д. Хидирова, Н. А. Кокоулина
- 80 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией 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 Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Аляутдинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлеева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. *Медицинский алфавит*. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-17-70

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,

corr. member of RAS,

DM Sci, prof.

'Cardiology and Emergency

Medicine' Project Manager

Tatyana Chikmarova

medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 25 May 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Results of treatment of myocardial infarction with ST-segment elevation using early and delayed coronary interventions in different age groups**
G.A. Gazaryan, G.A. Nefedova, L. G. Tyurina, I. V. Zakharov, A. S. Ermolov
- 13 Combined lipid-lowering therapy from standpoint of modern guidelines for management of dyslipidaemias**
O. D. Ostroumova, A. I. Kochetkov, A. I. Listratov
- 20 Echocardiography in diagnosis of cardiovascular complications for patients who have undergone COVID-19, and echocardiographic study algorithm in this category of patients**
M. K. Rybakova, V. V. Mitkov, E. D. Khudorozhkova, D. G. Baldin, E. A. Kotaeva
- 32 Functional assessment of coronary blood flow as contemporary method for optimizing results of percutaneous coronary interventions in patients with ischemic heart disease**
D. V. Fettser, R. S. Polyakov, S. T. Matskeplishvili, E. P. Pavlikova, L. A. Dyachuk, M. A. Trukhanova
- 37 Drug-induced pancreatitis: focus on drugs used to treat cardiovascular disease**
A. V. Filippova, O. D. Ostroumova
- 43 Nature and frequency of diagnosis of different forms of glomerulonephritis as cause of development and progression of chronic kidney disease in different world regions according to clinical and morphological studies with renal biopsy**
E. M. Eysikov, N. V. Teplova, N. G. Artamonova, G. A. Chervyakova, V. I. Vechorko
- 51 Psychoemotional deadadaptation and health problems as risk factors of decreasing learning at female students with idiopathic arterial hypotension**
V. M. Baev, O. A. Igumnova, T. Yu. Agafonova
- 55 Retrospective analysis of ultrasound and dopplerographic parameters of liver hemodynamics in prognosis of mortality in patients with severe concomitant injury**
O. A. Alekseechkina, L. T. Khamidova, A. K. Shabanov, G. P. Titov, V. Ya. Kiselevskaya-Babinina
- 63 Omega-3 fatty acids as component of nutritional and metabolic treatment of patients with COVID-19 and other viral diseases (literature review)**
A. V. Dmitriev, I. A. Machulina, A. E. Shestopalov
- 71 Early use of cytokine adsorption in treatment of COVID-19 associated respiratory distress syndrome**
A. S. Rybalko, A. V. Voronin, A. O. Vagulin, A. S. Saryglar, L. V. Zabolotskaya, S. N. Perekhodov, N. A. Karpun, N. I. Chaus, E. A. Evdokimov
- 76 Current understanding of pathophysiological mechanisms of peripartur cardiomyopathy**
V. D. Kazantseva, L. D. Khidirova, N. A. Kokoulina
- 80 Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (Medical Sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Alyautdinova I. A., Ostroumova T. M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E. E. Choosing the optimal strategy for cerebroprotection in a polymorbid stroke patient. Medical alphabet. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Кардиология и неотложная медицина»

Главный редактор серии «Кардиология»

Оганов Р. Г., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Аверин Е. Е., д.м.н., член-корр. РАЕ (Москва)

Бубнова М. Г., д.м.н., проф. (Москва)

Верткин А. Л., д.м.н., проф. (Москва)

Воробьева Н. М., д.м.н. (Москва)

Гиляревский С. Р., д.м.н., проф. (Москва)

Жернакова Ю. В., д.м.н. (Москва)

Макаров А. М., д.м.н., проф. (Москва)

Михин В. П., д.м.н., проф. (г. Курск)

Остроумова О. Д., д.м.н., проф. (Москва)

Разумов А. Н., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Скворцов В. В., д.м.н. (Волгоград)

Стрюк Р. И., д.м.н., проф. (Москва)

Цыганкова О. В., д.м.н., проф. (г. Новосибирск)

Чесникова А. И., д.м.н., проф. (г. Ростов-на-Дону)

Главный редактор серии «Неотложная медицина»

Евдокимов Е. А., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора. **Ермолов А. С.**, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва). **Бутров А. В.**, д.м.н., проф. (Москва)

Научный редактор. **Проценко Д. Н.**, к.м.н. (Москва)

Агаджанян В. В., д.м.н., проф., акад. РАЕН (г. Ленинск-Кузнецкий)

Братищев И. В., врач (Москва)

Васильков В. Г., д.м.н., проф. (г. Пенза)

Ветшева М. С., д.м.н., проф. (Москва)

Власенко А. В., д.м.н., проф. (Москва)

Грицан А. И., д.м.н., проф. (г. Красноярск)

Древалъ О. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Козлов И. А., д.м.н., проф. (Москва)

Козырев В. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Кондратьев А. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Пасечник И. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Плаунов Н. Ф., д.м.н., проф. (Москва)

Радушкевич В. Л., д.м.н., проф. (г. Воронеж)

Рошаль Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Руденко М. В., к.м.н. (Москва)

Свиридов С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Царенко С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, RASci corr. member, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), MD, professor, RASci acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), MD, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), MD, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), MD, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), MD, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), MD, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), MD, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), MD, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), MD, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), MD, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), MD, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), MD, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), MD, professor, RASci acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), MD, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., MD, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), MD, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board 'Cardiology' and 'Emergency Medicine' series

'Cardiology' Editor-in-Chief

Oganov R.G., MD, DM Sci, professor, RASci corr. member,

Averin E.E., MD, DM Sci, professor

Bubnova M.G., MD, DM Sci, professor

Vyorkin A.L., MD, DM Sci, professor

Vorobieva N.M., MD, PhD

Gilyarevsky S.R., MD, DM Sci, professor

Zhernakova Yu.V., MD, DM Sci

Makarov L.M., MD, DM Sci, professor

Mikhin V.P., MD, DM Sci, professor

Ostroumova O.D., MD, DM Sci, professor

Razumov A.N., MD, DM Sci, professor, RASci corr. member

Skvortsov V.V., MD, DM Sci, assistant professor

Stryuk R.I., MD, DM Sci, professor

Tsygankova O.V., MD, DM Sci, professor

Chesnikova A.I., MD, DM Sci, professor

'Emergency Medicine' Editor-in-Chief

Evdokimov E.A., MD, DM Sci, professor

Deputy editors. **Ermolov A.S.**, MD, DM Sci, professor, RASci corr. member.

Butrov A.V., MD, DM Sci, professor

Science editor. **Protsenko D.N.**, MD, PhD, asst. professor

Aghajanian V.V., MD, DM Sci, professor, RANS corr. member

Bratishchev I.V., MD, DM Sci, professor

Vasil'kov V.G., MD, DM Sci, professor

Vetshayeva M.S., MD, DM Sci, professor

Vlasenko A.V., MD, DM Sci, professor

Gritsan A.I., MD, DM Sci, professor

Dreval O.N., MD, DM Sci, professor

Kozlov I.A., MD, DM Sci, professor

Kozyrev V.N., MD, DM Sci, professor

Kondratyev A.N., MD, DM Sci, professor

Pasechnik I.N., MD, DM Sci, professor

Plavunov N.F., MD, DM Sci

Radushkevich V.L., MD, DM Sci, professor

Roshal L.M., MD, DM Sci, professor

Rudenko M.V., MD, PhD

Sviridov S.V., MD, DM Sci, professor

Tzarenko S.V., MD, DM Sci, professor



Abbott

- Способствует восстановлению клеток сердца^{1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%³
- Хорошо переносится при длительной терапии^{4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{1, 6}



Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % ([2–26] $p = 0.0226$) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % ([5–32] $p = 0.0082$). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ($p = 0.041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ($p = 0.009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ($p = 0.013$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия; эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии); в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы. Гипертриглицеридемия. Рекомендуемая доза составляет 2 капсулы в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоскана А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоскана А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880–883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675–90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897–1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223–1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447–455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

Результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с использованием ранних и отсроченных коронарных вмешательств в разных возрастных группах

Г. А. Газарян, Г. А. Нефедова, Л. Г. Тюрина, И. В. Захаров, А. С. Ермолов

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилась оценка результатов лечения больных с передним ИМ $\uparrow$ ST с использованием первичных ЧКВ в разных возрастных группах, в том числе при поздней госпитализации с учетом исходного риска смерти (РС). В исследование включено 804 больных с передним ИМ $\uparrow$ ST в возрасте от 28 до 91 года, поступивших в НИИ СП имени Н. В. Склифосовского с 2008 по 2017 год: из них 583 – с первичными ЧКВ, выполненными в первые 12 часов (311 больных) и при поздней госпитализации – через 12–72 часа (272 пациента), а также 221 больной без ЧКВ. Соотношение больных с ЧКВ у лиц младше 65, 65–75 и старше 75 лет составило 340, 139 и 104, без ЧКВ – 126, 47 и 48 соответственно. У 26 умерших после ЧКВ и 39 без вмешательств определяли состояние коронарного русла, площадь поражения миокарда и непосредственную причину смерти. Установлено, что при ИМ $\uparrow$ ST в отсутствие реперфузионной терапии (РТ) исходно высокому РС соответствует высокая летальность. Она складывается из лиц преимущественно пожилого и особенно старческого возраста, у которых чаще присутствует поражение основных коронарных артерий, обуславливающее обширную площадь инфаркта с развитием фатальных осложнений. Применение первичных ЧКВ, в том числе при поздней госпитализации, позволяет предотвратить прогрессирование острой сердечной недостаточности, формирование аневризмы ЛЖ, сокращает частоту летальных исходов. В разные периоды уровень летальности при применении первичных ЧКВ, в том числе отсроченных, колеблется, он может повыситься при значительном увеличении госпитализированных старческого возраста. Повышение летальности ассоциируется с осложнениями, возникающими в том числе в ходе процедур при тяжелом многососудистом поражении КА, чаще присутствующем у этой категории больных. Достижение ангиографического успеха даже в отсутствие ЭКГ-признаков реперфузии позволяет существенно снизить летальность во всех возрастных группах. Высокий РС является оптимальным показанием для использования отсроченных процедур. Неотложное применение первичных ЧКВ, в том числе при поздней госпитализации, позволяет оптимизировать лечение ИМ $\uparrow$ ST, достичь максимального снижения летальности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, возрастные группы, пожилой и старческий возраст, первичные вмешательства до 12 часов и через 12–72 часа, ЭКГ-признаки реперфузии, ангиографический успех.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of treatment of myocardial infarction with ST-segment elevation using early and delayed coronary interventions in different age groups

G. A. Gazaryan, G. A. Nefedova, L. G. Tyurina, I. V. Zakharov, A. S. Ermolov

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to assess the treatment results in patients with anterior STEMI using primary PCI in different patient age groups, including those at late hospitalization, taking into account the initial mortality risk (MR). The study included 804 patients with anterior STEMI, aged 28 to 91 years, who were admitted to N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in the period from 2008 to 2017: 583 of them had the primary PCI performed either within the first 12 hours from the disease onset (311 patients) or at late hospitalization: after 12–72 hours (272 patients); and 221 patients treated without PCI. The distribution of patients by age: under 65 years old, 65–75 years old, and over 75 years old was 340, 139, and 104 in the PCI group, and 126, 47, and 48 in the group without PCI, respectively. In 26 death cases after PCI and in 39 of died without interventions, the state of the coronary bed, the affected area, and the immediate cause of death were determined. We have found that in the absence of reperfusion therapy (RT) in STEMI, the initially high baseline MR assessed by TIMI Risk Score corresponds to high mortality. It affects people of predominantly elderly and, especially, senile age, who more often have a proximal lesion of the main coronary arteries, which causes an extensive area of infarction with the development of fatal complications. The use of primary PCIs, including those at late hospitalization, prevents the progression of acute heart failure, the formation of LV aneurysms, and reduces the deaths rate. In different periods of time, the mortality rate with the use of primary PCI, including the delayed ones, fluctuates; it can rise with a significantly increasing number of the hospitalized at senile age. An increase in mortality is associated with complications, including those arising during procedures in severe multivessel coronary artery disease, which is more common in this patient population. Achieving angiographic success even in the absence of ECG signs of reperfusion can significantly reduce mortality in all age groups. High MR is an optimal indication for using delayed procedures. An urgent use of primary PCIs, including those at late hospitalization, allows the optimization of the STEMI treatment, and the achievement of the maximum reduction in mortality.

KEY WORDS: ST-segment elevation myocardial infarction, age groups, elderly and senile age, primary interventions within 12 hours and after 12–72 hours, ECG signs of reperfusion, angiographic success.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Известно, что исходный риск смерти (РС) при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST) варьирует в очень широких пределах. Величина его зависит от клинической значимости инфаркт-связанной артерии (ИСА), площади поражения, сопутствующей патологии, выраженности проявлений острой сердечной недостаточности. Сочетание этих независимых и вместе с тем взаимосвязанных факторов в пожилом и старческом возрасте резко повышает вероятность неблагоприятного исхода, усугубляющаяся поздней госпитализацией, характерной для этой категории больных.

Вплоть до последних нескольких лет чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) в старших возрастных группах выполнялись редко, при этом результаты были хуже, чем в общей популяции [1]. Вмешательства стали применять чаще только после введения в повседневную практику федеральных стандартов, не предусматривающих возрастных ограничений. С увеличением числа первичных ЧКВ в пожилом и старческом возрасте, включая отсроченные при позднем поступлении, оценка результатов таких вмешательств стала актуальной, в том числе с позиции риска развития интрапроцедурных осложнений. В крупных рандомизированных исследованиях и в текущих рекомендациях данной проблеме уделяется недостаточное внимание [2, 3, 4]. Вместе с тем сохраняется ряд важных вопросов, связанных с результативностью применения первичных ЧКВ, в том числе при позднем поступлении у лиц пожилого и особенно старческого возраста – фактора, являющегося наиболее весомым предиктором высокого риска смерти (РС). Какова частота ангиографических и ЭКГ-признаков реперфузии при применении первичных ЧКВ, включая отсроченные при позднем поступлении в разных возрастных группах, каковы особенности танатогенеза при применении ЧКВ и в отсутствие РТ, какова оптимальная тактика лечения ИМ $\uparrow$ ST в разных возрастных группах, в том числе при поздней госпитализации? Практическая значимость этих вопросов не вызывает сомнения, они могут позволить более объективно оценить результаты первичных ЧКВ, определить пути снижения летальности, разработать оптимальную тактику лечения ИМ $\uparrow$ ST.

НИИ СП имени Н. В. Склифосовского располагает большим клиническим материалом, позволяющим осветить поставленные задачи [5]. Многолетний опыт использования ранних и отсроченных ЧКВ с учетом исходного РС свидетельствует, что сопоставление эффективности лечения в разных возрастных группах предпочтительнее при ИМ $\uparrow$ ST передней локализации, при которой чаще развиваются фатальные осложнения и более наглядны ЭКГ-признаки реперфузии [6].

Целью работы в этой связи явилась оценка результатов лечения больных с передним ИМ $\uparrow$ ST с использованием первичных ЧКВ в разных возрастных группах, в том числе при поздней госпитализации с учетом исходного РС.

Материалы и методы

В исследование включено 804 больных с передним ИМ $\uparrow$ ST без тромболитической терапии в возрасте от 28 до 91 года, поступивших в клинику неотложной кардиологии НИИ СП имени Н. В. Склифосовского с 2008 по 2017 год: из них 583 – с первичными ЧКВ, выполненными в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения в первые 12 часов (311 больных) и при более поздней госпитализации – через 12–72 часа от начала болевого синдрома (272 пациента), а также 221 больной на медикаментозной терапии без ЧКВ, не выполненных по разным причинам, включая позднюю госпитализацию, или ввиду занятости ангиографического кабинета, а также по техническим причинам. Соотношение больных с первичными ЧКВ у лиц младше 65 лет, 65–75 и старше 75 лет составило 340, 139 и 104, без ЧКВ – 126, 47 и 48 соответственно. У всех пациентов определяли количественный РС по TIMI [7]. Ангиографический успех оценивали по достижению кровотока TIMI 3 в ИСА в сопоставлении с ЭКГ признаками реперфузии в виде редукции сегмента ST, превышающей 50 % максимальной элевации через час после ЧКВ. Показатели общей и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) оценивали методом эхокардиографии (Эхо-КГ). По данным аутопсии у 26 умерших после ЧКВ и 39 без вмешательств определяли состояние коронарного русла, площадь поражения и непосредственную причину смерти.

Результаты исследования

С внедрением в практику ЧКВ в западных странах при лечении ИМ $\uparrow$ ST был изначально избран курс на обеспечение ранних ЧКВ и сокращение сроков их применения. Многие специалисты придерживаются этого принципа и в настоящее время – считают, что дальнейшее снижение летальности при ИМ $\uparrow$ ST зависит от разрешения несоответствия между достижением ангиографического успеха и отсутствием ЭКГ-признаков реперфузии. С целью уточнения ангиографического эффекта, оцениваемого по степени эпикардialного кровотока, были разработаны дополнительные шкалы TIMI blush grade и TIMI myocardial perfusion grade, отражающие степень достижения миокардialного кровотока, однако они не получили широкого клинического распространения [8, 9]. На наш взгляд, проблема значительно шире, она касается не только ранней госпитализации и феномена *no-reflow*, но и позднего поступления больных, чаще встречающегося в старших возрастных группах, риска интрапроцедурных осложнений у этой категории больных, отсутствия оптимальных показаний для применения отсроченных вмешательств. Согласно рекомендациям они допускаются при сохраняющихся признаках ишемии, на практике чаще решение остается на усмотрение оператора, исходя из опыта института их применение целесообразно при высоком РС. При поздней госпитализации у лиц пожилого и старческого возраста он нередко достигает верхнего уровня шкалы TIMI.

Таблица 1
Предикторы риска смерти по TIMI у больных с первичными ЧКВ, в том числе отсроченными, при переднем ИМ[†]ST в разных возрастных группах

Предикторы РС	До 65 лет, n = 340	65–75 лет, n = 139	Старше 75 лет, n = 104
Старше 75 лет, n (%)	–	–	104 (100)
Старше 65 лет, n (%)	–	139 (100)	–
ИБС / ГБ / СД, n (%)	264 (78)	118 (85)	94 (90)
↑ST в грудных отведениях, n (%)	340 (100)	139 (100)	104 (100)
Killip II–IV ст., n (%)	175 (51)	75 (54)	63 (61)
ЧСС выше 100 уд., n (%)	35 (10)	17 (12)	16 (15)
АД ниже 100 мм рт. ст., n (%)	19 (6)	14 (10)	14 (13)
Вес менее 67 кг, n (%)	27 (8)	13 (9)	13 (12)
РТ несвоевременная, n (%)	164 (48)	66 (47)	42 (40)

Таблица 2
Одно-, двух- и трехсосудистое поражение КА у больных с первичными ЧКВ, в том числе отсроченными, при переднем ИМ[†]ST в разных возрастных группах

	До 65 лет, n = 340	65–75 лет, n = 139	Старше 75 лет, n = 104	p
Однососудистое, n (%)	240 (71)*	44 (32)	20 (19)	< 0,0010
Двухсосудистое, n (%)	75 (22)	68 (49)	43 (41)	0,8477
Трехсосудистое, n (%)	25 (7)*	27 (19)	41 (40)	< 0,0010

Примечание: * – $p < 0,05$; значимые различия выявлены между I и II группой, I и III группой; между II и III группой значимых различий не выявлено.

Таблица 3
Соотношение больных с фракцией выброса ЛЖ менее 40 % в динамике при применении первичных ЧКВ, в том числе отсроченных, в разных возрастных группах

	Исходно	В динамике	p
До 65 лет, n = 340	23%	7%*	< 0,001
65–75 лет, n = 139	27%	13%*	< 0,001
Старше 75 лет, n = 104	29%	17%*	< 0,001

Примечание: * – $p < 0,05$; p – значимые различия в сравнении с исходными показателями.

У больных с первичными ЧКВ при оценке частоты независимых предикторов РС наиболее весомые из них, пожилой и старческий возраст, составили 24 и 18 % соответственно. Проявления острой сердечной недостаточности (Killip II–IV) в этих группах достигали 54 и 61 %; ЧСС, превышающая 100 уд. в минуту – 12 и 16 %, гипотония с уровнем систолического АД менее 100 мм рт. ст. – 10 и 13 % соответственно. В группе больных младше 65 лет частота этих предикторов, как и ранее диагностированной ИБС, артериальной гипертензии и сахарного диабета, встречалась реже (табл. 1). Соотношение первичных ЧКВ, выполненных в первые 12 часов и последующие 12–72 часа, составило 53 и 47 %

соответственно. В среднем исходный РС составил 5 баллов или 12 %; с учетом среднего, пожилого и старческого возраста – 3,8 балла или 7 %, 6,0 балла или 16 % и 7,5 балла или 25 % соответственно.

При коронарографии у больных с ранними и отсроченными ЧКВ поражение ПМЖВ в проксимальной и средней трети распределилось поровну. Частота окклюзий, субокклюзий и стеноза, превышающего 75 %, составила 65, 20 и 15 %, изолированного двух- и трехсосудистого поражения – 52, 32 и 16 % соответственно. Однако это соотношение существенно менялось в зависимости от возрастных групп. Среди лиц младше 65 лет превалировало изолированное поражение ПМЖВ, старше 65 и особенно 75 лет – многососудистое поражение: 68 и 81 % соответственно (табл. 2).

Ангиографический успех констатирован у 90 % больных; с учетом среднего, пожилого и старческого возраста – у 95, 85 и 79 % соответственно. ЭКГ-признаки реперфузии были отмечены значительно реже. Через час после ранних ЧКВ редукция сегмента ST, превышающая 50 % от максимальной элевации, выявлена в 47 % наблюдений; меньше 50 % – в 44 % наблюдений; еще в 9 % имело место нарастание элевации сегмента ST. С учетом среднего, пожилого и старческого возраста, ЭКГ-признаки реперфузии были определены в 53, 44 и 10 % соответственно. У значительной части больных с недостаточной редукцией сегмента ST она нарастала к концу первых суток, реже – в последующие дни стационарного лечения, и только у единичных больных сохранялась длительно. После отсроченных ЧКВ ускоренная и замедленная эволюция ЭКГ-изменений распределилась поровну. У больных с редукцией сегмента ST меньше 50 % через час после ранних процедур и замедленной эволюции ЭКГ изменений после отсроченных, при пересмотре ангиограмм кровотоков в ИСА, расцененный как нормальный, в значительной части наблюдений был ослабленным. Различия в частоте определения ангиографического успеха могли быть связаны с завышенной оценкой степени финального кровотока, определяемой визуально. По-видимому, этим можно объяснить существенные различия, по данным разных авторов, в частоте феномена *no-reflow*.

Достижение ЭКГ-признаков реперфузии сопровождалось улучшением сократительной функции ЛЖ, разрешением проявлений острой сердечной недостаточности. Среди лиц младше 65 лет соотношение больных с фракцией выброса ЛЖ меньше 40 % уменьшилось с 23 до 7 %; в возрасте 65–75 лет с 27 до 13 %, старше 75 лет – с 29 до 17 % (табл. 3). В отсутствии ЭКГ-признаков реперфузии сохранялись исходно сниженные показатели ФВ ЛЖ. Частота формирования аневризмы ЛЖ достигала 24 %, однако в большинстве случаев они носили локальный характер, ограничиваясь 1–2 сегментами; частота аневризм с вовлечением четырех сегментов составила 4 %.

У больных с применением первичных ЧКВ наиболее выраженные различия определены в показателях госпитальной летальности. В среднем за 10 лет она

Таблица 4

Исходный риск смерти и госпитальная летальность при различных стратегиях лечения больных с передним ИМ†ST с учетом разных возрастных групп

	РС больных с ЧКВ, n = 583	Летальность больных с ЧКВ, n = 583	РС больных без ЧКВ, n = 221	Летальность больных без ЧКВ, n = 221	p
До 65 лет	3,8 балла / 7%	2,6%*; n = 310	4,4 балла / 9,4%	10,3%, n = 126	< 0,001
65–75 лет	6,0 балла / 16%	4,3%*; n = 139	6,8 балла / 22%	19,1%, n = 47,0	< 0,001
Старше 75 лет	7,5 балла / 25%	10,6%*; n = 104	8,0 балла / 27%	35,4%, n = 48,1	< 0,001

Примечание: * – $p < 0,05$, p – значимые различия между группами по летальности с и без ЧКВ.

составила 4,5%; с учетом возраста младше 65 лет – 2,6; 65–75 лет – 4,3%; старше 75 лет – 10,6%. И тем не менее эти показатели оказались в 2–3 раза ниже, чем исходный РС в соответствующих возрастных группах (табл. 4). Высокий уровень летальности среди лиц пожилого и особенно старческого возраста свидетельствует о необходимости анализа причин, их обуславливающих. Так, в течение 2 лет при возросшем количестве больных старческого возраста летальность при применении первичных ЧКВ, в том числе отсроченных, составила 14,9%, тогда как за остальные 8 лет – только 2,9%, при этом показатели увеличились во всех возрастных группах, но значительно в большей мере среди лиц старческого возраста. На наш взгляд, повышение летальности, особенно среди лиц старше 75 лет, могло явиться следствием осложнений, в том числе возникающих в ходе процедур при тяжелом многососудистом поражении КА, чаще присутствующем в старческом возрасте.

Среди пациентов с ЧКВ за 10 лет умерло 26 больных, поровну с учетом ранних и поздних сроков их применения. Из них лица среднего, пожилого и старческого возраста составили 9, 6 и 11 соответственно. У всех умерших, кроме одного, отсутствовали ангиографические признаки реперфузии, элевация сегмента ST оставалась на исходном уровне. У большей части из них кровотоков в ИСА соответствовал TIMI 0–1. В единственном наблюдении с кровотоком TIMI 3 смерть последовала через несколько часов после реэлевации в связи с тромбозом в стенке. Большинство летальных исходов имело место в первые часы после ЧКВ. У всех умерших старческого и пожилого возраста, кроме одного, подтвердилось проксимальное поражение ПМЖВ в сочетании со значимыми стенозами в других КА, у двух в возрасте до 65 лет – изолированная окклюзия ПМЖВ. Площадь инфаркта составила 30–50%, наиболее частой причиной смерти являлся нарастающий отек легких.

Из представленных данных следует, что успешное применение ЧКВ, в том числе отсроченных, снижает частоту прогрессирования дисфункции ЛЖ, прерывает формирование аневризмы, существенно сокращает летальность по сравнению с исходным РС. Более высокие показатели летальности в пожилом и особенно старческом возрасте ассоциируются с осложнениями, возникающими в том числе в ходе процедур при тяжелом многососудистом поражении КА, чаще присутствующем у этой категории больных.

Среди больных без ЧКВ лиц старческого возраста в процентном соотношении оказалось больше, чем в группе с вмешательствами. Чаше определялись и более выраженные проявления острой сердечной недостаточности, исходный РС составил 6,3 балла или 20% по шкале TIMI. Высокому исходному РС соответствовала высокая летальность, в среднем она достигала 17,6%, в разных возрастных группах – 10,3, 19,1 и 35,4% соответственно. Эти показатели оказались в несколько раз выше, чем при применении первичных ЧКВ, свидетельствуя об эффективности РТ во всех возрастных группах (табл. 5).

Анализ смертельных исходов среди больных без РТ свидетельствовал о крайней тяжести их исходного состояния. В большинстве наблюдений РС превышал верхний уровень шкалы TIMI. За 10 лет умерло 39 пациентов; с учетом среднего, пожилого и старческого возраста – 13, 9 и 17 соответственно. Из умерших больных поступившие в первые 12 часов и через 12–72 часов составили 28 и 11 соответственно. Во всех наблюдениях, независимо от возраста, имело место поражение инфаркт-связанной ПМЖВ в проксимальной трети с гемодинамически значимыми стенозами в других артериях. Площадь инфаркта превышала 50%, наиболее частой причиной смерти являлись кардиогенный шок и выраженный отек легких. Из летальных исходов среди поступивших в первые 12 часов треть имела место в течении первого часа, еще треть – к концу

Таблица 5

Предикторы РС по TIMI у больных с передним ИМ†ST с учетом разных стратегий лечения

Предикторы РС	Первичные ЧКВ, n = 583	Без ЧКВ, n = 221
Старше 75 лет, n (%)	104 (18)	48 (22)
Старше 65 лет, n (%)	139 (24)	47 (21)
ИБС/ГБ/СД, n (%)	476 (82)	190 (86)
†ST в грудных отведениях, n (%)	583 (100)	221 (100)
Killip II–IV ст., n (%)	313 (54)	130 (59)
ЧСС выше 100 уд., n (%)	68 (12)	52 (24)
АД ниже 100 мм рт., n (%)	47 (8)	42 (19)
Вес менее 67 кг, n (%)	53 (10)	20 (9)
РТ несвоевременная, n (%)	272 (47)	221 (100)

первых суток, оставшиеся – в последующие дни лечения. Из умерших среди госпитализированных через 12–72 часа от начала болевого синдрома два летальных исхода состоялось в течение первого часа, еще два – через несколько часов от поступления, и остальные семь – в последующие дни. С учетом исходного РС, достигающего верхнего уровня шкалы TIMI, только безотлагательные ЧКВ могли в ряде случаев предотвратить смертельный исход. По данным литературы, успешные вмешательства при кардиогенном шоке позволяют снизить летальность до 50% [10]. Анализ летальных исходов свидетельствует, что основную роль в танатогенезе при переднем ИМ $\uparrow$ ST играет острая окклюзия ПМЖВ в проксимальной ее трети при трехсосудистом поражении КА, обуславливающие в отсутствии РТ обширную площадь инфаркта с развитием фатальных осложнений.

Из представленных данных следует, что при переднем ИМ $\uparrow$ ST в отсутствии РТ исходно высокому РС соответствует высокая частота летальных исходов, они имеют место преимущественно среди лиц пожилого и старческого возраста, у которых чаще присутствует проксимальное поражение основных коронарных артерий, обуславливающее обширную площадь инфаркта с развитием фатальных осложнений. Применение первичных ЧКВ, в том числе при поздней госпитализации, позволяет предотвратить прогрессирование острой сердечной недостаточности, формирование аневризмы ЛЖ, сокращает частоту летальных исходов. В разные периоды летальность при применении первичных ЧКВ, в том числе отсроченных, колеблется, она может повыситься при значительном увеличении числа госпитализированных старческого возраста. Повышение летальности ассоциируется с осложнениями, возникающими в том числе в ходе процедур при тяжелом многососудистом поражении КА, чаще присутствующем у этой категории больных. Достижение ангиографического успеха даже в отсутствии ЭКГ-признаков реперфузии позволяет существенно снизить летальность во всех возрастных группах. Высокий РС является оптимальным показанием для использования отсроченных процедур. Неотложное применение первичных ЧКВ, в том числе при поздней госпитализации, позволяет оптимизировать лечение ИМ $\uparrow$ ST, достичь максимального снижения летальности.

Список литературы / References

1. Алтарев С.С., Барабаш О.А., Помешкина С.А., Кашталап В.В., Зыков М.В., Тавлуева Е.В., Барабаш Л.С. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Кардиология 2012; 6. С. 4–9.
2. Altarev S.S., Barabash O.L., Pomeshkina S.A., Kashtalap V.V., Zikov M.V., Tavluева E.V., Barabash L.S. Reasons for refusing reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. Cardiology 2012; 6. P. 4–9.
3. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 61. C. 485–510. doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742c84
4. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018. No. 2. P. 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Saunderson C.E.D., Brogan R.A., Simms A.D. et al. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. Age and Ageing. 2014; 43: P. 450–455. DOI: 10.1093/ageing/afu034.
6. Хубутия М.Ш., Газарян Г.А., Захаров И.В. Реперфузионная терапия в остром периоде инфаркта миокарда. 2010. С. 134–160. Khubutia M. Sh., Gazaryan G. A., Zakharov I. V. Reperfusion therapy in the acute period of myocardial infarction. 2010. P. 134–160.
7. Газарян Г.А., Честухин В.В., Захаров И.В., Ермолов А.С. Эффективность чрескожных коронарных вмешательств в остром периоде переднего инфаркта миокарда с учетом различной организации рентгенэндоваскулярной службы. Медицинский алфавит № 36/2020. Кардиология и неотложная медицина (4). С. 5–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-36-5-10.
8. Gazaryan G. A., Chestukhin V. V., Zakharov I. V., Ermolov A. S. Efficiency of percutaneous coronary interventions in the acute period of anterior myocardial infarction, taking into account the different organization of the X-ray endovascular service. Medical Alphabet No. 36/2020. Cardiology and emergency medicine (4). P. 5–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-36-5-10.
9. Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation. 2000. No. 102. P. 2031–2037. DOI: 10.1161/01.cir.102.17.2031.
10. Amal Hafez Ahmed, Amr elHadidy, Mohamed Helmy, Ashraf Hussein, Abdalla Elagha. Myocardial perfusion grade by coronary angiography can predict final infarct size and left ventricular function in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with a pharmacoinvasive strategy. Open Access Maced J Med Sci & 2021 Mar 01; 9 (B): 184–190.
11. Jose P. S. Henriques, Felix Zijlstra, Arnoud W. J. van't Hof, Menko-Jan de Boer, Jan-Henk E. Dambrink, Marsel Gosselink et al (2003). Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. Circulation. 2203; 107 C & 2115–19. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065221.06430.ED
12. Cyrus Vahdatpour, MD; David Collins, MD; Sheldon Goldberg, MD, FACC. Cardiogenic Shock. Journal of the American Heart Association. 2019; 8e011991. DOI: 10.1161/JAHA.119.011991

Статья поступила / Received 11.05.2021
Получена после рецензирования / Revised 18.05.2021
Принята к публикации / Accepted 20.05.2021

Сведения об авторах

Газарян Георгий Арташесович, д.м.н., проф. E-mail: gigns@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-5090-6212
Нефедова Галина Александровна, к.м.н.
Тюрина Ляля Георгиевна. ORCID: 0000-0001-9941-8885
Захаров Игорь Валерьевич, к.м.н. ORCID: 0000-0002-3946-6153
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Газарян Георгий Арташесович. E-mail: gigns@mail.ru

About authors

Gazaryan George A., DM Sci, professor. E-mail: gigns@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-5090-6212
Nefedova Galina A., Phd Med
Tyurina Lyalya G. ORCID: 0000-0001-9941-8885
Zakharov Igor, V., Phd Med. ORCID: 0000-0002-3946-6153
Ermolov Alexander S., DM Sci, professor, corr. member of RAS

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Gazaryan George A. E-mail: gigns@mail.ru

Для цитирования: Газарян Г.А., Нефедова Г.А., Тюрина Л.Г., Захаров И.В., Ермолов А.С. Результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с использованием ранних и отсроченных коронарных вмешательств в разных возрастных группах. Медицинский алфавит. 2021; (17): 8–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-8-12

For citation: Gazaryan G. A., Nefedova G. A., Tyurina L. G., Zakharov I. V., Ermolov A. S. Results of treatment of myocardial infarction with ST-segment elevation using early and delayed coronary interventions in different age groups. Medical alphabet. 2021; (17): 8–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-8-12



Комбинированная гиполипидемическая терапия с позиций современных рекомендаций по лечению дислипидемии

О. Д. Остроумова^{1,2}, А. И. Кочетков¹, А. И. Листратов¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности, а, по прогнозам, ее распространенность в ближайшем будущем будет увеличиваться. Одним из важнейших факторов риска ИБС являются дислипидемии, совершенствованию подходов к коррекции которых в настоящее время уделяется особое внимание. В новом пересмотре российских рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями (2020) приоритеты отданы высокоинтенсивной статинотерапии: введены новые более жесткие целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Также эксперты подчеркивают важную роль фракции холестерина липопротеинов, не относящихся к категории высокой плотности (ХС-не-ЛПВП), прежде всего триглицеридов и вводят их целевые уровни. С ХС-не-ЛПВП тесным образом связана концепция резидуального риска, остающегося несмотря на эффективную статинотерапию и достижения целевого уровня ХС-ЛПНП. Здесь важнейшее значение имеет гипертриглицеридемия, способствующая повышению риска ИБС и сердечно-сосудистой смертности. Исходя из этого для существенного улучшения прогноза и снижения резидуального риска эффективным подходом является комбинированная гиполипидемическая терапия в виде сочетания высокоинтенсивного статина и фенофибрат. Согласно данным исследований, розувастатин обеспечивает снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$, имеет широкий спектр плеiotропных эффектов в сочетании с оптимальным профилем безопасности. Фенофибрат позволяет высокоэффективно снижать уровень триглицеридов и реализует дополнительные протективные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Логическим продолжением принципа комбинированной гиполипидемической терапии стало появление фиксированной комбинации (ФК) розувастатина и фенофибрат, которая уже имеет свою доказательную базу исследований, свидетельствующую о комплексном и взаимодополняющем влиянии на нарушенный липидный спектр крови, хорошим профилем безопасности терапии, а форма «одной таблетки» существенно повышает приверженность пациентов к лечению. Можно ожидать, что широкое применение в клинической практике ФК розувастатина и фенофибрат позволит эффективно снизить резидуальный сердечно-сосудистый риск и тем самым обеспечит улучшение прогноза для пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дислипидемия, резидуальный риск, гипертриглицеридемия, атеросклероз, фиксированная комбинация, розувастатин, фенофибрат.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined lipid-lowering therapy from standpoint of modern guidelines for management of dyslipidaemias

O. D. Ostroumova^{1,2}, A. I. Kochetkov¹, A. I. Listratov¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of death, and its prevalence is projected to increase in the near future. Dyslipidemia is one of the most important risk factors for CAD, and special attention is currently being paid to improving approaches to its correction. In the new revision of the Russian Guidelines for the Management of Patients with dyslipidemia (2020), priorities are given to high-intensity statin therapy: new more strict target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are introduced. Experts also emphasize the important role of the cholesterol fraction of non-high-density lipoproteins (non-HDL-C), primarily triglycerides, and introduce their target levels. The concept of residual risk, which remains despite effective statin therapy and achievement of the target level of LDL-C, is closely related to non-HDL-C. Here, hypertriglyceridemia is of crucial importance, contributing to an increased risk of coronary heart disease and cardiovascular mortality. Therefore, combined lipid-lowering therapy in the form of a combination of high-intensity statin and fenofibrate is an effective approach to significantly improve the prognosis and reduce the residual risk. According to research data, rosuvastatin provides a reduction in LDL-C by $\geq 50\%$, has a wide range of pleiotropic effects in combination with an optimal safety profile. Fenofibrate allows you to effectively reduce the level of triglycerides and implements additional protective effects on the cardiovascular system. The logical continuation of the principle of combined lipid-lowering therapy was the appearance of a fixed combination (FC) of rosuvastatin and fenofibrate, which already has its own evidence base of studies indicating a complex and complementary effect on the disturbed blood lipid spectrum, a good safety profile of therapy, and the form of 'single-pill' significantly increases patients adherence to treatment. It can be expected that the widespread use of rosuvastatin and fenofibrate in clinical practice will effectively reduce the residual cardiovascular risk and thus provide an improved prognosis for patients.

KEY WORDS: dyslipidemia, residual risk, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, single-pill combination, rosuvastatin, fenofibrate.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей мировой причиной смертности, причем, несмотря на понимание всей значимости данного заболевания для системы здравоохранения и активное изучение и разработку новейших стратегий по профилактике и лечению данного заболевания, в том числе на государственном уровне, ежегодное количество фатальных исходов на фоне ИБС в глобальных

масштабах продолжает неуклонно расти – если в 2000 году эта цифра составляла 2 млн смертей, то в 2019 года она достигла 8,9 млн, что представляет собой 16% общей структуры смертности от всех причин [1]. Аналогично растет и бремя инвалидизации, связанной с ИБС: так, количество лет жизни с поправкой на нетрудоспособность, ассоциированных с коронарной болезнью, в 1990 году находилось

на уровне 47 млн а к 2020 году возросло практически вдвое, составив 82 млн [2]. Неутешительны и прогнозы в отношении распространенности ИБС. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study) [3], опубликованных в 2020 году, по состоянию на 2017 год в мире ИБС страдали 126 млн человек, что соответствует распространенности 1655 случаев на 100 тыс. человек, и, согласно расчетам экспертов, эта цифра к 2030 году может увеличиться до 1845 случаев на 100 тыс. человек.

Как известно, основой развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий, который, в свою очередь, имеет множество факторов риска своего развития, и среди них дислипидемии играют одну из важнейших ролей [4]. Так, например, доказано, что повышение концентрации общего холестерина на каждый 1 ммоль/л ведет к повышению на 45 % риска нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС [5]. В 2020 году вышел в свет новый, седьмой пересмотр российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [6]. В данном документе обращают на себя внимание ряд ключевых позиций.

Во-первых, как и прежде, главной мишенью липидснижающей терапии является уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и экспертами введены новые, более жесткие целевые значения ХС-ЛПНП: у пациентов умеренного риска это уровень менее 2,6 ммоль/л, а у пациентов высокого и очень высокого риска – менее 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно или снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ в сравнении с исходным уровнем [6]. Более того, выделена категория больных экстремального риска, и у них в качестве оптимальной концентрации ХС-ЛПНП можно рассматривать уровень менее 1,0 ммоль/л [6]. То есть на сегодняшний день приоритетной стратегией снижения концентрации в крови ХС-ЛПНП является принцип «чем ниже, тем лучше», и такая концепция абсолютно оправдана, поскольку, как показано во множестве исследований [7, 8], она обеспечивает наилучшее влияние на прогноз. Так, например, снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л обеспечивает сокращение относительно риска сердечно-сосудистых событий на 22 %, снижение же их уровня на 2–3 ммоль/л может позволить уменьшить сердечно-сосудистый риск уже на 40–50 % [9]. Кроме того, в рекомендациях [6] эксперты обращают внимание, что у пациентов с метаболическим синдромом или сахарным диабетом, также при ожирении, высоком уровне триглицеридов, или очень низком ХС ЛПНП важными маркерами дислипидемии и вторичной целью гиполипидемической терапии может служить уровень холестерина липопротеидов, не относящихся к фракции высокой плотности (ХС-не-ЛПВП). Так, у пациентов высокого риска желателен уровень ХС-не-ЛПВП менее 2,6 ммоль/л, у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска – менее 2,2 ммоль/л, а у больных очень высокого риска с повторными сердечно-сосудистыми событиями возможно достижение уровня ХС-не-ЛПВП ниже 1,8 ммоль/л.

Во-вторых, в обновленных рекомендациях по дислипидемиям [6] как основополагающий принцип

гиполипидемической терапии постулируется применение высокоинтенсивной статинотерапии, то есть использование статинов в максимально переносимых дозировках. К числу таких препаратов относится, прежде всего, розувастатин, который позволяет снизить уровень ХС-ЛПНП как минимум на 50 %, а также доказал [10, 11] свои преимущества в сравнении с другими препаратами своего класса. Так, в метаанализе The individual patient meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin (VOYAGER) [10] у 15800 пациентов с гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов [ТГ] 2,0–10,0 ммоль/л) оценивались эффекты розувастатина, atorvastatina и simvastatina на уровень ХС-ЛПНП и ТГ. Как установили авторы, именно розувастатин в статистически значимо большей степени ($p < 0,05$) снижал уровень ХС-ЛПНП в сравнении с эквивалентными или удвоенными дозами atorvastatina и simvastatina. Кроме того, розувастатин статистически значимо более выражено ($p < 0,05$) снижал уровень ТГ в дозе 10 мг по сравнению с atorvastatinом 10 мг, а в дозах 10–40 мг – по сравнению с simvastatinом.

В дополнение к этому розувастатин доказано улучшает прогноз. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) [11] изучалось влияние розувастатина 20 мг в сравнении с плацебо у 17802 здоровых лиц с уровнем ХС-ЛПНП менее 3,4 ммоль/л и С-реактивным белком $\geq 2,0$ мг/л на частоту комбинированной первичной конечной точки в виде сочетания инфаркта миокарда, инсульта, необходимости в реваскуляризирующих вмешательствах, госпитализаций с связи с нестабильной стенокардией и сердечно-сосудистой смертности. Медиана периода наблюдения составила 1,9 года. Розувастатин обеспечил снижение содержания ХС-ЛПНП на 50 % и высокочувствительного С-реактивного белка – на 37 %. В сравнении с плацебо, в группе розувастатина частота комбинированной конечной точки в целом была ниже на 44 % ($p < 0,00001$), частота инфаркта миокарда – ниже на 54 % ($p = 0,002$), инсульта – ниже на 48 % ($p = 0,002$), процедур реваскуляризации или нестабильной стенокардии – ниже на 47 % ($p < 0,001$), смертности от всех причин – ниже на 20 % ($p = 0,020$).

Вместе с тем, даже несмотря на терапию статинами и достижение целевого уровня ХС-ЛПНП и коррекцию сопутствующих факторов (артериального давления, гликемии при наличии сахарного диабета), у пациентов сохраняется существенный остаточный, или резидуальный, сердечно-сосудистый риск, который связан с холестерином липопротеидов, не относящихся к фракции высокой плотности (ХС-не-ЛПВП), прежде с повышенным содержанием ТГ, а также снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [6, 9, 12]. Согласно результатам метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований ($n = 90056$) [13, 14], несмотря на эффективное снижение ХС-ЛПНП, у одного из семи пациентов в течение ближайших 5 лет возникают неблагоприятные сердечно-сосудистые события. С практической

точки зрения, важно, что дальнейшее снижение уровня ХС-ЛПНП не приводит к уменьшению этого резидуального сердечно-сосудистого риска [8, 15]. Концепции резидуального риска уделяется особое внимание в обновленных российских рекомендациях по дислипидемиям [6], а также на международном уровне, где экспертами была создана инициатива по снижению резидуального риска (Residual Risk Reduction Initiative, R³I) [12].

В исследовании Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART) [16] было показано, что дислипидемия (в виде повышения соотношения ApoB/ApoA1) обуславливает приблизительно 50 % риска развития инфаркта миокарда, включая и резидуальный сосудистый риск [12]. Как уже указывалось выше, ХС-ЛПНП является не единственной фракцией, определяющей сердечно-сосудистый риск. У пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и (или) сахарным диабетом, и (или) метаболическим синдромом, как правило, наблюдаются комплексные проатерогенные изменения в липидном спектре крови, заключающиеся в повышении уровня ТГ, снижении содержания ХС-ЛПВП и нередко сочетающиеся с увеличением содержания аполипопротеина В и ХС-не-ЛПВП [12]. Как следует из данных исследования реальной клинической практики European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA) [17], в котором приняли участие 7641 лицо в возрасте 50 лет и старше без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием по крайней мере одного сердечно-сосудистого фактора риска, гипертриглицеридемия (ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л) встречается приблизительно в 21 % случаев, пониженный уровень ХС-ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин) – в 22 %, а сочетание данных нарушений – почти у 10 % участников. В дополнение к этому примерно 55 % лиц с такими проатерогенными изменениями (по отдельности либо в комбинации) не получали гиполипидемическую терапию в принципе [17].

Неблагоприятная прогностическая значимость повышения содержания уровень ТГ в крови в отношении ИБС была продемонстрирована во Фрамингемском исследовании [18], где уровень ТГ выше 1,7 ммоль/л прогрессивно увеличивал риск данного заболевания. Авторы пришли к выводу, что гипертриглицеридемия в сочетании с низким содержанием ХС-ЛПВП представляет собой независимый предиктор ИБС, который за период наблюдения 14 лет способствовал удвоению частоты развития последней. Другим важным, с практической точки зрения, выводом является факт низкой настороженности врачей в отношении такого варианта дислипидемии и инертность к инициации липидснижающей терапии, поскольку в этой ситуации, как следует из результатов исследования [18], уровень общего холестерина, как правило, остается ниже 5,2 ммоль/л или реже совсем незначительно превышает эту цифру.

Доказана взаимосвязь повышения уровня ТГ с сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин. Это было продемонстрировано в систематическом обзоре и метаанализе [19], в который вошли 1056 596 человек

в составе 61 исследования. В сравнении с референсным диапазоном ТГ 90–149 мг/дл (1,02–1,68 ммоль/л), отношение рисков (ОР) для сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов с содержанием в крови ТГ ниже 90 мг/дл (менее 1,02 ммоль/л) составило 0,83 (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,75–0,93), в группе с уровнем ТГ 150–199 мг/дл (1,69–2,25 ммоль/л) – 1,15 (95 % ДИ: 1,03–1,29), в группе с гипертриглицеридемией ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,26$ ммоль/л) – 1,25 (95 % ДИ: 1,05–1,50). Аналогичные ОР для смертности от всех причин в тех же группах по содержанию ТГ равнялись соответственно 0,94 (95 % ДИ: 0,85–1,03), 1,09 (95 % ДИ: 1,02–1,17) и 1,20 (95 % ДИ: 1,04–1,38). При увеличении концентрации ТГ на 1 ммоль/л показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин возрастали соответственно на 13 и 21 % ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Такая взаимосвязь между повышением уровня ТГ и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом объясняется проатерогенными свойствами липопротеинов, транспортирующих ТГ, и особенно продуктов их деградации – ремнантных фрагментов, богатых холестерином [20, 21]. Это связано непосредственно с их структурой – наличием аполипопротеина В или С-III, а также малыми размерами, позволяющими пенетрировать эндотелий сосудов [22]. Так, липопротеины, содержащие аполипопротеин В и имеющие диаметр менее 70 нм, в том числе богатые ТГ и их ремнантные фрагменты, способны проникать через эндотелиальный барьер, особенно при наличии его дисфункции, задерживаться в артериальной стенке и формировать отложения липидов [22].

ТГ представляют собой главный компонент липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронов, которые образуются соответственно в печени и кишечнике [20]. Липопротеинлипаза обеспечивает гидролиз ТГ, находящихся в ядре данных частиц, в результате чего и образуются ремнантные фрагменты, содержащие существенно больше холестерина в сравнении с ТГ. Часть из них захватывается печенью и расщепляется, а часть продолжает циркуляцию в системном кровотоке, подвергаясь дальнейшей модификации липопротеинлипазой и липазой печени и трансформируясь в высокоатерогенные ЛПНП [20]. ЛПНП, ремнанты ЛПОНП и хиломикроны могут захватываться макрофагами, превращая их в пенистые клетки, которые аккумулируются в стенке, запуская в ней воспаление и атерогенез. Следует отметить, что, в отличие от ЛПНП, ремнантам ЛПОНП и хиломикронов для участия в процессах атерогенеза не требуется окислительная модификация, и они обладают таким потенциалом *per se* [20].

Аполипопротеины, входящие в состав липопротеинов, транспортирующих ТГ, также влияют на метаболизм последних [20]. Так, например, ApoC-II является кофактором, необходимым для полной активации липопротеинлипазы, ApoA-V стимулирует ее активность, а ApoC-III, наоборот, ингибирует липопротеинлипазу и стимулирует в печени сборку и секрецию ЛПОНП [20]. Кроме того, ApoC-III способен активировать липазу печени, в результате чего ЛПОНП сначала трансформируются в ЛПНП, а затем в мелкие плотные ЛПНП (мЛПНП) [21]. мЛПНП

являются крайне высокоатерогенными липопротеинами, представляя собой фактор риска развития инфаркта миокарда (повышая его до трех раз) [23], способны к интенсивной окислительной модификации, длительно циркулируют в кровотоке в связи со слабой аффинностью к рецепторам липопротеинов низкой плотности, а их количество тесным образом взаимосвязано с уровнем ТГ [23, 24].

В обновленных российских рекомендациях по дислипидемиям [6] прописан алгоритм терапии гипертриглицеридемии. Так, при уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л необходимо инициировать терапию статинами. С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛПНП, но с ТГ выше 2,3 ммоль/л, следует добавить фенофибрат. У пациентов высокого и очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, также необходимо добавить фенофибрат, а при недостаточном эффекте последнего или при его непереносимости добавить омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты по 2 г два раза в день.

Комбинация статинов и фенофибрата в такой ситуации имеет ряд преимуществ и оказывает взаимодополняющие эффекты. С одной стороны, статины, ингибируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу, снижают синтез холестерина и оказывают плеiotропные эффекты, в числе которых активация рецепторов ЛПНП в печени, обеспечивающая захват и элиминацию ХС-ЛПНП из крови [25]. С другой стороны, фенофибрат, стимулируя PPAR- α (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors α – рецепторы α , активируемые пероксисомными пролифераторами), 1) повышает активность липопротеинлипазы, что ведет к расщеплению ТГ и ЛПОНП, 2) интенсифицирует синтез аполипидопротеинов А1 и А2, что повышает содержание антиатерогенных ЛПВП на 10–30%, ускоряет захват холестерина из крови, его метаболизм в печени и элиминацию из организма (снижение содержания в крови на 20–25%), 3) подавляет продукцию аполипидопротеинов В и С-III, в результате чего снижается концентрация ЛПНП (на 20–25%), ЛПОНП и ТГ (на 40–55%), 4) угнетает образование мЛПНП (на 51%), что замедляет атерогенез [26, 27].

Фенофибрат также оказывает и плеiotропные протективные сосудистые и системные эффекты, не связанные с липидным обменом. Препарат снижает активность молекул адгезии, угнетает синтез фибриногена, что улучшает реологические свойства крови и благоприятно сказывается на вероятности развития атеротромботических событий; ингибирует продукцию фактора роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor, VEGF), тем самым останавливая пролиферацию гладкомышечных клеток, входящих в том числе в структуру атеросклеротических бляшек, и неоваскуляризацию с формированием неполноценных сосудов; снимает отек сосудистой стенки за счет блокады фермента альдозоредуктазы; уменьшает вазоспазм за счет снижения выработки эндотелина и увеличения образования оксида азота; наконец, оказывает противовоспалительное действие путем снижения продукции медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 1 β , 6, С-реактивного белка) [26, 28].

Фенофибрат имеет широкую доказательную базу своей эффективности как в отношении коррекции дислипидемии, так и улучшения прогноза и выживаемости пациентов кардиологического профиля [29, 30, 31, 32, 33]. Заслуживает внимания двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) [29, 30], в котором изучалось влияние фенофибрата на прогрессирование коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа ($n = 418$), по данным количественной ангиографии. В работу включались пациенты в возрасте 45–60 лет с соотношением уровня общего холестерина к ХС-ЛПВП ≥ 4 в сочетании либо с ХС-ЛПНП 3,5–4,5 ммоль/л и ТГ $\leq 5,2$ ммоль/л, либо с ТГ 1,7–5,2 ммоль/л и ХС-ЛПНП $\leq 4,5$ ммоль/л, а также наличием как минимум одной области стеноза в коронарном русле, по данным исходной ангиограммы. Одной группе пациентов назначался фенофибрат в дозе 200 мг в сутки, вторая группа получала плацебо. Применение иной гиполлипидемической терапии, согласно дизайну исследования, было запрещено. Средний период наблюдения составил 39,6 месяца. Конечными точками являлась динамика от исходного уровня следующих параметров: средний минимальный диаметр просвета, средний диаметр сегмента, средний процент стеноза по диаметру. В результате установлено, что в группе фенофибрата, в сравнении с плацебо, прогрессирование уменьшения минимального диаметра сосуда было на 40% статистически значимо ($p = 0,029$) менее выражено, а снижение среднего диаметра сегмента коронарного русла и увеличение стеноза по отношению к исходному уровню было менее выражено соответственно на 25% ($p = 0,171$) и 42% ($p = 0,020$). Терапия фенофибратом обеспечивала статистически значимое снижение ($p < 0,001$ во всех случаях) по сравнению с плацебо уровня ТГ (с $2,59 \pm 1,24$ до $1,71 \pm 0,75$ ммоль/л), общего холестерина (с $5,56 \pm 0,74$ ммоль/л), ХС-ЛПНП (с $3,37 \pm 0,69$ до $3,16 \pm 0,54$ ммоль/л), аполипидопротеина В (с $1,16 \pm 0,18$ до $1,03 \pm 0,22$ г/л) и увеличение концентрации ХС-ЛПВП (с $1,01 \pm 0,19$ до $1,08 \pm 0,24$ ммоль/л). Кроме того, терапия фенофибратом приводила к статистически значимому увеличению максимальных размеров ЛПНП (с $24,69 \pm 1,10$ до $25,66 \pm 1,17$ нм; $p < 0,001$), что коррелировало с ангиографическими признаками уменьшения атеросклероза. Следовательно, фенофибрат замедляет атерогенез различными путями – как корригируя выраженность дислипидемии, так и влияя на размеры ХС-ЛПНП, что важно, поскольку, как отмечалось выше, именно мЛПНП являются одними из наиболее атерогенных фракций липопротеинов крови.

Еще одной важной работой в доказательной базе фенофибрата является многоцентровое двойное-слепое рандомизированное контролируемое исследование (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes FIELD) [31], в котором изучалось влияние данного препарата на комбинированную первичную конечную точку в виде впервые возникшего нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n = 9795$) в возрасте 50–75 лет, исходно не получавших терапию статинами. Уровень общего холестерина на момент включения больного в исследование должен был составлять

3,0–6,5 ммоль/л, уровень ТГ – 1,0–5,0 ммоль/л. Согласно дизайну работы допускалось назначение прочих липидснижающих препаратов по решению лечащего врача. Медиана периода наблюдения составляла 5 лет. В конце в группе плацебо статистически значимо ($p < 0,0001$) большее количество пациентов (17%) получало дополнительные гиполипидемические препараты (преимущественно статины) по сравнению с группой фенофибрат (8%). В результате было установлено, что в группе фенофибрат отмечалась тенденция к снижению на 11 % первичной конечной точки по сравнению с группой плацебо (ОР = 0,89; 95 % ДИ: 0,75–1,05; $p = 0,160$) и статистически значимое уменьшение на 24 % риска нефатального инфаркта миокарда (ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,62–0,94; $p = 0,010$), на 11 % в целом всех сердечно-сосудистых событий (ОР = 0,89; 95 % ДИ: 0,80–0,99; $p = 0,035$) и на 21 % необходимости в проведении коронарной реваскуляризации (ОР = 0,79; 95 % ДИ: 0,68–0,93; $p = 0,035$). После поправки на сопутствующую терапию статинами риск развития ассоциированных с ИБС событий в группе фенофибрат, по сравнению с плацебо, был ниже на 19% ($p = 0,001$), а риск всех сердечно-сосудистых событий – на 15% ($p = 0,004$). Кроме того, при анализе [32] подгруппы пациентов с выраженной дислипидемией (ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и низкий уровень ХС-ЛПВП) было обнаружено, что фенофибрат статистически значимо снижает на 27% ($p = 0,005$) частоту указанной выше первичной конечной точки.

Заслуживает внимания и когортное исследование [33] реальной клинической практики, выполненное с использованием сведений из национальной базы медицинского страхования Кореи. В него включались пациенты с метаболическим синдромом в возрасте 40 лет и старше, которые принимали статины как минимум на протяжении 3 месяцев с 1 января 2007 по 31 декабря 2014 года. Были отобраны данные 29 771 человек, и после проведения псевдорандомизации сформированы две группы: комбинированной терапии статинами и фенофибратом ($n = 2156$) и монотерапии статинами ($n = 8549$). В данных группах низкодозовую терапию статинами получали соответственно 5,3 и 4,8%, терапию средней интенсивности – 92,4 и 93,0%, высокоинтенсивную терапию – 2,4 и 2,3 % пациентов. Структуру назначения конкретных представителей класса статинов авторы не приводят. Первичной комбинированной конечной точкой являлось сочетание новых случаев ИБС, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности. В результате исследования было обнаружено, что частота первичной конечной точки на 1 тыс. пациенто-лет в группе комбинированной терапии составляла 17,7%, в группе монотерапии статинами – 22,0%. Как установили авторы, риск наступления первичной конечной точки был статистически значимо ниже в группе лечения «статины + фенофибрат» по сравнению с монотерапией статинами (ОР = 0,74; 95 % ДИ: 0,58–0,93; $p = 0,01$).

Возвращаясь к возможностям комбинированной терапии дислипидемий розувастатином и фенофибратом, следует отметить, что такое лечение имеет должный профиль безопасности. Прежде всего, данные препараты имеют различные пути метаболизма в организме человека, что существенно снижает риск потенциальных

межлекарственных взаимодействий [34]. Розувастатин подвергается минимальной биотрансформации, которая происходит преимущественно на уровне цитохрома печени CYP2C9 и в меньшей степени – CYP2C19, в то время как фенофибрат метаболизируется посредством энзиматического гидролиза при помощи уридиндифосфат глюкозилтрансферазы без участия цитохромов [34, 35].

Безопасность длительной двойной терапии фенофибратом и статином сопоставима с монотерапией статином [36]. Такие данные были получены в рандомизированном исследовании The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid [36], где у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сахарным диабетом 2 типа ($n = 5518$) оценивалось влияние на прогноз двух стратегий гиполипидемической терапии: статин + плацебо либо статин + фенофибрат. Средняя длительность периода наблюдения составляла 4,7 года. Среди прочего в рамках исследования проводился анализ профиля безопасности терапии. В ходе него в группе фенофибрат и плацебо повышение уровня креатинкиназы более 10 верхних границ нормы зарегистрировано соответственно в 0,4 и 0,3 % случаев, увеличение уровня аланинаминотрансферазы выше трех границ нормы – в 1,9 и 1,5 %, уровень креатинина в группах в конце первого года терапии составил соответственно 1,10 и 1,04 мг/дл. Ни по одному из данных показателей статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

Имеются данные и других исследований [33, 37], свидетельствующие о хорошем профиле переносимости длительной (до 12 лет наблюдения) комбинированной терапии фенофибратом и статином.

В настоящее время в ведущих международных и российских согласительных документах [38–41] особое внимание уделяется вопросам приверженности пациентов терапии и ее повышению, поскольку от нее напрямую зависит эффективность лечения, а также прогноз пациента. Так, например, в исследовании [42], проведенном в Нидерландах среди пациентов, которым статины назначались впервые в жизни, наличие приверженности к лечению по крайней мере на протяжении 2 лет ассоциировалось со снижением риска инфаркта миокарда на 30 %. Сходные данные были получены и в другой работе, где изучалось влияние приверженности на показатели смертности в долгосрочной перспективе среди более 31 тыс. пациентов, перенесших инфаркт миокарда [43]. В ретроспективном когортном исследовании [44], выполненном в Израиле (более 229 тыс. пациентов), степень снижения смертности от всех причин напрямую зависела от приверженности приему статинов (ОР = 0,53 для пациентов, принимавших статины на протяжении ≥ 90 % всех дней терапии в сравнении с теми, кто принимал их менее 10%). Существуют различные тактики повышения приверженности к лечению, одной из которых на уровне алгоритмов назначения препаратов является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема одной таблетки отсутствие приверженности терапии наблюдается приблизительно в 10 % случаев, при назначении двух таблеток этот показатель возрастает до 20 %, трех – до 40 %, а частичное или полное

отсутствие приверженности имеет место в ситуации, если больной получает пять и более таблеток [38]. С учетом вышеизложенного, создание фиксированных комбинаций (ФК) препаратов служит эффективным методом повышения приверженности больных терапии. Подтверждением этому служат данные кохрейновского обзора [45], в котором включение гиполипидемических препаратов в форму ФК дополнительно повышало приверженность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($n = 3835$) на 44%.

Таким образом, исходя из представленных выше данных можно сделать вывод о преимуществах комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом дислипидемий как в контексте повышения эффективности такого лечения, взаимодополняющих влияний препаратов, комплексного воздействия на различные аспекты проатерогенных сдвигов в липидном профиле, так и одновременно с этим сохранения должной безопасности медикаментозного воздействия. С учетом этих фактов, а также принимая во внимание высокую значимость формы ФК для повышения приверженности пациентов к лечению, была создана на российском фармацевтическом рынке представлена новым препаратом Супрозафен («Эбботт», Швейцария). В препарат Супрозафен входит оригинальный фенофибрат 145 мг в микронизированной форме, произведенный с помощью нанотехнологии, и розувастатин 10 мг, полностью биоэквивалентный оригинальному наименованию. Следует отметить, что, несмотря на новизну для нашей страны ФК фенофибрата и розувастатина, она уже имеет собственную базу исследований, которую мы рассмотрим ниже.

В открытом рандомизированном исследовании в параллельных группах [46] проводился сравнительный анализ влияния ФК Р + Ф (10 + 160 мг) и ФК аторвастатин + фенофибрат (10 + 160 мг) на липидный спектр у 60 пациентов (мужчины 35–55 лет; женщины 45–65 лет) с дислипидемией – ХС-ЛПНП выше 100 мг/дл и ТГ выше 200 мг/дл. Период наблюдения составлял 12 недель. Авторы установили, что в группе ФК Р + Ф, в сравнении с терапией ФК аторвастатин + фенофибрат, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение общего холестерина (соответственно –54 и –39%; $p < 0,01$), ТГ (–58 и –47%; $p < 0,05$), ХС-ЛПНП (–52 и –50%; $p < 0,05$) и ХС-ЛПОНП (–56,83 и –35,00%; $p < 0,01$). Кроме того, в группе ФК Р + Ф отмечалась тенденция к более выраженному увеличению ХС-ЛПВП в сравнении с группой ФК аторвастатин + фенофибрат – соответственно +14 и +6%.

В другой работе [47] у пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемией (ХС-ЛПНП более 4,2 ммоль/л и ТГ более 2,3 ммоль/л) изучалось влияние на липидный спектр трех режимов стратегий лечения: монотерапия розувастатином 40 мг ($n = 24$), розувастатином 10 мг в сочетании с фенофибратом 200 мг в сутки ($n = 23$) и розувастатином 10 мг в комбинации с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами 2 г в сутки ($n = 24$). Период наблюдения равнялся 12 неделям. В результате обнаружено, что во всех трех группах произошло статистически значимое увеличение размеров частиц ХС-ЛПНП, однако наиболее выраженное – в группе «розувастатин + фенофибрат»

(+4,1% в сравнении с двумя другими стратегиями лечения; $p < 0,05$). Аналогичным образом наиболее выраженное увеличение содержания ХС-ЛПВП наблюдалось в группе «розувастатин + фенофибрат» ($p < 0,05$ в сравнении с другими группами). Также в группе «розувастатин + фенофибрат», по сравнению с монотерапией розувастатином и комбинированным лечением розувастатин + омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, отмечено статистически значимо более выраженное ($p < 0,05$ во всех случаях) снижение уровня ТГ (соответственно –55,5; –44,5; –36,8%), холестерина мЛПНП (–87,8; –77,1; –75,8%), аполипопротеина С-III (–34,8; –28,8; –16,0%).

Заключение

Таким образом, исходя из имеющихся исследований сердечно-сосудистый риск у пациентов с дислипидемией связан не только с уровнем ХС-ЛПНП, но и с ХС-не-ЛПНП, в первую очередь с ТГ. И даже при достижении целевого уровня ХС-ЛПНП остается резидуальный сердечно-сосудистый риск, который требует обязательной коррекции для улучшения прогноза и снижения смертности. В настоящее время эффективной стратегией гиполипидемической терапии является использование сочетания розувастатина и фенофибрата в форме ФК (препарат Супрозафен, «Эбботт»), что обеспечивает комплексное и взаимодополняющее воздействие на различные механизмы развития атерогенных дислипидемий, эффективно уменьшает резидуальный риск, а также позволяет улучшить прогноз.

Список литературы / References

1. The top 10 causes of death. World health organization (доступно от 19.05.2021 по интернет-ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>) (дата обращения: 19.05.2021).
2. Global burden of coronary heart disease. World health organization (доступно от 19.05.2021 по интернет-ссылке: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_13_coronaryHD.pdf) (дата обращения: 19.05.2021).
3. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7): e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.
4. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109–114. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17.
5. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):563–72. doi: 10.1093/ije/dyg106.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
7. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687 / 2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Rosenson RS. Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9(2):269–79. doi: 10.1517/14728214.9.2.269.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35. doi: 10.1056/NEJMoa050461.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
11. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016;117(9):1444–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
13. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):319–35. doi: 10.3132/dvdr.2008.046.
14. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of

- cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61004-X.
 15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 2 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583.
 16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
 17. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, et al. Prevention and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURICA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. doi: 10.1186/s12872-017-0591-5.
 18. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol*. 1992;70(19):3H-9H. doi: 10.1016/0002-9149(92)91083-g.
 19. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*. 2013;12:159. doi: 10.1186/1476-511X-12-159.
 20. Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):138–45. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.004.
 21. Kocx M, Kritharides L. Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Cardiol Clin*. 2018;36(2):265–75. doi: 10.1016/j.ccl.2017.12.008.
 22. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Hernández-Mijares A, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European guidelines for the management of dyslipidaemias. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(5):209–18. doi: 10.1016/j.arteri.2019.12.003.
 23. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260(13):1917–21.
 24. Santos HO, Earnest CP, Tinsley GM, Izidoro LFM, Macedo RCO. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):503–509. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.009.
 25. Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of Statins. *Adv Clin Chem*. 2016;73:127–68. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.005.
 26. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(1):121–53. doi: 10.2165/00003495-200767010-00013.
 27. Feher MD, Caslake M, Foxton J, Cox A, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):395–9. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<395:aid-dmr65>3.0.co;2-n.
 28. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(3):571–80. doi: 10.1172/JCI27989.
 29. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):905–10. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04209-4
 30. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, et al; DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*. 2003;107(13):1733–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000057982.50167.6E.
 31. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849–61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
 32. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493–8. doi: 10.2337/dc08-1543.
 33. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2019;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125.
 34. Jacobson T, Jones P, Roth E. Combination therapy with rosuvastatin and fenofibrate acid for mixed dyslipidemia: overview of efficacy and safety. *Clinical Lipidology*. 2010;5(5):627–49. doi: 10.2217/clp.10.56.
 35. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):89–94. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.
 36. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
 37. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al; ACCORD Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):370–80. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4828.
 38. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 39. Рубриктор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». (доступно от 19.05.2021 по интернет-ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/1/recommend/687>) (дата обращения: 19.05.2021).
 40. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
 41. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 42. Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28(2):154–59. doi: 10.1093/eurheartj/ehl391.
 43. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177–86. doi: 10.1001/jama.297.2.177.
 44. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):260–68. doi: 10.1001/archinternmed.2008.552.
 45. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3): CD009868. doi: 10.1002/14651858.CD009868.pub3.
 46. Dixit R, Jagan S. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences*. 2016;5(1):25–31. doi: 10.5530/ijpcs.5.1.5.
 47. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω -3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2012;66(9):843–53. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x.

Статья поступила / Received 13.05.2021

Получена после рецензирования / Revised 20.05.2021

Принята к публикации / Accepted 21.05.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Листратов Александр Иванович, ординатор I года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru, o.peniker@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0401-1132

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

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

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Листратов А.И. Комбинированная гиполлипидемическая терапия с позиций современных рекомендаций по лечению дислипидемии. *Медицинский алфавит*. 2021; (17): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-13-19>

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci, prof., head of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹, prof. at Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Kochetkov Aleksey I., PhD Med, associate prof., Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Listratov Alexander I., 1st year resident of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru, o.peniker@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0401-1132

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Listratov A.I. Combined lipid-lowering therapy from standpoint of modern guidelines for management of dyslipidaemias. *Medical alphabet*. 2021; (17): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-13-19>

Эхокардиография в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших COVID-19, и алгоритм эхокардиографического исследования у данной категории больных

М. К. Рыбакова¹, В. В. Митьков¹, Е. Д. Худорожкова¹, Д. Г. Балдин^{2,3}, Е. А. Котаева³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

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

РЕЗЮМЕ

Авторы проанализировали, классифицировали и изложили опыт работы с больными, перенесшими коронавирусную инфекцию в той или иной степени тяжести. Оценили возможности современной эхокардиографии в диагностике осложнений данной инфекции со стороны сердца, предложили алгоритм ультразвукового исследования сердца у данной категории больных. В этом году были опубликованы рекомендации Европейской ассоциации кардиологии по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с коронавирусной инфекцией. В данных рекомендациях четко описаны группы риска осложнений данной патологии, поскольку при COVID поражаются не только легкие, но и сердце. Наиболее уязвимыми оказались больные с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, заболевания крови, хроническая почечная недостаточность, онкологическая патология, ХОБЛ. Именно у этих категорий больных наиболее часто встречались осложнения инфекции со стороны легких и сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эхокардиография, осложнения COVID-19, диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Echocardiography in diagnosis of cardiovascular complications in patients who have undergone COVID-19, and echocardiographic study algorithm for this category of patients

М. К. Rybakova¹, V. V. Mitkov¹, E. D. Khudorozhkova¹, D. G. Baldin^{2,3}, E. A. Kotaeva³

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

SUMMARY

The authors analyzed, classified and outlined the experience of working with patients who had suffered from COVID-19 disease to varying degrees of severity. Evaluated the possibilities of modern echocardiography in the diagnosis of complications of this infection from the heart, proposed the algorithm of ultrasound heart research in this category of patients. This year, the Recommendations of the European Association of Cardiology on the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in patients with coronavirus infection were published. These recommendations clearly describe the risk groups of complications of this pathology because COVID affects not the lungs but also the heart. The most vulnerable were patients with chronic diseases such as diabetes, blood diseases, chronic renal failure, cancer pathology, COPD. It is in these categories of patients that complications of infection from the lungs and heart were most common.

KEY WORDS: echocardiography, COVID-19 complications, diagnosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

COVID-19 – возникновение нового штамма вируса изменило нашу жизнь. Но изменения произошли и в статистике заболеваемости населения, в течении многих хронических болезней и в тактике ведения больных.

В этой статье мы бы хотели проанализировать, классифицировать и изложить наш опыт работы с больными, перенесшими коронавирусную инфекцию в той или иной степени тяжести. Мы попытаемся оценить возможности современной эхокардиографии в диагностике осложнений данной инфекции, вызванных со стороны сердца, и попытаемся предложить алгоритм ультразвукового исследования сердца у данной категории больных.

В этом году были опубликованы рекомендации Европейской ассоциации кардиологии по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с коронавирусной инфекцией. В данных рекомендациях четко описаны группы риска осложнений данной патологии, поскольку при COVID поражаются не только легкие, но и сердце.

Наиболее уязвимыми оказались больные с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, заболевания крови, хроническая почечная недостаточность, онкологическая патология, ХОБЛ. Именно у этих категорий больных наиболее часто встречались осложнения инфекции со стороны легких и сердца.

После перенесенной инфекции осложнения выявлялись как на ранних сроках – через 2–3 недели после заболевания, так и на поздних сроках – спустя 3–6 месяцев после перенесенной инфекции.

Все больные с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы после COVID-19 предъявляли жалобы на слабость, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, нарушения ритма сердца, боли в области сердца.

Клиническая картина сердечной недостаточности имела место в одной трети случаев от общего числа перенесших инфекцию с поражением легких 75 % и более.

Следующие осложнения COVID-19 со стороны сердечно-сосудистой системы можно диагностировать с помощью эхокардиографии:

1. скрытое нарушение диастолической функции правого и левого желудочков первого типа только в режиме тканевого доплера;
2. жидкость в полости перикарда;
3. жидкость в плевральных полостях;
4. миокардит с тяжелым поражением миокарда и исходом в ДКМП и формированием как левожелудочковой, так и правожелудочковой недостаточности;
5. внутрисердечные тромбозы;
6. тромбоэмболия в систему легочной артерии;
7. эмболии по большому кругу кровообращения;
8. инфекционный эндокардит или тромбоэндокардит;
9. легочная гипертензия на фоне постковидного фиброза легочной ткани и уменьшения жизненной емкости легких;
10. обострение и прогрессирование основного заболевания, например существующего порока сердца;
11. острый коронарный синдром.

Скрытое нарушение диастолической функции правого и левого желудочков первого типа только в режиме тканевого доплера

Данное осложнение характерно для большинства больных молодого возраста, перенесших COVID-19. При эхокардиографическом

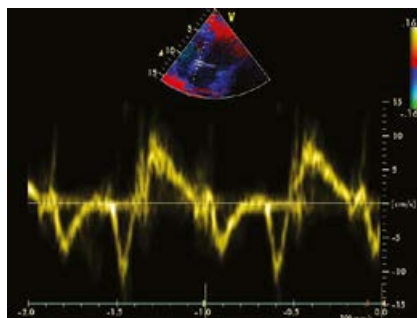


Рисунок 1 а. Тканевой импульсно-волновой доплер. Скрытое нарушение диастолической функции левого желудочка первого типа после пневмонии с небольшой площадью поражения легких при COVID-19.

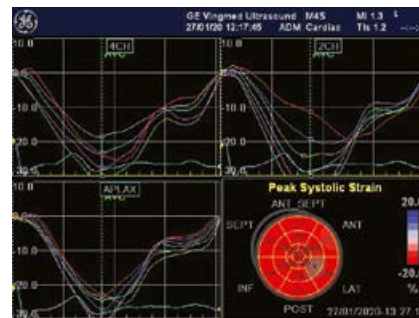


Рисунок 1 б. Нормальная деформация миокарда у того же больного.

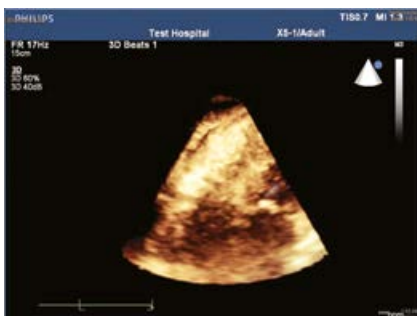


Рисунок 2 а. Апикальная четырехкамерная позиция. Режим 3D. Незначительное количество жидкости в полости перикарда у больной после COVID-19.

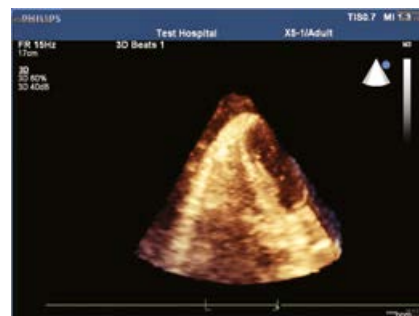


Рисунок 2 б. Апикальная четырехкамерная позиция. Режим 3D. Умеренное количество жидкости в полости перикарда после COVID-19.

исследовании в обычных режимах, таких как В-режим, М-режим, ЦДК, спектральные доплеровские режимы для оценки кровотока у данной категории больных не выявляют никаких изменений со стороны сердца. Однако при исследовании в режиме тканевого импульсно-волнового доплера выявляют нарушение соотношения скорости смещения правого и левого фиброзных колец в раннюю и позднюю фазы диастолы. Скорости пиков *e* и *a* изменены, скорость пика *e* меньше скорости пика *a* (рис. 1 а, б). Время замедления пика *e* – *DT_e* увеличено. Скорость пика *s* не изменена, что подтверждает сохранность систолической функции желудочков. При исследовании деформации миокарда левого и правого желудочков также нет отклонений от нормы.

Жидкость в полости перикарда

Самое частое осложнение со стороны сердца у больных, перенесших COVID-19, можно наблюдать в виде реакции листков перикарда, то есть наличие незначительного количества жидкости в полости перикарда. Объем патологической жидкости незначительный или умеренный. Расхождение листков перикарда чаще наблюдается по передней и боковой стенкам правого желудочка. Жидкость однородная. Наложения белка – фибрина на стенке правого желудочка свидетельствуют о давности процесса – более месяца (рис. 2 а, б).

Систолическое давление в легочной артерии может немного возрасти – до 40 мм рт. ст. Конечное диастолическое давление в левом желудочке не изменяется.

Частота сердечных сокращений возрастает. Артериальное давление снижается.

Увеличивается степень клапанной регургитации (на митральном клапане до II степени). Жидкости в плевральных полостях при этом, как правило, нет.

Жидкость в плевральных полостях

У большинства больных, перенесших ковид-пневмонию с небольшой и умеренной площадью поражения легочной ткани, реакция плевры небольшая.

Объем жидкости в плевральной полости незначительный или умеренный. Однако при тяжелом поражении легких 75 % и более реакция плевры более значимая и объем жидкости в плевральной полости может быть большим. Со временем формируются спайки и шварты (рис. 3 а, б, в).



Рисунок 3 а. Режим 3D. Большое количество жидкости в левой плевральной полости после пневмонии с большой площадью поражения легких при COVID-19.



Рисунок 3 б. В-режим. Большое количество неоднородной жидкости в плевральной полости, спайки и шварты. Хронический процесс после пневмонии с большой площадью поражения легких при COVID-19.

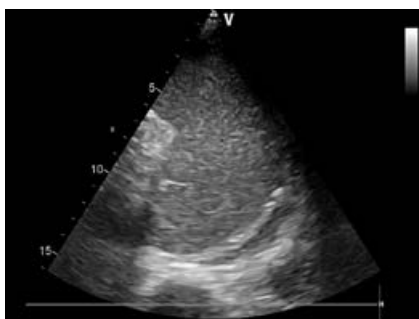


Рисунок 3 в. В-режим. Незначительное количество жидкости в левой плевральной полости после пневмонии с небольшой площадью поражения легких при COVID-19.

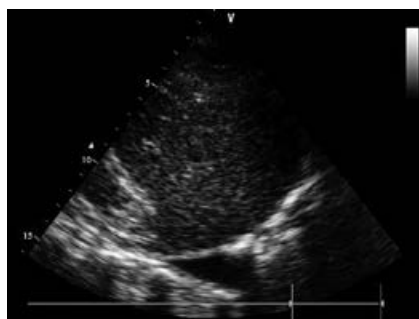


Рисунок 3 г. В-режим. Умеренное количество жидкости в правой плевральной полости после пневмонии с умеренной площадью поражения легких при COVID-19.

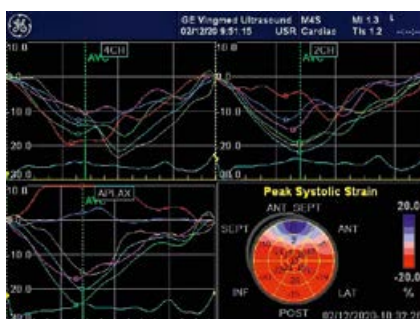


Рисунок 4 а. Снижение деформации миокарда левого желудочка на графиках у больного, перенесшего миокардит на фоне COVID-19, систолическая функция при этом не нарушена.

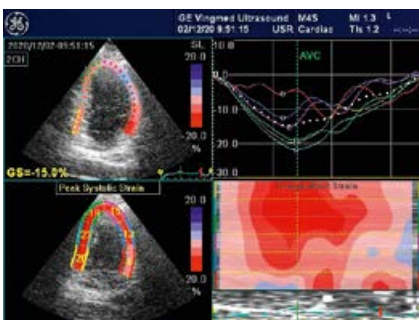


Рисунок 4 в. Автоматический анализ посегментарной деформации миокарда. Тот же больной.

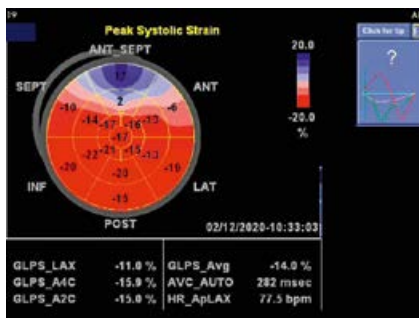


Рисунок 4 б. Снижение деформации миокарда левого желудочка, тот же больной, диаграмма типа «мишени», систолическая функция при этом не нарушена.

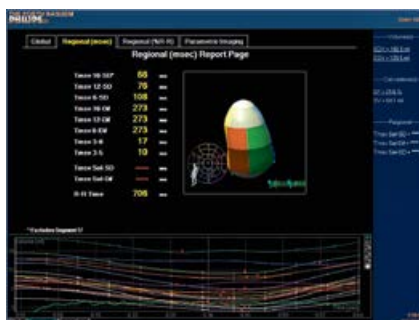


Рисунок 4 г. Оценка деформации миокарда у больного с низким сердечным выбросом после перенесенного миокардита на фоне COVID-19.

Миокардит с тяжелым поражением миокарда и исходом в ДКМП и формированием как левожелудочковой, так и правожелудочковой недостаточности

При миокардите эхокардиография может не дать никакой информации в обычных режимах и позволяет увидеть скрытое нарушение диастолической функции и деформации миокарда в тканевом режиме и в режиме оценки деформации. У ряда больных в острой стадии процесса на фоне вирусной инфекции можно не выявить никаких изменений, кроме тахикардии. Тканевой импульсный доплер позволяет выявить нарушение диастолической функции левого желудочка и признаки нарушения систолической функции (уменьшение скорости пика в систолу). Оценка деформации миокарда дает снижение показателей глобального стрейна (рис. 4 а, б, в).

В зависимости от степени поражения миокарда при миокардите, можно выделить несколько вариантов ремоделирования желудочков и нарушения гемодинамики.

Первый вариант характеризуется полным отсутствием эхокардиографических изменений.

При втором варианте можно выявить незначительное количество жидкости в полости перикарда и нарушение диастолической функции желудочков по первому типу. Систолическая функция при этом не страдает.

Для третьего варианта течения миокардита характерно нарушение систолической функции желудочков, дилатация камер сердца, наличие патологической клапанной регургитации, реакция листков перикарда и плевры.

Четвертый вариант течения миокардита сопровождается резким нарушением систолической функции – ФВ может составлять менее 25 %, эффектом спонтанного контрастирования крови в камерах сердца, значительной дилатацией камер сердца и клиникой тяжелой сердечной недостаточности.

При третьем и четвертом вариантах течения миокардита при ковиде часто диагностировали тромбозы полостей сердца.

Особую диагностическую роль при тяжелых формах течения миокардита играет трехмерная эхокардиография



Рисунок 4 д. Автоматический анализ фракции выброса левого желудочка у того же больного с низким сердечным выбросом. Режим 3D.

для оценки систолической функции левого и правого желудочков и оценка деформации миокарда. Глобальный стрейн при миокардите всегда снижен. При первом и втором вариантах течения болезни степень снижения незначительная – немного ниже нормы (норма более 18%).

При тяжелом поражении миокарда глобальная деформация миокарда как левого, так и правого желудочков может быть около 5–7% (рис. 4 г, д).

При низком сердечном выбросе левого и правого желудочков формируется как левожелудочковая так и правожелудочковая недостаточность, диагностируют двусторонний гидротаракс и асцит.

У больных с тяжелыми формами течения миокардита в острой его стадии на вскрытии выявляют «вареный» миокард и множественные кровоизлияния в стенки желудочков, микротромбозы, некрозы с последующим переходом в фиброз (рис. 4 е, ж).

Внутрисердечные тромбы

Данное осложнение чаще сопровождается тяжелое поражение миокарда при COVID-19, характеризующееся низким сердечным выбросом. Тромбы встречаются в полостях желудочков



Рисунок 6. Парастернальная позиция короткая ось, нестандартная позиция. В-режим. Свободный тромб в правых отделах сердца при массивной ТЭЛА на фоне COVID-19.



Рисунок 4 е, ж. Макропрепараты. «Вареный» миокард и множественные внутрисосудистые тромбозы при тяжелой форме миокардита на фоне COVID-19.

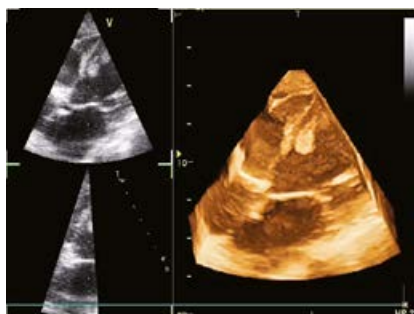


Рисунок 5 а. Тромбоз верхушки левого желудочка при COVID-19. Апикальная четырехкамерная позиция. Режим 3D.

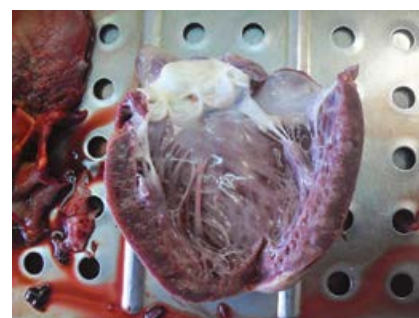


Рисунок 5 б. Макропрепарат. Тромбоз верхушки левого желудочка у больного с COVID-19.

чаще, чем в предсердиях. Тромбоз может стать причиной эмболии по большому или малому кругам кровообращения (рис. 5 а, б).

Тромбоэмболия в систему легочной артерии

У больных с тромбоэмболией в систему легочной артерии в остром периоде можно наблюдать увеличение степени трикуспидальной регургитации и систолического давления в легочной артерии. В том случае, если эмболия была незначительной, систолическое давление в легочной артерии может нормализоваться в течение нескольких часов, дилатация правых камер может отсутствовать.

При массивной эмболии происходит резкое повышение давления в легочной артерии, в правом желудочке и предсердии, дилатация правых камер сердца, в ряде случаев – свободные тромбы в правых отделах сердца. На фоне COVID-19 свободные тромбы в правых камерах при ТЭЛА встречаются часто (рис. 6). Имеются эхокардиографические признаки легочной гипертензии (патологическая легочная и трикуспидальная регургитация, парадоксальное движение МЖП, изменение формы потока в выносящем тракте правого желудочка со смещением скорости потока в первую половину систолы). Форма потока трикуспидальной регургитации свидетельствует об остроте процесса (V-образная форма). На фоне адекватной терапии может наблюдаться нормализация давления и размеров правых отделов сердца. Стенка правого желудочка не гипертрофирована.

У больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей во время эхокардиографического исследования часто выявляются признаки легочной гипертензии, в ряде случаев – высокой степени выраженности, свидетельствующие о рецидивирующей тромбоэмболии. Данная категория больных нуждается в консультации сосудистого хирурга.

Эмболии по большому кругу кровообращения

Причиной эмболий по большому кругу кровообращения у больных с ковид-осложнениями чаще всего является мерцательная аритмия, которая может развиваться на фоне дилатации камер сердца. Длительно существующее нарушение ритма приводит к ряду изменений, в том числе к снижению систолической функции левого желудочка, тромбозу полости и ушка левого предсердия.



Рисунок 7 а. В-режим. Короткая ось аортального клапана. Двухстворчатый аортальный клапан, острые вегетации на створках после COVID-19.

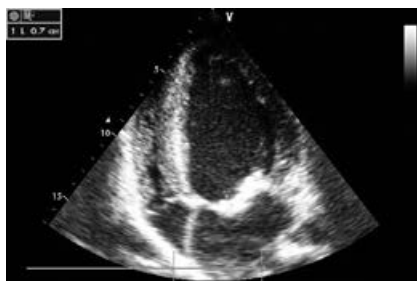


Рисунок 7 б. В-режим. Апикальная четырехкамерная позиция. Тот же больной. Массивные вегетации на передней створке митрального клапана и ее значительный пролапс.

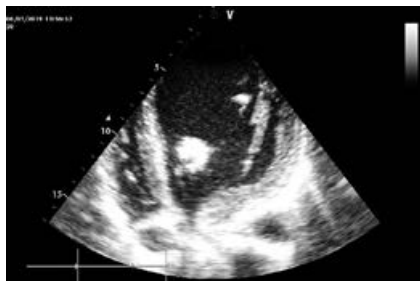


Рисунок 7 в. В-режим. Апикальная модифицированная позиция. Тот же больной. Поражение папиллярной мышцы.

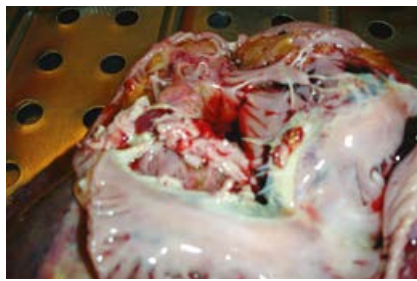


Рисунок 7 г. Макропрепарат. Тот же больной. Воспаление эндокарда, фибрин, вегетации на митральном клапане.

Больных с мерцанием предсердий, по результатам эхокардиографического исследования, можно условно разделить на три группы. Первая группа – больные с пароксизмальной формой мерцательной аритмии, у которых размеры всех камер сердца будут в пределах нормы и соответственно отсутствует патология митрального клапана. У ряда больных данной группы можно видеть кальцификацию стенок аорты и фиброзных колец.

Вторую группу составят больные с «гипертоническим» сердцем» и пароксизмальной формой мерцания предсердий. У них можно видеть умеренную дилатацию предсердий в длину и умеренную митральную и трикуспидальную регургитацию.

В третью группу войдут больные с длительно существующей мерцательной аритмией, со значительной дилатацией предсердий. Давление у таких пациентов повышено, систолическая функция желудочков умеренно или значительно снижена. Левый и правый желудочки могут быть дилатированы.

Диагностика тромбоза ушка левого предсердия возможна при чреспищеводном исследовании.

Инфекционный эндокардит или тромбоэндокардит

Часто встречается у больных, перенесших ковид. Возможно поражение как клапанов левого, так и правого сердца. Характеризуется большим количеством осложнений эндокардита. Наиболее типичным является формирование абсцессов створок, абсцесса корня аорты, формирование значительной клапанной регургитации, эмболии (рис. 7 а, б, в, г).

Клиническая картина инфекционного эндокардита развивается чаще всего спустя 3–4 недели после перенесенной инфекции.

Особую группу составляют больные с хроническими заболеваниями, например ХПН, онкологической патологией, заболеваниями крови и т. д. У данных категорий больных участились случаи тромбоэндокардитов левых камер сердца.

Острый инфекционный эндокардит – это сепсис с явлениями вальвулита. Подострый инфекционный эндокардит – это эндокардит (вальвулит) с септицемией. Поражение створок клапанов изначально происходит по току крови. Так, митральный клапан поражается изначально со стороны левого предсердия, аортальный – со стороны выносящего тракта левого желудочка, трикуспидальный – со стороны правого предсердия, легочный – со стороны выносящего тракта

правого желудочка. При дальнейшем распространении процесса происходит поражение створки с обеих сторон и подклапанного аппарата.

Эхокардиография является одним из наиболее доступных и информативных методов исследования в диагностике инфекционного эндокардита и его осложнений. Вегетаций, диагностированных с помощью М-режима, впервые были описаны Dillon (1973).

Первое сообщение о диагностике вегетаций с использованием В-режима принадлежит Gilbert (1977). Допплер-эхокардиография позволила диагностировать ряд осложнений инфекционного эндокардита. Особая роль отводится ранней диагностике патологической регургитации, которая может быть маркером деструкции ткани створки и в сочетании с клиникой является специфичным признаком эндокардита.

Появление чреспищеводной эхокардиографии позволило детализировать исследование и диагностировать вегетации малых размеров.

Небактериальный тромбофитический эндокардит

Главным образом сопровождается больными с низким иммунитетом, встречается у онкологических больных и больных, находящихся на гемодиализе. При этом в состав вегетаций входят разрушенные форменные элементы крови и фибрин. Вегетации при небактериальном тромбоэндокардите локализуются на фиброзных кольцах и створках клапанов со стороны желудочков и в выносящем тракте желудочков. Возбудитель отсутствует.

Небактериальный тромбофитический эндокардит часто развивается у больных с опухолевым тромбозом или при системном поражении сердца. Размер наложений при данном виде эндокардита незначительный, характерна локализация в основании створок.

В ряде случаев вегетации могут длительное время оставаться эконегативными и становятся позитивными уже в стадии организации процесса, что значительно затрудняет диагностику. Допплер в этой ситуации позволяет выявить патологическую регургитацию и другие осложнения, проследить за характером изменения гемодинамики. В данном случае принят термин «нетипичный эндокардит» или «эндокардит вне правила» (*rule out*).



Рисунок 8 а. В-режим. Парастернальная позиция короткая ось левого желудочка. Значительная дилатация правого желудочка, гипертрофия его стенки и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастолу в сторону левого желудочка в результате высокой легочной гипертензии. Легочное сердце. Шесть месяцев после пневмонии с большой площадью поражения легких более 85% и формированием фиброза при COVID-19.

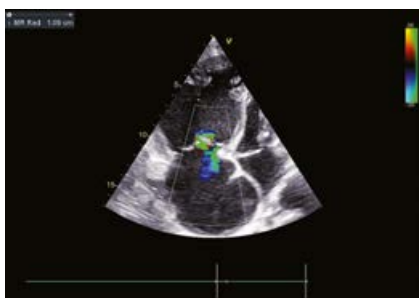


Рисунок 8 б. В-режим. Апикальная четырехкамерная позиция. Значительная дилатация правых камер сердца при высокой легочной гипертензии. Тот же больной.

При гистологическом исследовании наложения при небактериальном тромботическом эндокардите состоят из тромботических масс, фибрина и форменных элементов крови.

Легочная гипертензия на фоне постковидного фиброза легочной ткани и уменьшении жизненной емкости легких

С появлением больных, перенесших за полгода и менее ковид-пневмонию с площадью поражения легочной ткани 75% и более, мы все чаще встречаем больных с выраженной дыхательной недостаточностью и с высокой легочной гипертензией более 80 мм рт. ст. При этом «легочное сердце» у них только начинает формироваться, дилатация правого желудочка отсутствует, правое предсердие дилатировано в длину, стенка правого желудочка умеренно гипертрофирована, имеет место значительная трикуспидальная и легочная регургитация.

По прошествии более полугода от момента заболевания может сформироваться «легочное сердце», для которого характерны дилатация правых камер сердца, гипертрофия стенки

правого желудочка, наличие патологической трикуспидальной регургитации. Все эти признаки указывают на наличие легочной гипертензии. На фоне легочной гипертензии можно наблюдать парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастолу в сторону левого желудочка (рис. 8 а, б).

Систолическая функция левого и правого желудочков может быть в пределах нормы или снижена. Диастолическая функция левого и правого желудочков нарушена по первому типу.

При УЗИ-исследовании легких выявляют зоны фиброза легочной ткани.

Обострение и прогрессирование основного заболевания, например существующего порока сердца или его вторичных изменений

При ковид-осложнениях могут усугубиться хронические изменения сердца.

Так, у людей старше 65 лет, перенесших ковид, при эхокардиографическом исследовании, помимо характерных признаков нарушения кальциевого баланса, а именно кальциноза стенок аорты, створок клапанов и кальциноза основания задней створки митрального клапана, в ряде случаев с нарушением ее подвижности формируется умеренная митральная и трикуспидальная регургитация. При значительном кальцинозе створок аортального клапана формируется аортальный стеноз или недостаточность (может быть сочетанное поражение). Предсердия умеренно дилатируются в длину, имеют место гипертрофия стенок левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка по первому типу. Систолическая функция левого желудочка нормальная или умеренно снижена.

Сердечная недостаточность различной степени тяжести после ковида диагностирована у большого процента больных из групп риска, таких как с длительно существующим сахарным диабетом 1 или 2 типа, у больных, получающих курсовое химиотерапевтическое лечение, больных с ХПН.

Острый коронарный синдром

За последний год на фоне пандемии в клинику часто поступают больные молодого возраста, перенесшие ковид с клинической картиной острого коронарного синдрома и с характерным острым повреждением миокарда на ЭКГ. При коронароангиографии выявляют тромбоз одной из ветвей коронарной артерии с последующим лечением (тромбэкстракция или тромболизис). При этом данных за стенозирующий процесс со стороны стенки коронарной артерии не получают. В остром периоде при повреждении миокарда у этих больных можно выявить гипо-, а- или дискинез участка миокарда левого желудочка гиперкинез миокарда интактной зоны, скрытое нарушение диастолической функции левого желудочка по первому типу, по данным тканевого импульсно-волнового доплера, с быстрой последующей нормализацией на фоне терапии. Систолическая функция левого желудочка может быть нормальной или умеренно сниженной.

При обширном поражении может развиваться дилатация полости левого желудочка, нарушение систолической функции левого желудочка различной степени тяжести. Как правило, имеет место патологическая митральная регургитация. В ряде случаев можно наблюдать незначительное количество жидкости в перикарде в зоне поражения – реактивный перикардит. У ряда больных, перенесших инфаркт миокарда, формируются тромбы в полости левого желудочка. Тромб может быть пристеночным и на ножке. Пристеночный тромб наиболее часто выстилает полость верхушки левого желудочка в зоне поражения.

По характеру тромба можно судить о его давности. Так, «свежие» тромбы имеют высокую экзогенность, участки реканализации. «Старый» тромб имеет участки кальциноза.

В ряде случаев в полости левого желудочка встречаются два и более тромба.

Рекомендации по тактике проведения эхокардиографического исследования у больных, перенесших ковид

Тактика проведения эхокардиографического исследования в оценке систолической функции левого и правого желудочков

Оценку систолической функции левого и правого желудочков необходимо проводить с использованием всех современных ультразвуковых технологий.

Только суммируя результаты расчетов в М- и В- режимах, режимах импульсно-волнового и тканевого доплера, оценить деформацию миокарда, результаты трехмерной эхокардиографии и анализируя косвенные признаки, можно достоверно оценить функцию желудочков.

М- и В- режимы

Экскурсия корня аорты. В норме систолическое смещение корня аорты в М-режиме составляет 7 мм и более. Если этот показатель менее 7 мм, систолическая функция левого желудочка снижена (рис. 10).

Экскурсия левого и правого фиброзных колец в систолу. Измерения проводят в апикальной четырехкамерной позиции. В норме митральное кольцо смещается в направлении вершины левого желудочка на 8 мм и более (12 ± 2 мм). При экскурсии менее 8 мм показатель фракции выброса составляет менее 50%.

В норме трикуспидальное кольцо смещается в направлении вершины правого желудочка на 15 мм и более (15 ± 2 мм).

Расчет параметров центральной гемодинамики по уравнению Тейхольца (парастернальный или субкостальный доступы) или по уравнениям В-режима. Показатель фракции выброса ФВ (EF) наиболее часто используется для оценки состояния систолической функции левого и правого желудочков. Норматив ФВ при расчете в М-режиме составляет 55% и более, при расчете в В-режиме – 50% и более (рис. 11 а, б).

Расчет параметров центральной гемодинамики по режиму трехмерной эхокардиографии (анализ данных апикальной четырехкамерной, двухкамерной и трехкамерной позиций). В ультразвуковых приборах с трехмерной программой исследования сердца возможна одновременная оценка объемов левого желудочка в диастолу и систолу, расчет параметров центральной гемодинамики и посегментарная оценка деформации миокарда левого желудочка с расчетом глобальной деформации. Программа анализирует запись кинопетель работы левого желудочка в трех эхокардиографических позициях. При этом обязательным является синхронизация эхокардиографического изображения с ЭКГ. Строится модель левого желудочка в объеме, проводится количественный анализ деформации миокарда посегментарно графиками и количественно на диаграмме типа «мишень».

Доплер оценки деформации и скорости деформации (Strain, Strain Rate). Strain позволяет количественно оценить деформацию волокон миокарда по отношению к начальной форме, то есть оценить в процентах изменение длины относительно исходной величины.

Strain Rate отражает скорость деформации миокарда и позволяет рассчитать градиент между двумя скоростями смещения точек миокарда.

Глобальная деформация миокарда в норме составляет более 18%.

Программы для расчета фракции выброса правого желудочка в режиме трехмерной эхокардиографии позволяют более достоверно оценить его объемы (рис. 12).



Рисунок 9. Макропрепарат. Тромб в капсуле, извлеченный из верхушки левого желудочка у больного молодого возраста с инфарктом левого желудочка и интактными коронарными артериями через 5 месяцев после COVID-19.



Рисунок 10. М-режим. Снижение экскурсии корня аорты на фоне снижения систолической функции левого желудочка.

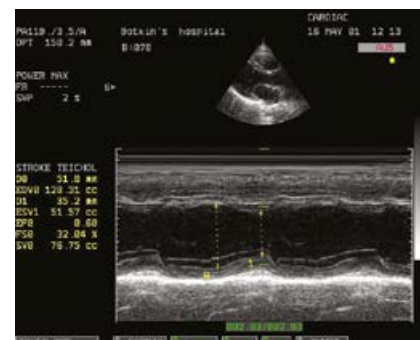


Рисунок 11 а. М-режим. Пример расчета ФВ левого желудочка по уравнению Тейхольца. ФВ = 0,60, ФВ ЛЖ = 60%.

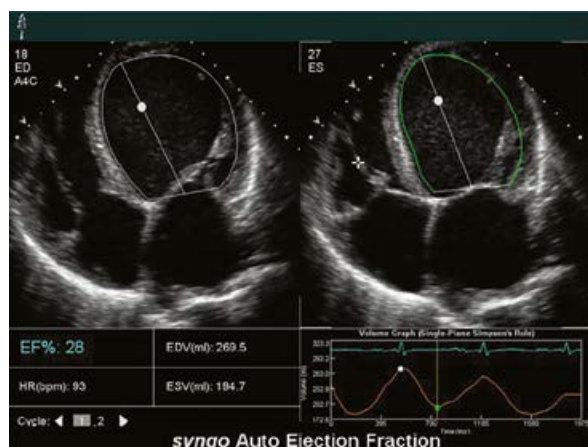


Рисунок 11 б. В-режим. Пример расчета ФВ по уравнению Симпсона в автоматическом режиме. ФВ ЛЖ = 28%.

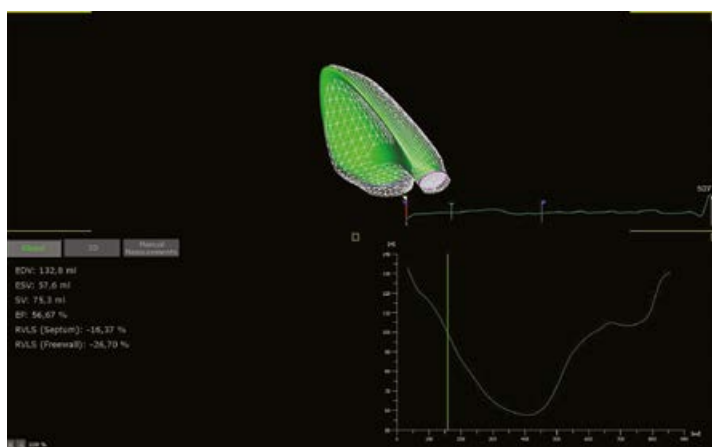


Рисунок 12. Программы для расчета фракции выброса правого желудочка в режиме трехмерной эхокардиографии.

Режим импульсно-волнового доплера

В режиме импульсно-волнового доплера оценивают следующие показатели центральной гемодинамики.

Скорость кровотока в выносящем тракте левого и правого желудочков. В норме скорость кровотока выносящем тракте левого желудочка составляет более 0,7 м/с, в выносящем тракте правого желудочка – более 0,6 м/с. При нарушении систолической функции желудочка эта цифра снижается. У больных с низким сердечным выбросом и значительной аортальной регургитацией скорость потока в выносящем тракте левого желудочка может быть в пределах нормы за счет увеличения возврата крови в аорту. Отсюда данный признак не является абсолютным в оценке систолической функции левого желудочка.

Расчет ударного объема по уравнению непрерывности потока. Позволяет проверить расчет, проведенный в М- или В- режимах.

Режим непрерывно-волнового доплера

Расчет скорости нарастания давления в полости левого или правого желудочков в начале систолы (dP/dt ЛЖ или ПЖ) по потоку митральной или трикуспидальной регургитации. С помощью непрерывно-волнового доплера рассчитывают скорость нарастания давления в полости левого или правого желудочков в начале систолы по потоку митральной или трикуспидальной регургитации (dP/dt ЛЖ). В норме данный показатель для левого желудочка – 1200 мм рт. ст./с и более, для правого желудочка – 650 мм рт. ст./с и более. Снижение данного показателя до 800 мм Нг/сек и менее свидетельствует о тяжелой степени нарушения систолической функции левого желудочка. Расчеты возможны только при наличии значительной митральной или трикуспидальной регургитации (рис. 13).

Цветовой доплер (Color Doppler) и цветовой М-модальный доплер (Color M-mode)

Оценка степени митральной или трикуспидальной регургитации с использованием цветного и цветового М-модального доплера. Данные

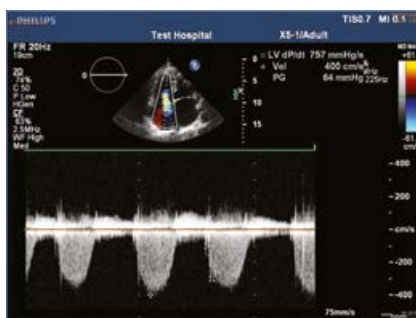


Рисунок 13. Режим непрерывно-волнового доплера. Расчет dP/dt правого желудочка по потоку значительной трикуспидальной регургитации. 757 мм рт. ст./с – систолическая функция правого желудочка не нарушена.

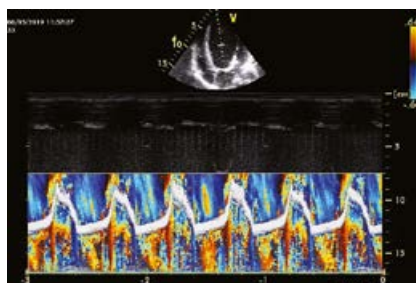


Рисунок 15. Цветовой М-модальный доплер. Значительная митральная регургитация. Занимает весь объем левого предсердия и всю фазу систолы.

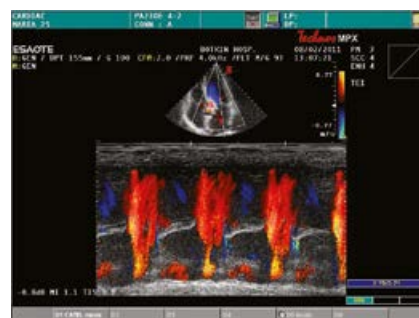


Рисунок 14. Цветовой М-модальный доплер. Незначительная митральная регургитация. Занимает начало систолы.

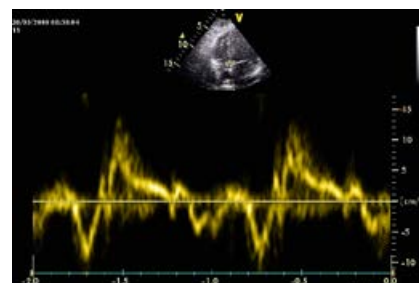


Рисунок 16. Тканевой импульсно-волновой доплер. Скорость пика s макс в пределах нормы. Нормальная систолическая функция левого желудочка.

режимы используют для регистрации клапанной регургитации и оценки ее степени. При незначительной митральной или трикуспидальной регургитации можно видеть небольшой турбулентный поток со стороны левого предсердия в систолу и легко оценить, в какую фазу систолы он возникает (рис. 14).

Чем больше степень митральной регургитации, тем больше страдает систолическая функция левого желудочка. Значительная митральная регургитация занимает всю систолу и проникает практически до основания левого предсердия (рис. 15).

Тканевой импульсно-волновой доплер (PW TDI)

Используют для косвенной оценки систолической функции левого желудочка s макс. – максимальную скорость систолической волны на уровне митрального фиброзного кольца (см/с), в норме составляет 0,07 см/с и более;

Для оценки скорости контрольный объем устанавливают сначала со стороны бокового края левого фиброзного кольца, а затем – в основании передней створки митрального клапана (рис. 16).

Тактика проведения эхокардиографического исследования в оценке диастолической функции левого и правого желудочков

Оценку диастолической функции левого и правого желудочков проводят по стандартной методике с использованием импульсно-волнового и тканевого импульсного доплеров.

Импульсно-волновой доплер

Рассчитывают показатели трансмитрального и транстрикуспидального потоков в диастолу в режиме импульсно-волнового доплера в апикальной четырехкамерной позиции или для трикуспидального клапана в парастеральной позиции по короткой оси аортального клапана. Измеряют следующие показатели:

- $IVRT$ – время изоволюметрического расслабления желудочка от щелчка – закрытия аортального или легочного клапанов до щелчка – открытия митрального или трикуспидального клапанов (с или мс);

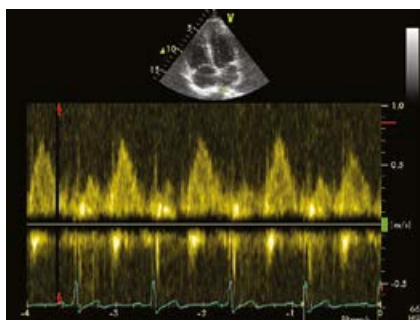


Рисунок 17.
Импульсно-волновой доплер.
Трансмитральный диастолический поток.

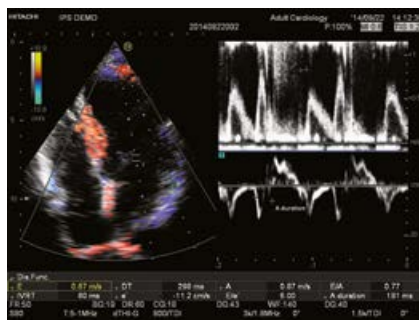


Рисунок 18. Исследование диастолической функции левого желудочка с одновременным использованием импульсно-волнового и тканевого импульсно-волнового доплера в оценке отношения E/e.

- Расчет IVRT правого желудочка проводят в парастернальной позиции (короткая ось аортального клапана), установив контрольный объем в выносящий тракт правого желудочка. На экране получают поток в выносящем тракте правого желудочка в режиме импульсно-волнового доплера, фиксируют щелчки закрытия легочного клапана и открытия трикуспидального клапана. Измеряют продолжительность IVRT правого желудочка.
- *IVCT* – время изоволюметрического сокращения желудочка: время от щелчка – закрытия митрального или трикуспидального клапанов до щелчка – открытия аортального или легочного клапанов (с или мс);
- *DT_e* – время замедления пика E трансмитрального или транстрикуспидального диастолического потока, от пика скорости потока до конца потока (с или мс);
- *Ve* – скорость раннего диастолического наполнения желудочка (м/с или см/с);
- *Va* – скорость позднего диастолического наполнения желудочка (соответствует систоле предсердия (м/с или см/с);
- *E/A* – соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (рис. 17).

Импульсно-волновой тканевой доплер

В данном режиме рассчитывают следующие показатели для левого и правого желудочков на уровне митрального и трикуспидального фиброзных колец.

- *IVRT_m* – время изоволюметрического миокардиального расслабления (мс).
- *IVCT_m* – время изоволюметрического миокардиального сокращения (мс).
- *DT_{e_m}* – время замедления волны E_m раннего диастолического движения (мс).
- *e* – скорость раннего диастолического движения (см/с).
- *a* – скорость позднего диастолического движения (см/с).
- *e/a* – отношение скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения.

Оценка диастолической функции левого или правого желудочка с использованием отношения скорости кровотока в раннюю фазу диастолы и скорости раннего диастолического смещения фиброзного кольца (режим импульсно-волнового и тканевого импульсно-волнового доплера).

Для оценки диастолической функции желудочков может быть использовано отношение скорости пика E трансмитрального или транстрикуспидального потока к скорости пика *e* – малое смещения митрального или трикуспидального фиброзного кольца (рис. 18).

Отношение E/e для ЛЖ в норме должно составлять менее 8. Если данное соотношение составляет от 8 до 15, это свидетельствует о пограничном значении, если данное соотношение составляет более 15, то имеет место четкое повышение давления в полости левого предсердия и нарушение диастолической функции.

Помимо этого, должны иметь место дилатация левого предсердия, митральная регургитация больше нормы и легочная гипертензия.

Однако необходимо помнить, что изменение соотношения скоростей пиков *e* малое и *a* малое хотя бы в одной точке исследования движения фиброзного кольца митрального клапана или при исследовании движения бокового края фиброзного кольца трикуспидального клапана в режиме тканевого импульсно-волнового доплера, само по себе является важным в оценке состояния миокарда левого или правого желудочков. И должно отмечаться в протоколе исследования как скрытое нарушение диастолической функции желудочков несмотря на данные отношения E/e. Так, у больных, перенесших ковид, с клиникой дыхательной недостаточности мы часто видим скрытое нарушение диастолической функции только правого желудочка или сочетание нарушения диастолической функции правого и левого желудочков.

Варианты нарушения диастолической функции левого и правого желудочков по новым рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций эхокардиографии и кардиологии

I степень – нарушение расслабления; II степень – псевдонормализация; III степень – обратимая рестрикция; IV степень – стойкая рестрикция.

Данная классификация разделяла первый и второй типы нарушения диастолической функции желудочков на подтипы.

Первая степень нарушения диастолической функции желудочков

Данный тип нарушения диастолической функции характеризуется тем, что большая часть крови поступает в левый или правый желудочек в фазу медленного диастолического наполнения или во время систолы предсердий. Нарушение диастолической функции левого желудочка по первому типу может быть вариантом нормы у людей пожилого возраста, встречается у лиц с артериальной гипертензией, стенокардией, инфарктом миокарда, миокардитом и т. д. Если показатель

времени замедления потока раннего диастолического наполнения DTe превышает 220 мс, нарушение диастолической функции значительное и давление в полости желудочка повышено.

Вторая степень нарушения диастолической функции желудочков или псевдонормальный тип нарушения

Результат нарушения податливости желудочка в диастолу и повышения конечного диастолического давления в полости желудочка. Когда податливость левого желудочка снижается, происходит повышение конечного диастолического давления в полости левого желудочка. Это приводит к сокращению левого предсердия, увеличению давления в полости левого желудочка в большей степени, чем в левом предсердии. Таким образом, сокращение левого предсердия при жестком и неподатливом левом желудочке приводит к увеличению ретроградного кровотока в легочных венах. Продолжительность реверсии потока в легочных венах не связана с увеличением конечного диастолического давления в полости левого желудочка, поэтому продолжительность пика А (A dur) в легочной вене больше, чем продолжительность пика А транзитрального кровотока. Профиль транзитрального или транстрикуспидального диастолического потока напоминает нормальный кровотоки.

При нарушении диастолической функции левого желудочка изменяется кровотоки в легочных венах, аналогичные изменения происходят при анализе движения фиброзных колец левого желудочка в режиме тканевого импульсного доплера.

Третья степень нарушения диастолической функции желудочков, или обратимая рестрикция

При дальнейшем прогрессировании процесса транзитральный или транстрикуспидальный поток приобретает псевдонормальный вид и развивается второй тип нарушения диастолической функции левого или правого желудочка (рестриктивный

тип). Происходит увеличение давления в левом или правом предсердии, что ведет к увеличению скорости потока пика Е в раннюю диастолу, росту конечного диастолического давления в желудочке, значительному снижению скорости потока в фазу предсердной систолы (пика А), а также к уменьшению времени изоволюметрического расслабления (IVRT) и времени замедления потока в фазу раннего диастолического наполнения (DTe). При увеличении частоты сердечных сокращений свыше 90 уд./мин исследование диастолической функции может быть затруднено, так как оба пика транзитрального потока сливаются между собой. Данный тип нарушения формируется чаще всего при тяжелом нарушении систолической функции желудочка или рестриктивной кардиомиопатии. Данная степень может периодически сменяться предыдущей степенью нарушения диастолы. Это происходит, как правило, на фоне лечения сердечной недостаточности.

Четвертая степень нарушения диастолической функции желудочков или стойкая рестрикция

При дальнейшем прогрессировании процесса развиваются стойкие изменения диастолической функции левого или правого желудочка, не поддающиеся коррекции. Происходит еще большее увеличение давления в левом или правом предсердии, КДД ЛЖ. Желудочек сердца при этом дряблый и значительно увеличен в объеме, систолическая функция резко снижена.

Оценка давления в правых отделах сердца

Оценка давления в малом круге кровообращения с использованием доплерэхокардиографии является актуальной для современной кардиологии. Безусловное преимущество метода состоит в том, что он неинвазивный. Особую ценность методу придают возможность регулярного динамического наблюдения больного и расчет параметров гемодинамики.

Расчет максимального систолического давления в легочной артерии по потоку трикуспидальной регургитации:

$$P_{\text{сис. ЛА}} = P_{\text{сис. ТК}} + P_{\text{пп}}$$

Систолическое давление в легочной артерии равно систолической разнице давления между правым желудочком и предсердием плюс давление в правом предсердии. Метод расчета систолического давления в легочной артерии с помощью измерения скорости струи трикуспидальной регургитации показал блестящую корреляцию с инвазивным методом измерения и признан в настоящее время наиболее оптимальным и точным методом. Используется режим постоянно-волнового доплера (рис. 19 а, б).

Несмотря на вышедшие недавно рекомендации Европейской и Американской ассоциаций эхокардиографии и кардиологии по оценке легочной гипертензии, носящие спорный характер, советуем придерживаться классических принципов оценки давления в малом круге кровообращения по потоку трикуспидальной регургитации.

Оценка жидкости в полости перикарда и в плевральных полостях

Оценка и расчет количества жидкости в полости перикарда. Измерить количество жидкости можно, применив три формулы.

Формула Тейхольца. Наиболее простой и удобный способ – использовать формулу Тейхольца. Для производства расчетов оптимальной является парастернальная позиция, длинная или короткая ось на уровне конца папиллярных мышц, так как при наличии жидкости в перикарде именно здесь наблюдается максимальное ее скопление. Еще один удобный доступ для проведения расчетов – субкостальный, с выведением на экране четырехкамерной позиции или короткой оси левого желудочка на уровне головок

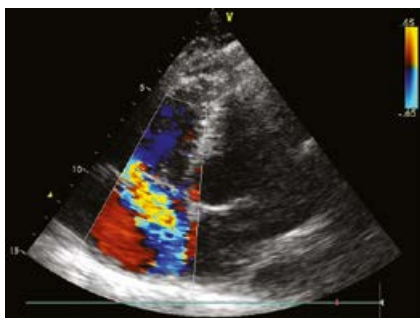


Рисунок 19 а. Режим цветового доплера. Значительная трикуспидальная регургитация.

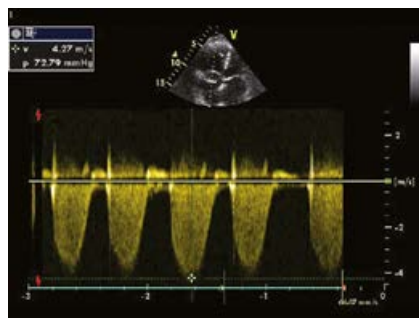


Рисунок 19 б. Режим непрерывно-волнового доплера. Расчет СДЛА по потоку трикуспидальной регургитации. СДЛА = 82–87 мм рт. ст. – высокая легочная гипертензия.

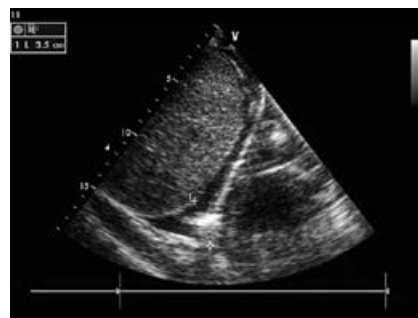


Рисунок 20. В-режим. Расчет количества жидкости в правой плевральной полости по расхождению листков плевры. Объем жидкости умеренный – около 350 мл.

папиллярных мышц. При этом все измерения производят в конце диастолы. За КДР принимают диаметр всего перикарда, за КСР – диаметр всего сердца. Показатель ударного объема (УО [SV], мл) будет указывать на количество жидкости в перикарде. Ошибка при расчете по данной формуле может составить до 100 мл, так как максимальное количество жидкости может скапливаться за верхушкой сердца.

Уравнение Симпсона. Можно также использовать уравнение Симпсона и апикальную четырехкамерную позицию. Однако следует отметить, что при большом количестве жидкости в полости перикарда все изображение может не попасть в сектор и расчет будет неверным.

Расчет количества жидкости в полости перикарда по измерению передне-заднего размера перикарда (ПЗРП). $V_{\text{перик.}} = (0,8 \times \text{ПЗРП} - 0,6)^3$, где $V_{\text{перик.}}$ – объем жидкости в полости перикарда, ПЗРП – передне задний размер перикарда (см).

Критерии оценки количества жидкости в полости перикарда:

- незначительное количество жидкости составляет до 150 мл;
- умеренное – 150–500 мл;
- большое – 500 мл.

Расчет количества жидкости в плевральных полостях

Расчет количества жидкости в плевральной полости по измерению расхождения листков плевры: $V = D_{\text{см}}$ (мл), где $D_{\text{см}}$ – расстояние от купола диафрагмы до верхней границы жидкости в см. Одному см соответствует около 100 мл жидкости (рис. 20).

Расчет количества жидкости в плевральной полости по уравнению Симпсона. Объем жидкости в плевральной полости можно также рассчитывать по уравнению Симпсона или по формуле «площадь – длина» в В-режиме. Для этого «замораживают» изображение, за конечный диастолический объем принимают объем жидкости в плевральной полости и объем края легкого. За конечный систолический объем принимает объем края легкого. «Ударный» объем, то есть разница двух объемов, и будет приблизительное количество жидкости в полости плевры. Данный способ нельзя использовать при большом количестве жидкости в плевральной полости. Можно просто указать, до какого ребра регистрируется жидкость.

Особый интерес представляют состав жидкости в плевральной полости (однородный или неоднородный, наличие сгустков фибрина или тромбов, спаечного процесса в плевре).

В ряде торакальных клиник используется анализ состояния междолевой плевры и проводятся плевральные пункции под контролем ультразвука, что существенно снижает риск осложнений.

Оценка экзогенности жидкости и состояния листков плевры

Жидкость в плевральной полости, как и жидкость в полости перикарда, может быть однородной и неоднородной по экзогенности. Неоднородная экзогенность жидкости может свидетельствовать о наличии белка – фибрина или геморрагическом ее характере.

В ряде случаев сгустки фибрина в плевральной жидкости имитируют опухоль. Иногда они перемещаются в жидкости при перемене положения тела пациента. Нити фибрина могут быть длинными и флатируют в жидкости.

Микропузырьки воздуха в плевральной жидкости и их появление на вдохе может быть результатом гемопневмоторакса.

Множественные спайки в плевральном синусе, имеющие сетчатое строение, свидетельствуют о давности процесса и его хроническом течении.

При эмпиеме плевры можно видеть неоднородную сетчатую структуру жидкости в плевральном синусе, совершающую желеобразное «дрожание» на вдохе и выдохе.

Оценка состояния легочной ткани при пневмониях и их осложнениях будет описана в следующем номере журнала.

Выводы

- Эхокардиография является высокотехнологичной и информативной методикой в диагностике осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после COVID-19.
- Раннее выявление осложнений со стороны сердца после этой инфекции позволяет своевременно принять меры и приводит к хорошим результатам лечения.
- Протокол эхокардиографического исследования сердца у больных,

перенесших COVID-19, должен быть расширенным и включать оценку всех основных параметров центральной гемодинамики.

- Новые технологии исследования позволяют получить дополнительную информацию в оценке гемодинамики сердца и оценить эффективность проводимой терапии.

Список литературы / References

1. Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T. et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020; jeaa178. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178.
2. Mahmoud-Elsayed H.M., Moody W.E., Bradlow W.M. et al. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Can J Cardiol*. 2020. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.05.030.
3. McKinney J., Connelly K.A., Dorian P. COVID-19-Myocarditis and return to play: reflections and recommendations from a Canadian Working Group. *Can J Cardiol*. 2020 Nov 26. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.007.
4. Skulstad H., Cosyns B., Popescu B.A., et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020; 21 (6): 592–598. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa072.
5. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 Pandemic. www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance.
6. Временные методические рекомендации Минздрава России («Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 11 от 07.05.2021.

Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 11 of 05/07/2021.

7. Алексин М.Н., Иванов С.И., Степанова А.И. Клиническое значение эхокардиографии у больных с COVID-19: систематический обзор. *Медицинский алфавит*. 2020. № 32. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-32-8-13. Alekhin M.N., Ivanov S.I., Stepanova A.I. The clinical significance of echocardiography in patients with COVID-19: a systematic review. *Medical alphabet*. 2020. No. 32. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-32-8-13.
8. Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при COVID-19, по данным эхокардиографии. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (3): 206–23. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M. et al. Structural and functional changes in the right ventricle in COVID-19 according to echocardiography. *Creative cardiology*. 2020; 14 (3): 206–23. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223.
9. Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Особенности ультразвукового исследования сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Артериальная гипертензия. 2020; 26 (3): 270–276. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276> Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Features of ultrasound examination of the heart in patients with a new coronavirus infection. *Arterial hypertension*. 2020; 26 (3): 270–276. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276>
10. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801> Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian journal of cardiology*. 2020; 25 (3): 3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>

Статья поступила / Received 17.05.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.05.2021

Принята к публикации / Accepted 24.05.2021

Сведения об авторах

Рыбакова Марина Константиновна, д.м.н., проф. кафедры ультразвуковой диагностики¹

Митков Владимир Вячеславович, д.м.н., проф., зав. кафедрой ультразвуковой диагностики¹. ORCID: 0000-0003-1959-9618

Худорожкова Екатерина Дмитриевна, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики¹

Балдин Дмитрий Геннадиевич, врач-патологоанатом^{2,3}

Котаева Елена Александровна, зав. отделением кардиологии³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

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

Автор для переписки: Рыбакова Марина Константиновна. E-mail: rybakova-echo@yandex.ru

Для цитирования: Рыбакова М.К., Митков В.В., Худорожкова Е.Д., Балдин Д.Г., Котаева Е.А. Эхокардиография в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших COVID-19, и алгоритм эхокардиографического исследования у данной категории больных. *Медицинский алфавит*. 2021; (17): 20–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-20-31>

About authors

Rybakova Marina K., DM Sci, professor at Diagnostic Ultrasound Division¹

Mitkov Vladimir V., DM Sci, professor, head of Diagnostic Ultrasound Division¹. ORCID: 0000-0003-1959-9618

Khudorozhkova Ekaterina D., medical assistant at Diagnostic Ultrasound Division¹

Baldin Dmitry G., physician-pathologist^{2,3}

Kotaeva Elena A., head of Cardiology Dept³

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

Corresponding author: Rybakova Marina K. E-mail: rybakova-echo@yandex.ru

For citation: Rybakova M.K., Mitkov V.V., Khudorozhkova E.D., Baldin D.G., Koteva E.A. Echocardiography in diagnosis of cardiovascular complications in patients who have undergone COVID-19, and echocardiographic study algorithm in this category of patients. *Medical alphabet*. 2021; (17): 20–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-20-31>



ПОЗДРАВЛЯЕМ!

18 мая 2021 года Александру Сергеевичу Ермолову исполнилось 87 лет.

Редакционный совет с особой теплотой публикует поздравления на страницах журнала.

Одним из приоритетных направлений в многогранной хирургической деятельности А.С. Ермолова является неотложная хирургия органов брюшной полости. Понимая чрезвычайную важность и актуальность этой проблемы, Александр Сергеевич всегда находится во главе исследований и разработок, посвященных этой тематике.

В НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского А.С. Ермоловым создан ряд научно-клинических подразделений, в которых решаются важнейшие задачи неотложной хирургии: центр трансплантации печени, отделение неотложной кардиохирургии, ожоговый центр, отделение острых эндотоксикозов.

А.С. Ермолов — крупнейший ученый, педагог, организатор здравоохранения, требовательный к себе и сотрудникам, исключительно принципиальный, честный и отзывчивый человек, как всегда, в полном расцвете творческих сил и энергии.

Редколлегия журнала, коллективы НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского и Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Российское общество хирургов горячо поздравляют и желают успехов в дальнейшей деятельности.

**Желаем здоровья и творческих успехов
Доктору-хирургу с большой буквы!**

Е. А. Евдокимов,
главный редактор серии «Неотложная медицина»

Функциональная оценка коронарного кровотока как современный метод оптимизации результатов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца

Д. В. Фетцер, Р. С. Поляков, С. Т. Мацкеплишвили, Е. П. Павликова,
Л. И. Дячук, М. А. Труханова

Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

РЕЗЮМЕ

Коронарография по-прежнему остается «золотым стандартом» в оценке тяжести стенотических поражений коронарного русла в катетерной лаборатории. Однако часто тяжело идентифицировать гемодинамическую значимость того или иного стеноза коронарной артерии, что особенно трудно бывает сделать в случае пограничных поражений со степенью стенозирования коронарной артерии по данным ангиографии в 40–70%. Важно отметить, что результаты выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по-прежнему в значительной степени оцениваются только на основании контрольных ангиографических данных. Это стало возможным благодаря тому, что наибольшая разница между ангиографией и фракционным резервом кровотока (ФРК) имеется в диапазоне промежуточных значений, и в целом имеется гораздо меньше вариаций между ангиографией и ФРК при выраженных и незначительных стенозах. Однако результаты исследований, в которых оценивался ФРК после ЧКВ, продемонстрировали широкий разброс значений ФРК после удовлетворительных результатов стентирования, по данным ангиографии. Это дополнительно подтверждает тезис, что лишь одна ангиография ограничена в определении ишемических границ после ЧКВ, а уровень значений ФРК после ЧКВ имеет прямую связь с результатами в отдаленном периоде. Проведение чрескожных коронарных вмешательств под контролем ФРК позволяет оператору улучшить результаты эндоваскулярного лечения коронарных поражений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Использование ФРК в катетерной лаборатории способствует повышению клинико-экономической эффективности процедур, что достигается за счет того, что определение ФРК перед ЧКВ позволяет значительно снизить количество имплантируемых во время ЧКВ стентов, а также отказаться от лишних этапов ЧКВ при лечении пациентов с поражениями ствола ЛКА. Кроме того, ФРК позволяет своевременно оптимизировать результаты субоптимальных ЧКВ, а также снизить частоту выраженных сердечных осложнений и события в отдаленном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фракционный резерв кровотока, ФРК, ишемия миокарда, чрескожные коронарные вмешательства, ишемическая болезнь сердца, стентирование, выраженные сердечные осложнения и события.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional assessment of coronary blood flow as contemporary method for optimizing results of percutaneous coronary interventions in patients with ischemic heart disease

D. V. Fettser, R. S. Polyakov, S. T. Matskeplishvili, E. P. Pavlikova,
L. A. Dyachuk, M. A. Trukhanova

Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

SUMMARY

Coronary angiography is still the 'gold standard' in assessing the severity of stenotic lesions of the coronary arteries in the catheter laboratory. However, it is often difficult to identify the hemodynamic significance of one or another coronary artery stenosis, which is especially difficult in the case of borderline lesions with a coronary artery stenosis of 40–70% according to angiography. It is important to note that the results of performed PCI are still largely assessed only on the basis of control angiographic data. This is due to the fact that the largest difference between angiography and FFR is in the intermediate range, and in general there is much less variation between angiography and fractional blood flow reserve (FFR) in the severe and mild lesions. However, the results of studies evaluating FFR after PCI showed a wide range of FFR values after satisfactory results of stenting according to angiography data. This additionally confirms the thesis that only one angiography is limited in determining the ischemic boundaries after PCI, and the level of FFR values after PCI is directly related to the results in the long-term period. Percutaneous coronary interventions under the control of FFR allows the operator to improve the results of endovascular treatment of coronary lesions in patients with coronary heart disease. The use of FFR in a catheter laboratory contributes to an increase in the clinical and economic efficiency of procedures, which is achieved due to the fact that the determination of FFR before PCI can significantly reduce the number of stents implanted during PCI, as well as to avoid unnecessary PCI stages in the treatment of patients with lesions of the LMCA. In addition, FFR allows to timely optimize the results of suboptimal PCI, as well as to reduce the frequency of main adverse cardiovascular events in the long-term period.

KEY WORDS: fractional blood flow reserve, PRK, myocardial ischemia, percutaneous coronary interventions, ischemic heart disease, stenting, severe cardiac complications and events.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Существующие данные относительно целесообразности коронарной реваскуляризации поддерживают стратегию, основанную на доказанной ишемии [1–7]. Несмотря на то что неинвазивные стресс-тесты полезны

для выявления ишемии миокарда, они могут неточно идентифицировать региональную ишемию миокарда при многососудистом поражении коронарного русла [8]. Ангиография остается краеугольным камнем для оценки

тяжести поражения в катетерной лаборатории. Однако часто это может привести к переоценке или недооценке тяжести поражения, особенно это актуально для пограничных поражений со степенью стенозирования, по данным ангиографии, в 40–70% [9, 10, 11, 12]. Это может быть связано с такими ангиографическими ограничениями, как выбранный ракурс проекции, наличие бифуркационных поражений с особенностями контрастирования или характеристиками поражения, а также зависеть от кальцинирования сосуда, его извитости или эксцентричности поражения, например.

Оценка фракционного резерва кровотока (ФРК), по сравнению с ангиографией, крайне выгодна для определения поражений, нуждающихся в реваскуляризации, у пациентов с многососудистым поражением, что серьезно снижает частоту выраженных сердечных осложнений и событий [13, 14, 15]. Кроме того, в настоящее время ФРК является стандартом для оценки пограничных стенозов при стабильной ишемической болезни сердца [16, 17, 18, 19]. Ранее проведенное коронарное шунтирование также добавляет сложности в функциональной оценке стенозов во время ангиографии, и в этом случае подчеркивается ведущая роль ФРК при реваскуляризации пациентов с коронарным шунтированием в анамнезе [20, 21, 22]. Таким образом, доступность ФРК в катетерной лаборатории является правильным шагом на пути к реализации стратегии реваскуляризации, основанной на ишемии [23, 24, 25].

В рандомизированном исследовании DEFER пациенты с пограничными стенозами без явных доказательств ишемии миокарда были рандомизированы в две группы: группу отсрочки от ЧКВ и группу проведения ЧКВ [26]. При оценке отдаленных результатов было установлено, что выживаемость пациентов без значимых событий не отличалась между двумя группами. Тем не менее это исследование проводилось в эру стандартных металлических стентов, и оценка результатов применения ФРК и имплантации стентов, выделяющих лекарство (СВЛ) в пограничные поражения, представляется интересной. Таким исследованием, результаты которого были опубликованы в журнале *Circulation*, и в котором оценивались пятилетние клинические исходы проведения ЧКВ под контролем ФРК у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий, стало рандомизированное контролируемое исследование DEFER-DES [27].

В исследовании DEFER-DES было включено 229 пациентов, которых рандомизировали в две группы: в группе 1 ЧКВ проводился под контролем ФРК у 114 пациентов, а в группе 2 рутинно имплантировались СВЛ 115 пациентам. В группе ФРК стратегия зависела от показателя ФРК: при ФРК < 0,75 выполнялось ЧКВ с имплантацией СВЛ, если же ФРК ≥ 0,75, то ЧКВ не проводилось. В группе рутинного ЧКВ все вмешательства выполнялись без измерения ФРК. Всего в исследование планировалось включить 325 пациентов и наблюдать за ними в течение 2 лет, но из-за опасений по поводу поздних тромбозов стентов, набор пациентов в исследование был прекращен досрочно, а сроки наблюдения

за пациентами расширили до 5 лет. Первичной конечной точкой исследования была выбрана частота выраженных сердечных осложнений и событий (ВСОС). ВСОС включали в себя сердечную смерть, инфаркт миокарда или реваскуляризацию целевого поражения. В исследовании все смерти считались сердечными, если не было доказано обратное. Возраст пациентов не отличался между обеими группами и составил 62 года ± 10 лет. По таким сопутствующим заболеваниям, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, а также ОИМ и ЧКВ в анамнезе, достоверной разницы между группами не было. Как не было достоверной разницы между группами по однососудистым, двухсосудистым и трехсосудистым поражениям коронарного русла. Локализация поражений по артериям также достоверно не различалась между группами. В группе 1 всем пациентам успешно было измерено ФРК, осложнений при этом не наблюдалось. Стенты были имплантированы в неизученные сосуды 24 и 44 пациентам в группах под контролем ФРК и рутинного ЧКВ соответственно. Через 2 года наблюдений частота ВСОС составила $7,9 \pm 2,5\%$ в группе ФРК и $8,8 \pm 2,7\%$ в группе рутинного ЧКВ ($p = 0,80$). Наблюдение через 5 лет показало, что в группе ФРК частота ВСОС равнялась $11,6 \pm 3,0\%$, а в группе рутинного ЧКВ – $14,2 \pm 3,3\%$ при $p = 0,55$. Не было выявлено никакой разницы по частоте ВСОС между группами за пятилетнее наблюдение (ОР = 1,25; 95% ДИ: 0,60–2,60). Также не наблюдалось разницы по частоте смертности, ОИМ, реваскуляризации целевого поражения или повторной реваскуляризации между этими группами.

В исследовании DEFER-DES оценивались отдаленные клинические результаты реваскуляризации под контролем ФРК с использованием стентов, выделяющих лекарство, у пациентов с пограничными стенозами при отсутствии объективных проявлений ишемии миокарда. Авторы этого исследования пришли к выводу, что отдаленные клинические исходы при имплантации СВЛ по результатам ФРК и при рутинной имплантации СВЛ у пациентов с пограничными стенозами сопоставимы, но оценка ФРК обеспечивает индивидуальный подход в каждом случае и позволяет значительно снизить количество имплантированных стентов.

Измерение фракционного резерва кровотока полезно не только при принятии решения о целесообразности реваскуляризации того или иного поражения, но и при определении дальнейшей тактики проведения процедуры при бифуркационных стентированиях. Расхождение между степенью стеноза при ангиографии и функциональной значимостью зажатой стентом боковой ветвью при нестволовых бифуркациях неоднократно подвергалось анализу [28]. Оценка фракционного резерва кровотока в «зажатой» ветви позволяет значительно снизить количество «ненужных» вмешательств на боковых ветвях при нестволовых поражениях коронарных артерий [29, 30]. В то же время стратегия, основанная на оценке фракционного резерва кровотока, не привела к улучшению клинических результатов в этих

исследованиях, что может быть связано с небольшим объемом миокарда, который кровоснабжали боковые ветви. Однако исходы после стентирования ствола левой коронарной артерии и «зажатой» огибающей артерией (ОА) подробно не изучались. Исследователи из Южной Кореи под руководством доктора Cheol Hyun Lee изучили отдаленные пятилетние результаты после проведенного стентирования ствола левой коронарной артерии и оценке ФРК в огибающей артерии, «зажатой» стентом [31]. В исследование включили 88 пациентов, которым выполнялось стентирование ствола ЛКА с переходом на переднюю межжелудочковую артерию (ПМЖА). Из исследования было исключено пять пациентов, у которых были дополнительно проведены чрескожные вмешательства несмотря на то, что показатель ФРК был больше 0,80. Средний возраст пациентов в исследовании составил 63,8 года. В основном пациенты были мужского пола (68%). Гипертоническая болезнь и сахарный диабет были у 49 и 33 % пациентов соответственно. В анамнезе ОИМ и ЧКВ переносили соответственно 3 и 13 %. При этом стабильная стенокардия была в 46 % случаев, а острый коронарный синдром – у 37 % пациентов. Многосудистые поражения были выявлены в 45 % случаев. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты с высоким значением ФРК после стентирования и пациенты с низким ($\leq 0,80$) значением ФРК, при этом статистически достоверной разницы между исходными клиническими характеристиками между группами не было. Диаметр стента был меньше в группе с низким значением ФРК ($3,3 \pm 0,2$ против $3,6 \pm 0,3$ мм соответственно; $p = 0,004$). Не было выявлено никакой разницы по проценту стеноза в «зажатой» ОА между группами с высоким и низким значением ФРК ($40,1 \pm 12,2$ против $43,4 \pm 11,5$ %; $p = 0,660$). Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 5,4 года (от 4,0 до 6,6 года). В группе с низким показателем ФРК 14 пациентов (средний процент стеноза – 43,3, а средний показатель ФРК – $0,74 \pm 0,06$) не подверглись дополнительному вмешательству на ОА ввиду ангиографической незначимости стеноза ОА (5 пациентов), ПКА (5 пациентов), ФРК в «серой зоне» в ОА (2 пациента), без определенного повышения фокусного давления (2 пациента). В группе с низким ФРК отмечалась высокая частота отказа целевого поражения через 5 лет по сравнению с группой с высоким значением ФРК (33,4 против 10,7 %; ОР = 4,9; 95 % ДИ: 1,15–14,52; $p = 0,029$). В то же время не было выявлено никаких статистически достоверных различий в клинических исходах по ангиографическому проценту стеноза (ангиографический процент стеноза ≥ 50 % против < 50 %, 28,2 против 9,0 %; ОР = 2,67; 95 % ДИ: 0,77–9,22; $p = 0,120$). К концу пятилетнего наблюдения реваскуляризация целевого поражения (РЦП) проводилась 9 пациентам, у 3 пациентов было по два участка рестеноза, по данным ангиографии, а всего было выявлено 12 участков рестеноза. Пятилетний показатель РЦП, связанный с устьем ОА, был значительно выше в группе с низким ФРК (23,8 против 5,1 %; $p = 0,006$).

В группе же с высоким ФРК только два случая повторной реваскуляризации были связаны с «зажатым» устьем ОА.

Итак, на основании полученных данных, авторы исследования сделали следующие выводы: существует несоответствие между процентом стеноза и значением ФРК в «зажатой» ОА после стентирования ствола ЛКА с переходом на ПМЖА; под контролем ФРК неоткрытая ячейка стента в ОА после стентирования ствола ЛКА с переходом на ПМЖА имеет приемлемые долгосрочные результаты; а оценка ФРК в «зажатой» стентом ОА позволяет сократить ненужные дополнительные вмешательства и одновременно выявить пациентов с повышенным риском клинических событий в отдаленном периоде.

При всем при том, что ангиография имеет ограничения в способности оценивать функциональную тяжесть коронарного поражения, результаты ЧКВ по-прежнему в значительной степени оцениваются только на основании ангиографических данных. Такой подход сформировался на основании данных, которые продемонстрировали, что наибольшая разница между ангиографией и ФРК имеется в диапазоне промежуточных значений и в целом имеется гораздо меньше вариаций между ангиографией и ФРК при выраженных и незначительных стенозах [32]. Из этого можно сделать вывод, что оценку результатов ЧКВ только при помощи ангиографии можно считать экстраполяцией существующих данных по ФРК до ЧКВ. Если провести анализ исследований, в которых оценивался ФРК после ЧКВ, то мы видим широкий разброс значений ФРК после удовлетворительных результатов стентирования, по данным ангиографии. Это подтверждает тезис, что лишь одна ангиография ограничена в определении ишемических границ после ЧКВ, а уровень значений ФРК после ЧКВ имеет прямую связь с результатами в отдаленном периоде [33, 34, 35].

Доктор Shiv K. Agarwal с соавт. провели исследование, в котором с помощью ФРК оценивали результаты ЧКВ, а также оценивали влияние ФРК на результаты ЧКВ в отдаленном периоде [36]. В это исследование последовательно было включено 574 пациента, которым проводилось измерение ФРК до и после ЧКВ. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 31 ± 16 месяцев. Первичной конечной точкой исследования были ВСОС, которые включали в себя смерть, ОИМ или целевую реваскуляризацию сосуда. До ЧКВ процент стеноза по диаметру составил 73 ± 15 %, значение ФРК было $0,65 \pm 0,14$. Всего 96 % поражений имели значение ФРК $\leq 0,80$, а проведение ЧКВ снизило процент стеноза по диаметру с 73 ± 15 % до 1 ± 5 % ($p = 0,00001$). После ЧКВ показатель ФРК значительно улучшался: с $0,65 \pm 0,14$ до $0,87 \pm 0,08$ ($p < 0,00010$). Однако, несмотря на удовлетворительные ангиографические результаты в 143 случаях (21 %), значение ФРК было $\leq 0,81$. После дополнительного вмешательства значение ФРК у этих пациентов увеличилось с $0,78 \pm 0,08$ до $0,87 \pm 0,06$ ($p < 0,0001$). В 58 (42 %) случаях потребовалась дополнительная постдилатация в ранее имплантированном стенте, еще 45 (33 %)

пациентам был имплантирован дополнительный стент, а в 24 (18 %) случаях потребовалась как дополнительная имплантация стента, так и постдилатация в стенте. Дополнительная постдилатация в стенте выполнялась баллонным катетером большего диаметра (разница между средним баллонным катетером и диаметром стента была +0,25 мм) и более высоким давлением и продолжительность раздувания (в среднем 19 атм. и 23 с). Окончательное значение ФРК $\leq 0,86$ имело наилучшую прогностическую точность для развития ВСОС, а $\leq 0,85$ – для целевой реваскуляризации сосуда. Пациенты, у которых финальный показатель ФРК был выше 0,86, имели значительно меньший процент ВСОС по сравнению с теми, у кого финальное значение ФРК было $\leq 0,86$ (17 против 23 % соответственно; $p = 0,02$). Окончательное значение ФРК $\leq 0,86$ имело дополнительную прогностическую ценность выше клинических и ангиографических данных для прогнозирования ВСОС.

Итак, выполнение ФРК после ЧКВ позволило авторам исследования установить, что проведение ФРК после ЧКВ является сильным независимым предиктором отдаленных результатов, а также реклассифицировать ангиографически удовлетворительные результаты ЧКВ в 20 % случаев, что потребовало дополнительного вмешательства на коронарном русле и позволило добиться полной функциональной оптимизации результатов ЧКВ.

Обсуждение

На протяжении ряда последних лет болезни системы кровообращения составляют одну пятую всей заболеваемости взрослого населения России. При этом смертность от ИБС, например, в 2015 году составила 53,2 % всей смертности по причине болезней системы кровообращения. В связи с этим первоочередной задачей в кардиологии является разработка оптимального подхода к лечению больных с этой патологией. Это касается как медикаментозной терапии, так реваскуляризации миокарда. Из года в год в России увеличивается количество ежегодно проводимых чрескожных коронарных вмешательств как у плановых, так и у экстренных пациентов. Например, в 2015 году в России было выполнено 169905 чрескожных коронарных вмешательств из 201 225 реваскуляризаций по поводу ИБС. К 2019-му этот показатель значительно увеличился и составил уже 254368 ЧКВ за год [37].

Таким образом, в России, как и в других странах мира, чрескожные коронарные вмешательства являются доминирующим методом реваскуляризации у больных с ИБС. Однако прежде чем проводить реваскуляризацию миокарда, оператору необходимо точно определить те поражения коронарных артерий, которые в этом действительно «нуждаются» [38, 39].

Коронарная ангиография по-прежнему играет ключевую роль в визуализации поражений коронарных артерий. Тем не менее она ограничена в своей способности определять функциональную значимость коронарного стеноза [40]. Важно подчеркнуть, что при стенозе коронарной артерии наиболее важным фактором, связанным

с исходом, является наличие и степень индуцируемой им ишемии. Интракоронарное измерение ФРК было внедрено в клиническую практику и оказалось надежным методом выявления функционально значимого стеноза [41, 42]. Неопровержимое доказательство эффективности определения ФРК перед ЧКВ у больных с многососудистым поражением коронарного русла, по сравнению со стандартной ангиографией, было представлено в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании FAME и ряде других исследований [43]. Коронарная физиология в настоящее время развивается для поддержки новых ролей в катетерной лаборатории, и следует поощрять ее использование для оптимизации физиологических результатов ЧКВ [44]. Стоит отметить и важную роль ФРК в снижении количества имплантированных стентов. Определение же ФРК после стентирования бифуркационных поражений ствола ЛКА позволяет отказаться от ненужных дополнительных вмешательств и уменьшить количество имплантированных стентов, а также выявлять пациентов, у которых в отдаленном периоде будет повышенный риск развития клинических событий.

Помимо этого, проведение ФРК после ЧКВ позволяет выявлять пациентов с субоптимальными результатами ЧКВ и своевременно оптимизировать эти результаты, что значительно улучшает отдаленный прогноз у пациентов.

Заключение

Определение ФРК перед ЧКВ позволяет значительно снизить количество имплантируемых во время ЧКВ стентов, отказаться от лишних этапов ЧКВ при лечении пациентов с поражениями ствола ЛКА, своевременно оптимизировать результаты субоптимальных ЧКВ, а также снизить частоту выраженных сердечных осложнений и события в отдаленном периоде. Таким образом, проведение ЧКВ под контролем ФРК позволяет улучшить результаты эндоваскулярного лечения коронарных поражений и способствует повышению клинико-экономической эффективности лечения больных с ИБС.

Список литературы / References

1. Kim H.S., Tonino P.A., De Bruyne B., et al. The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) sub-study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1037–42.
2. Fearon W.F., Yong A.S., Lenders G., et al. The impact of downstream coronary stenosis on fractional flow reserve assessment of intermediate left main coronary artery disease: human validation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 398–403.
3. Toth G., De Bruyne B., Casselman F., et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013; 128: 1405–11.
4. Melikian N., De Bondt P., Tonino P., et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 307–14.
5. Mehta S.M., Depta J.P., Novak E., et al. Association of lower fractional flow reserve values with higher risk of adverse cardiac events for lesions deferred revascularization among patients with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2015; 4 (8): e002172.
6. Lotfi A., Jeremias A., Fearon W.F., et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Interv* 2014; 83: 509–518.

7. Li J., Rihal C.S., Matsuo Y., et al. Sex-related differences in fractional flow reserve-guided treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 662–70.
8. Jeremias A., Stone G.W. Fractional flow reserve for the evaluation of coronary stenosis: limitations and alternatives. *Cath Cardiovasc Interv* 2015; 85: 602–603.
9. Park S.H., Koo B.K. Clinical applications of fractional flow reserve in bifurcation lesions. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 278–284.
10. Chamuleau S.A., Meuwissen M., Koch K.T., et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 377–380.
11. Puymirat E., Peace A., Mangiacapra F., et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 62–8.
12. Meuwissen M., Chamuleau S.A., Siebes M., et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103: 184–7.
13. Li J., Elrashidi M.Y., Flammer A.J., et al. Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Eur Heart J* 2013; 34: 1375–83.
14. Fineschi M., Guerrieri G., Orphal D., et al. The impact of gender on fractional flow reserve measurements. *EuroIntervention* 2013; 9: 360–6.
15. Hamilos M., Muller O., Cuisset T., et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009; 120: 1505–12.
16. Chamuleau S.A., Meuwissen M., Van Eck-Smit B.L., et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relations to the results of Tc-99m-sestamibi SPECT in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1316–1322.
17. Petraco R., Sen S., Nijjer S., et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 222–5.
18. Kruger S., Hoffmann R., Koch K.C., et al. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy in stent-restenosis [abstract]. *Eur Heart J* 2004; 25 (suppl): 428.
19. Leesar M.A., Abdul-Baki T., Akkus N.I., et al. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina: effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1115–1121.
20. Di Serafino L., De Bruyne B., Mangiacapra F., et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve – versus angio-guided percutaneous coronary intervention in patients with intermediate stenosis of coronary artery bypass grafts. *Am Heart J* 2013; 166: 110–8.
21. Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–11.
22. Kakouros N., Rade J.J. Role of fractional-flow reserve in guiding percutaneous revascularization in stable coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 530.
23. Tonino P.A.L., De Bruyne B., Pijls N.H.J., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213–24.
24. Muller O., Mangiacapra F., Ntalianis A., et al. Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 1175–82.
25. Park S.J., Ahn J.M., Park G.M., et al. Trends in the outcomes of percutaneous coronary intervention with the routine incorporation of fractional flow reserve in real practice. *Eur Heart J* 2013; 34: 3353–61.
26. Zimmermann F.M., Ferrara A., Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3182–8.
27. Park S.H., Jeon K.H., Lee J.M., et al. Long-term clinical outcomes of fractional flow reserve-guided versus routine drug-eluting stent implantation in patients with intermediate coronary stenosis: five-year clinical outcomes of DEFER-DES Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002442.
28. Ahn J.M., Lee J.Y., Kang S.J., et al. Functional assessment of jailed side branches in coronary bifurcation lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 155–61.
29. Niemela M., Kervinen K., Erglis A., et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011; 123: 79–86.
30. Gwon H.C., Choi S.H., Song Y.B., et al. Long-term clinical results and predictors of adverse outcomes after drug-eluting stent implantation for bifurcation lesions in a real-world practice: the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) registry. *Circ J* 2010; 74: 2322–8.
31. Lee C.H., Choi S.W., Hwang J., et al. 5-Year Outcomes According to FFR of Left Circumflex Coronary Artery After Left Main Crossover Stenting. *JACC: Cardiovasc Interv* 2019; 12 (9): 847–855.
32. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2816–21.
33. Johnson N.P., Toth G.G., Lai D., et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1641–54.
34. Matsuo A., Fujita H., Tanigaki T., et al. Clinical implications of coronary pressure measurement after stent implantation. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28: 170–7.
35. Nam C.W., Hur S.H., Cho Y.K., et al. Relation of fractional flow reserve after drug-eluting stent implantation to one-year outcomes. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1763–7.
36. Agarwal S.K., Kasula S., Hacıoglu Y., et al. Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9 (10): 1022–1031.
37. Алектян Б.Г., Григорьян А.М., Стафиров А.В., Карапетян Н.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2019 год. Эндоваскулярная хирургия 2020; 7 (2): 1–230.
38. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnostics and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation – 2019. *Endovascular Surgery* 2020; 7 (2): 1–230.
39. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Kalesan B., et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991–1001.
40. Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H., et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928–2934.
41. Mallidi J., Atreya A.R., Cook J., et al. Long-term outcomes following fractional flow reserve-guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Cathet Cardiovasc Interv* 2015; 86: 12–18.
42. Koo B.K. Fractional flow reserve for coronary bifurcation lesions: can fractional flow reserve-guided side branch intervention strategy improve clinical outcomes compared with angiography-guided strategy? *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 547–549.
43. Johnson N.P., Toth G.G., Lai D., et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1641–1654.
44. Heyndrickx G.R., Toth G.G. The FAME Trials: Impact on Clinical Decision Making. *Interv Cardiol* 2016 Oct; 11 (2): 116–119.
45. Al-Lamee R.K., Rajkumar C.A., Sanesanathan S., Jeremias A. Optimising physiological endpoints of percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2021; 16: e1470–e1483.

Статья поступила / Received 20.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 17.05.2021

Принята к публикации / Accepted 20.05.2021

Сведения об авторах

Фетцер Д.В., к.м.н., врач по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения. E-mail: fettser@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4143-8899

Поляков Р.С., д.м.н., зав. отделением рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. ORCID: 0000-0002-9323-4003

Мацкеплишвили С.Т., д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, кардиолог. ORCID: 0000-0002-5670-167X

Павликова Е.П., д.м.н., проф., зам. директора по клинической работе, кардиолог. ORCID: 0000-0001-7693-5281

Дячук Л.И., к.м.н., кардиолог, зав. отделением кардиологии. IRID: 262606324

Труханова М.А., к.м.н., врач-анестезиолог. ORCID: 0000-0001-9402-246X

Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

Автор для переписки: Д.В. Фетцер. E-mail: fettser@gmail.com

Для цитирования: Фетцер Д.В., Поляков Р.С., Мацкеплишвили С.Т., Павликова Е.П., Дячук Л.И., Труханова М.А. Функциональная оценка коронарного кровотока как современный метод оптимизации результатов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2021; (17): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-32-36>

About authors

Fettser D.V., PhD Med, MD for X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment. E-mail: fettser@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4143-8899

Polyakov R.S., DM Sci, head of Dept of X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Methods. ORCID: 0000-0002-9323-4003

Matskeplishvili S.T., DM Sci, prof., corr. member of RAS, deputy scientific director, cardiologist. ORCID: 0000-0002-5670-167X

Pavlikova E.P., DM Sci, prof., deputy clinical director, cardiologist. ORCID: 0000-0001-7693-5281

Dyachuk L.I., PhD Med, cardiologist, head of Dept of Cardiology. IRID: 262606324

Trukhanova M.A., PhD Med, anesthesiologist. ORCID: 0000-0001-9402-246X

Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

Corresponding author: D. V. Fettser. E-mail: fettser@gmail.com

For citation: Fettser D.V., Polyakov R.S., Matskeplishvili S.T., Pavlikova E.P., Dyachuk L.I., Trukhanova M.A. Functional assessment of coronary blood flow as contemporary method for optimizing results of percutaneous coronary interventions in patients with ischemic heart disease. *Medical alphabet*. 2021; (17): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-32-36>



Лекарственно-индуцированный панкреатит: фокус на препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

А. В. Филиппова¹, О. Д. Остроумова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире и в России. Поэтому остро стоит вопрос о безопасной и рациональной медикаментозной терапии. Но, как и большинство лекарственных средств (ЛС), препараты для лечения ССЗ имеют ряд нежелательных реакций, в частности развитие острого панкреатита. Эта НР может быть как дозозависимой, так и зависеть от длительности приема данных групп препаратов. Цель данного обзора – анализ литературных данных о лекарственных средствах, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут приводить к развитию лекарственно-индуцированного панкреатита (ЛИП), о механизмах развития данной патологии на фоне приема конкретных ЛС, диагностике, лечении и профилактике. С развитием ЛИП ассоциирован прием диуретиков, как петлевых (фуросемида, этакриновой кислоты, буметамида), так и тиазидных или тиазидоподобных (хлоротиазида, гидрохлоротиазида и хлорталидона), антигипертензивных препаратов центрального действия (метилдопа), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, статинов, антиаритмических препаратов (амiodарона, прокаинамида). Литературные данные о развитии ЛИП представлены в большинстве публикаций описанием отдельных клинических случаев/серии случаев, однако в случае ЛИП, ассоциированного с приемом ИАПФ и статинов, имеются также данные когортных ретроспективных наблюдательных, проспективных наблюдательных по типу «случай – контроль», рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов. При своевременной диагностике и отмене ЛС, ставших причиной развития острого панкреатита (ОП), симптомы заболевания регрессируют вплоть до полного исчезновения и развития серьезных последствий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит, лекарственно-индуцированный панкреатит, лекарственное поражение поджелудочной железы, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced pancreatitis: focus on drugs used to treat cardiovascular disease

A. V. Filippova¹, O. D. Ostroumova^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide and in Russia. Therefore, the question of safe and rational drug therapy is acute. But, like most drugs, drugs for the treatment of CVD have a number of adverse reactions, in particular, the development of acute pancreatitis. This adverse reactions can be both dose-dependent and depend on the duration of administration of these groups of drugs. The purpose of this review is to analyze the literature data on drugs intended for the treatment of CVD that can lead to the development of drug-induced pancreatitis (LIP), on the mechanisms of development of this pathology against the background of taking specific drugs, diagnosis, treatment and prevention. The development of LIP is associated with the use of diuretics, both loop (furosemide, etacric acid, bumetanide), and thiazide/thiazide-like (chlorothiazide, hydrochlorothiazide and chlorthalidone), antihypertensive drugs of central action (methyldopa), angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, statins, antiarrhythmic drugs (amiodarone, procainamide). Literature data on the development of LIP are presented in most publications with the description of clinical case/series of cases, however, in the case of LIP associated with the use of ACEI and statins, there are also data from cohort, retrospective observational, prospective case-control, randomized controlled trials, and meta-analyses. With timely diagnosis, and the cancellation of drugs that have caused the development of OP, the symptoms of the disease regress until they completely disappear and develop serious consequences.

KEY WORDS: acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced pancreas injury, drugs, adverse drug reaction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причин смертности в мире [1]. Для улучшения прогноза и качества жизни пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают комбинированную фармакотерапию, и хотя в настоящее время имеется большое количество эффективных и весьма безопасных лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, тем не менее любое ЛС может стать причиной нежелательных реакций (НР), в том числе и в результате межлекарственных взаимодействий [2].

Одной из мало обсуждаемых НР препаратов, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, является лекарственно-индуцированный панкреатит (ЛИП). Хотя в большинстве случаев ЛИП протекает доброкачественно по типу острого отечного панкреатита и имеет благоприятный прогноз, однако в случае развития некротической формы возможен даже летальный исход [3].

Кроме того, актуальность данной проблемы обусловлена еще и тем, что имеются большие трудности в диагностике ЛИП, они связаны с рядом причин, но прежде всего это существенные вариации во времени между приемом

конкретного препарата и появлением симптомов ЛИП и отсутствие патогномоничных признаков именно при лекарственной этиологии поражения поджелудочной железы [3].

Для определения вероятности того, действительно ли какой-то симптом является именно НР конкретного ЛС, а не других этиологических факторов, используется шкала Наранжо [4]. Также для оценки уровня доказанности влияния ЛС на развитие ЛИП используются системы классификаций ЛС, опубликованные A. Mallory и F. Jr. Kern (1980) [5], а также N. Badalov и соавт. (2007) [6]. Необходимо помнить о важности сбора анамнеза, для этого рекомендуется использовать алгоритм опроса пациента, предложенный при подозрении на любое лекарственно-индуцированное заболевание, в том числе острый панкреатит, предложенный Д. А. Сычевым и соавт. в 2020 году [7].

Диуретики

Сообщалось о нескольких случаях ЛИП на фоне приема *фуросемида* [8–15]. Дозы фуросемида варьировали от 40 до 1000 мг в день, симптомы панкреатита, как правило, возникали в течение 2–5 недель после начала терапии [16]. Кроме того, прием других петлевых диуретиков (буметамида и этакриновой кислоты) также ассоциирован с развитием ЛИП [12, 17, 18].

Прямое токсическое действие на поджелудочную железу могут оказывать и тиазидные диуретики [19]. Кроме того, известно, что тиазиды вызывают гиперкальциемию и гипопаратиреоз – состояния, присутствующие у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, который, как известно, повышает риск развития панкреатита [20]. У пациентов, получающих тиазидные диуретики, в ряде случаев повышается концентрация паратиреоидного гормона в сыворотке крови, что может привести к развитию панкреатита [19, 21]. Кроме того, повышенная концентрация кальция в сыворотке крови на фоне приема тиазидных диуретиков может обуславливать образование камней в панкреатических протоках и (или) ускорить превращение трипсиногена в трипсин, что также приводит к развитию панкреатита [22]. Также было высказано предположение, что тиазиды могут вызывать панкреатит в результате тиазид-индуцированной гиперлипидемии [21], также снижение артериального давления на фоне лечения тиазидными диуретиками может привести к ишемии поджелудочной железы [23]. Также в литературе имеются сообщения о случаях развития острого ЛИП на фоне приема *хлоротиазида*, *гидрохлоротиазида* и *хлорталидона*, он развивался в сроки от 2 недель до года и более после начала терапии этими препаратами [19–21, 24–35].

Антигипертензивные препараты центрального действия

Имеются сообщения о случаях острого ЛИП на фоне приема метилдопа, точная распространенность его неизвестна. Симптомы панкреатита на фоне лечения данным препаратом обычно возникают в течение 1–2 недель после старта антигипертензивной терапии (диапазон: 1–14 дней) [36–39]. Течение метилдопа-индуцированного панкреатита обычно легкое, осложнения нехарактерны, однако в литературе имеется описание одного клинического случая развития хронического ЛИП на фоне приема данного ЛС [6, 39].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются сообщения о нескольких случаях острого панкреатита на фоне приема блокаторов РААС – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) [40–56]. Панкреатит может развиваться через несколько месяцев после начала терапии ИАПФ, латентный период – от 4 до 26 месяцев, может рецидивировать [57–59]. Риск развития ЛИП на фоне ИАПФ особенно велик в первые 6 месяцев терапии и возрастает по мере увеличения суточной дозы [60]. Т. S. Bexelius и соавт. [61] провели исследование по типу «случай – контроль» на основании данных пациентов (6161 пациент с острым панкреатитом и 61 637 больных контрольной группы, возраст пациентов 40–84 года), включенных в Национальный шведский регистр (National Patient Register), и обнаружили повышенный риск развития острого панкреатита на фоне приема ИАПФ (относительный риск [ОР] = 1,11; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,01–1,21, с поправкой на возраст и пол). Имеется сообщения о том, что с развитием ЛИП ассоциирован прием *каптоприла*, *лизиноприла* (латентный период от 3 часов до 5 лет), *беназеприла*, *рамиприла*, *периндоприла*, *хинаприла*, *зофеноприла* [62].

Однако в ретроспективном когортном исследовании с участием 174 824 пожилых пациентов, которым назначались ИАПФ, ассоциации между их приемом и высоким риском развития острого панкреатита (ОП) не выявлено: частота его развития на фоне приема данного класса ЛС составляла 9 случаев на 10 тысяч человеко-лет, без статистически значимых различий с контрольной группой [63].

ИАПФ могут вызывать развитие панкреатита благодаря индуцируемому ими ангионевротическому отеку панкреатического протока, вторичному по отношению к снижению деградации кининов, вследствие которой происходит повышение концентрации брадикинина [64]. Другим возможным патофизиологическим механизмом развития ОП на фоне приема ИАПФ является индуцированная препаратами этого класса гипогликемия, обуславливающая токсическое воздействие на поджелудочную железу [40, 65, 66]. Наконец, существует гипотеза о том, что ИАПФ индуцируют образование аутоантител, которые затем атакуют клетки поджелудочной железы [40]. Так, было обнаружено, что ИАПФ (каптоприл и эналаприл) индуцируют выработку аутоантител во многих тканях, включая поджелудочную железу [67].

В литературе также описано несколько случаев развития острого панкреатита на фоне терапии БРА, большинство из них ассоциируются с приемом *лозартана* [68], описаны и случаи рецидива ОП после повторного назначения этого препарата [68]. Кроме того, встречаются единичные сообщения о развитии ОП на фоне приема *валсартана* [69], *кандесартана* [70], *телмисартана* (при передозировке) [71], *ирбесартана* (в комбинации с гидрохлортиазидом) [49].

Однако в цитируемом выше исследовании Т. S. Bexelius и соавт. [61] текущее применение БРА, напротив, сопровождалось снижением риска развития ОП по сравнению с пациентами, не принимавшими БРА (ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,69–0,86). Значимое снижение риска обнаружено

авторами как для тяжелого течения панкреатита (ОР = 0,71; 95 % ДИ: 0,59–0,85), так и для панкреатита легкой степени тяжести (ОР = 0,81; 95 % ДИ: 0,70–0,94) [61].

Гиполипидемические средства (статины)

В литературе имеется описание множества клинических случаев развития ОП на фоне терапии *правастатином* [68], *симвастатином* [68], *аторвастатином* [68], *розувастатином* [72], *флувастатином* [68], *ловастатином* [68]. Был зарегистрирован один случай ОП через 6 месяцев после начала лечения правастатином в дозе 20 мг в сутки [68]. После повторного назначения правастатина (в дозе 40 мг в сутки) у пациента через 7 дней вновь развился ОП легкой степени тяжести, при этом все возможные другие причины ОП были исключены. В литературе также был описан единственный случай развития острого панкреатита легкой степени тяжести через 3 месяца лечения флувастатином [68] и один случай развития панкреатита на фоне терапии ловастатином (20 мг два раза в день) в комбинации с гемфиброзилом (300 мг два раза в день) [68]. Имеется три сообщения о случаях острого панкреатита на фоне лечения симвастатином [68], только в одном из этих случаев симптомы ОП возобновились после повторного назначения препарата [68]. Также имели место случаи развития ОП на фоне терапии аторвастатином [68]. Особый интерес представляет публикация S. Singh и соавт. [68], где авторы описали пациента, у которого развился ОП при приеме аторвастатина, затем препарат был отменен, а далее пациенту был назначен розувастатин, что привело к рецидиву ОП. Все эти факты позволяют предположить наличие класс-эффекта статинов в отношении развития острого ЛИП [68].

Риск развития панкреатита, по-видимому, не ассоциирован с дозой статинов [73]. В ряде случаев у пациентов, получавших статины, еще до дебюта острого панкреатита присутствовали и другие побочные эффекты, включая миалгию или рабдомиолиз [74]. Было выдвинуто предположение, что развитию статин-индуцированного панкреатита способствуют лекарственные взаимодействия, опосредованные через цитохром печени CYP3A4, поэтому на фоне приема статинов, не метаболизируемых CYP3A4, таких как правастатин, питавастатин и, возможно, розувастатин, риск развития острого ЛИП ниже, чем на фоне терапии другими статинами. Симптомы статин-индуцированного острого панкреатита могут возникать в любое время, но в большинстве описанных случаев – спустя многие месяцы лечения статинами [75].

S. Singh и Y. K. Loke [76] в 2006 году проанализировали 53 клинических случая развития острого панкреатита на фоне приема статинов (аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, розувастатина, симвастатина). В 46 описаниях были сведения о дозе статина: панкреатит развивался на фоне приема как низких, так и высоких доз [76]. В 20 описаниях случаев содержались данные о длительности приема статинов (минимальный – 8 часов, максимальный – 7 лет). Согласно этим данным, ЛИП мог возникнуть в очень широком временном диапазоне – от менее чем 24 часа до года и более от начала терапии статином, однако наиболее часто он возникал в промежутке от месяца до года от момента инициализации терапии статином. Время появления симптомов панкреатита также не было взаимосвязано с дозой

статинов [76]. В большинстве случаев ЛИП был легкой степени тяжести и симптомы панкреатита исчезли после отмены статина. Однако в 5 из 53 случаев (9%) привели к летальному исходу. Также были представлены результаты метаанализа двух исследований «случай – контроль», согласно которым прием статинов в течение предшествующего года был ассоциирован с повышенным риском развития острого панкреатита (ОР = 1,41; 95 % ДИ: 1,15–1,74) [76].

J. Kuorppa и соавт. в 2015 году [77], используя данные национального регистра, провели популяционное ретроспективное исследование по типу «случай – контроль», направленное на изучение риска развития острого панкреатита на фоне терапии статинами. В исследование были включены 4376 пациентов, госпитализированных в связи с развитием первого острого неалкогольного панкреатита, и 19859 больных контрольной группы на терапии статинами, но у них не было в анамнезе панкреатита [77]. Медиана продолжительности приема статинов не различалась между группами и составила 2,12 и 2,18 года соответственно, приверженность к терапии статинами также была сопоставима в обеих группах (66 и 69 % соответственно) [77].

Авторы выявили связь между приемом статинов и повышенной частотой острого панкреатита (ОР = 1,53; 95 % ДИ: 1,39–1,67 с поправкой на пол и возраст; ОР = 1,25; 95 % ДИ: 1,13–1,39 с поправкой на наличие других факторов риска развития ОП) [77]. У пациентов, которые на момент развития у них ОП, продолжали принимать статины, с повышенной частотой развития ЛИП была взаимосвязана длительность их приема в течение 4–12 месяцев (ОР = 1,32; 95 % ДИ: 1,07–1,63), в то время как у пациентов на терапии статинами как до 3 месяцев или более года риск развития ЛИП не был увеличен [77]. Среди всех статинов (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин) наибольшее количество случаев ОП зафиксировано у пациентов, лечившихся симвастатином (536 случаев) и аторвастатином (49 случаев) [77]. Также 197 больных, у которых развился ЛИП, последовательно принимали разные препараты из класса статинов [77]. Частота ЛИП возрастала в тех подгруппах больных, которые принимали статины в средних и высоких дозах, эквивалентных ≥ 20 мг симвастатина [77]. На основании полученных результатов авторами были сделаны выводы о том, что прием статинов ассоциирован с повышенным риском развитием ЛИП, особенно в первый год приема данных препаратов и при назначении их в высоких дозах [77].

S.-W. Lai и соавт. [78] изучали возможную связь приема аторвастатина с повышенным риском развития острого панкреатита, используя данные национального регистра страхования здоровья, охватывающего 99 % населения Тайваня. В исследование были включены пациенты в возрастной группе от 20 до 84 лет с впервые диагностированным острым панкреатитом с 1998 по 2011 год (5810 пациентов), которые получали аторвастатин как на момент развития острого панкреатита, так и в любые сроки, предшествующие его развитию, и сопоставимые с ними по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям, больные без панкреатита (острого и хронического) и опухолей поджелудочной железы (5733 больных) [78]. В исследование не включались пациенты, получающие другие статины и (или) другие гиполипидемические препараты [78].

При помощи логистической регрессии была создана модель, показывающая, что острый панкреатит статистически значимо ассоциирован с приемом аторвастатина. В настоящее время, по сравнению с отсутствием приема аторвастатина ($OR = 1,67$; 95 % ДИ: 1,18–2,38), подобной взаимосвязи у пациентов, прекративших прием аторвастатина (7 дней и более, предшествующих развитию симптомов острого панкреатита), выявлено не было [78].

Для выявления возможной связи между приемом статинов и развитием ЛИП проведен ряд метаанализов, однако их результаты противоречивы [76, 79].

D. Priess и соавт. [79] продемонстрировали результаты метаанализа крупных (количество участников составляло более тысячи пациентов, а наблюдение длилось более года) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в котором проводился анализ возможной взаимосвязи между приемом статинов или фибратов и высоким риском развития ОП. Всего в данный метаанализ были включены данные 21 исследования по оценке эффективности и безопасности статинов (включая 19 исследований с неопубликованными данными о развитии панкреатита) и семи исследований по изучению эффективности и безопасности фибратов (включая три с неопубликованными данными о развитии панкреатита) [79]. Среди 21 исследования по статинам 16 были плацебо-контролируемыми, а в пяти сравнивали эффективность и безопасность высоких и средних доз статинов. В общей сложности во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, приняли участие 115414 пациентов [79]. Средний исходный уровень триглицеридов составлял 118–187 мг/дл, средняя продолжительность периода наблюдения – $4,3 \pm 1,6$ года [79]. В 16 плацебо-контролируемых исследованиях статинов в общей сложности участвовали 113800 больных, и за период наблюдения (в среднем $4,1 \pm 1,5$ года) у 309 человек развился ОП (0,27%), 134 в группе статинов и 175 в группе плацебо ($OR = 0,77$; 95 % ДИ: 0,62–0,97; $p = 0,03$); $\chi^2 = 9,11$ и $I^2 = 0\%$, что иллюстрирует низкую гетерогенность результатов между исследованиями; количество пациентов, которых необходимо лечить статинами, чтобы предупредить один дополнительный случай ОП, составило 1175 (95 % ДИ: 693–9195) в течение более 5 лет [79]. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что статинотерапия ассоциируется со сниженным риском развития панкреатита у пациентов с нормальным или умеренно повышенным уровнем триглицеридов [79].

G. Poropat и соавт. [80] провели метаанализ 13 наблюдательных исследований (семь по типу «случай – контроль» и шесть когортных), в которых участвовали 34899 пациентов, у которых развился острый панкреатит, и 5377 894 пациента контрольной группы. Частота приема статинов составила 9,8 % среди пациентов с ОП и 25,0 % среди пациентов контрольной группы [80]. В исследованиях «случай – контроль» прослеживалась взаимосвязь приема статинов с повышенным риском развития ОП (скорректированное $сОШ = 1,39$; 95 % ДИ: 1,10–1,75), тогда как подобная взаимосвязь не была выявлена при анализе когортных исследований ($сОШ = 0,69$; 95 % ДИ: 0,37–1,31) [80]. Поэтому при анализе всех исследований подобная взаимосвязь также не была обнаружена ($сОШ = 1,00$; 95 % ДИ: 0,63–1,59) [80]. Представляет интерес тот

факт, что взаимосвязи не было при анализе данных западных стран ($OR_j = 0,90$; 95 % ДИ: 0,52–1,56), а в восточных странах (Азия) она была ($сОШ = 1,39$; 95 % ДИ: 1,10–1,75) [80]. Авторы сделали заключение о том, что, хотя, по их данным, не прослеживается связь между приемом статинов и повышенным риском развития ЛИП, тем не менее полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения вопроса – тип статина, дозы, длительность приема статинов, этиология острого панкреатита, все это может вносить вклад в риск развития статин-ассоциированного-панкреатита [80].

Таким образом, в литературе имеются противоречивые данные об ассоциации острого панкреатита с приемом статинов [68, 80]. Данные наблюдательных исследований, популяционных регистровых исследований, систематические обзоры опубликованных отчетов о случаях заболевания, метаанализ результатов двух исследований по типу «случай – контроль» выявили статистически значимую взаимосвязь между приемом статинов и повышенным риском развития ОП [68, 80]. В то же время в метаанализе данных крупных РКИ, в которых изучалось влияние статинов на сердечно-сосудистые исходы, подобной взаимосвязи обнаружено не было [80]. Однако ограничением данного метаанализа является тот факт, что острый панкреатит не был заранее определен как конечная точка ни в одном из РКИ [80]. В настоящее время отсутствует окончательный ответ на вопрос о взаимосвязи риска ЛИП с дозой и продолжительностью терапии статинами [68, 80]. Все это диктует необходимость проведения более углубленных исследований.

Патофизиологические механизмы развития статин-индуцированного панкреатита окончательно не ясны. Предположительно, это могут быть иммунно-опосредованные воспалительные реакции, прямое повреждающее действие на клетки поджелудочной железы, индуцированный рабдомиолиз, лекарственные взаимодействия или изменения в метаболизме, которые могут изменить фармакокинетику препаратов [75, 76]. Предполагают, что способность статинов вызывать лекарственно-индуцированный панкреатит может различаться в зависимости от их ингибирующего действия в отношении изоферментов цитохрома P450 и их липофильности [68].

Антиаритмические средства

Имеются единичные сообщения об амиодарон-индуцированном панкреатите [50, 81, 82]. Так, X. Bosch и O. Bernadich [81] описали случай ОП у пациента, принимающего 800 мг амиодарона в течение 4 дней. После разрешения симптомов и нормализации уровня амилазы и липазы пациенту вновь был назначен амиодарон в дозе 100 мг в сутки, что послужило развитию рецидива ОП [81]. G. Famularo и соавт. [50] описали пациента, у которого развился острый панкреатит после приеме 600 мг амиодарона. В последующем доза амиодарона была снижена до 200 мг в сутки, при этом рецидива панкреатита не отмечено [81]. Исследователи предположили, что амиодарон-индуцированный острый панкреатит является дозозависимой НЛР [81]. В проведенном исследовании в рамках «случай – контроль» с использованием большой базы данных страховых случаев США у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

обнаружена ассоциация между приемом амиодарона (не других антиаритмических препаратов) и повышенным риском манифестации ОП, высокий риск был выявлен в первые 12 месяцев после начала приема амиодароном [83].

В литературе имеется сообщение о развитии ОП на фоне лечения прокаинамидом: у пациента через 7 месяцев после начала приема прокаинамида в дозе 1,5 мг/кг в сутки проявились более чем трехкратное увеличение уровня сывороточной амилазы и боли в животе [68]. Препарат был отменен, а затем назначен вновь: через 3–4 недели после репрескрайбинга прокаинамида у пациента развился второй приступ острого панкреатита легкой степени тяжести [68].

Диагностика, лечение и профилактика лекарственно-индуцированного панкреатита

Диагностика ЛИП не отличается от традиционных подходов: важно учитывать данные физикального, лабораторного и инструментального обследований и помнить о необходимости учитывать все назначенные пациенту ЛС. В общем и биохимическом анализе крови выявляются следующие изменения: повышаются уровни лейкоцитов, глюкозы, билирубина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, гемоглобина; снижаются уровни тромбоцитов, альбумина и кальция, а также увеличивается протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО) [84]. Маркером панкреатита может выступать и повышение липазы в сыворотке крови [84]. При ультразвуковом исследовании поджелудочной железы могут выявляться структурные изменения [84].

Терапия ЛИП не отличается от терапии панкреатита иной этиологии. Также необходимо отменить прием ЛС, которые могли вызвать поражение поджелудочной железы, избегать перорального приема ЛС, при необходимости обеспечить адекватную анальгезию [84].

В целях профилактики ЛИП не рекомендуется назначать одновременно более двух ЛС, которые могут индуцировать развитие панкреатита, а также проинформировать пациентов о необходимости избегания приема алкоголя при назначении этих ЛС [84].

Заключение

Таким образом, ЛИП является хотя и редким, но весомым осложнением фармакотерапии ряда препаратов, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тем не менее при своевременной диагностике, коррекции и отмене спровоцировавшей развитие осложнений терапии симптомы исчезают полностью, не вызывая серьезных последствий.

Тщательный сбор анамнеза, в том числе лекарственного, исключение других заболеваний поджелудочной железы, могут помочь в постановке диагноза. В случае выявления у пациента ЛИП необходимо отменить подозреваемый в развившемся состоянии препарат и провести дополнительные инструментальные и лабораторные обследования. Важное значение имеет тщательный мониторинг клинических симптомов при применении антигипертензивных препаратов, способных вызвать ЛИП, он является залогом ранней диагностики. При назначении ЛП важно учитывать и возможные факторы риска развития ЛИП, это создает предпосылки для успешной профилактики его развития.

Список литературы / References

- Lankisch P.G., Droge M., Goffeleben F. Drug induced pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995; 37 (4): 565–567. DOI: 10.1136/gut.37.4.565.
- Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения: 10 ведущих причин смерти в мире. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 15 May 2021.
- Official website of the World Health Organization: Top 10 Causes of Death in the World. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 15 May 2021.
- Сычев Д. А. (ред.) Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 272 с., ил. Sychev D. A. (ed.) Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions. Tutorial. 2nd ed., Rev. and add. SPb.: TsOP «Professiya», 2018. 272 p., ill.
- Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandoz P., Ruiz I., Roberts E.A., Janecsek E., Domecq C., Greenblatt D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30 (2): 239–45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- Mallory A., Kern F. Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology*. 1980; 78 (4): 813–820. DOI: 10.1016/0016-5085(80)90689-7.
- Badalov N., Baradaran R., Iswara K., Li J., Steinberg W., Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5 (6): 648–661. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.11.023.
- Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В. и соавт. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. Фармотека. 2020; 6: 113–126.
- Sychev D. A., Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Kochetkov A. I. Ostroumova T. M., Klepikova M. V., et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Pharmoteka*. 2020; 6: 113–126. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmoteka.2020.6.113-126>.
- Wilson A.E., Mehra S.K., Gomersall C.R., Davies D.M. Acute pancreatitis associated with frusemide therapy. *Lancet*. 1967; 289 (7481): 105. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)92499-3.
- Strunge P. Letter: Frusemide-induced pancreatitis? *Journal Article. BMJ*. 1975; 3 (5980): 434–434. doi.org/10.1136/bmj.3.5980.434-b.
- Jones P.E., Oelbaum M.H. Frusemide-induced pancreatitis. *Journal Article*. 1975; 1 (5950): 133–134. doi.org/10.1136/bmj.1.5950.133.
- Call T., Malarkey W.B., Thomas F.B. Acute pancreatitis secondary to furosemide with associated hyperlipidemia. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1977; 22 (9): 835–838. doi.org/10.1007/bf01694517.
- Stenvinkel P., Vestrand A. Loop Diuretic-induced Pancreatitis with Rechallenge in a Patient with Malignant Hypertension and Renal Insufficiency. *Acta Medica Scandinavica*. 2009; 224 (1): 89–91. doi.org/10.1111/j.0954-6820.1988.tb16743.x.
- Juang P., Page R.L., Zolty R. A Successful Rapid Desensitization Protocol in a Loop Diuretic Allergic Patient. *Journal of Cardiac Failure*. 2006; 40 (1): 128–34. doi.org/10.1345/aph.1g314.
- Buchanan N., Cane R.D. Frusemid-induced pancreatitis. *BMJ*. 1977; 2 (6099): 1417–1417. doi.org/10.1136/bmj.2.6099.1417-c.
- Chao C.T., Chao J.Y. Case report: furosemide and pancreatitis: Importance of dose and latency period before reaction. *Can Fam Physician*. 2013; 59 (1): 43–45. doi.org/10.1007/s40278-013-5056-8.
- Underwood T.W., Frye C.B. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm*. 1993; 12 (6): 440–448. doi.org/10.1111/j.1365-2710.1993.tb00565.x.
- Lynggaard E., Bjorndal N. Bumetanide-induced hyperamylasaemia in patients with renal insufficiency. *Lancet*. 1977; 310 (8052): 1355. doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90401-9.
- Molnar J., Samberg J.C. The clinical pharmacology of ethacrynic acid. *Am J Ther*. 2009; 16 (1): 86–92. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318195e460.
- Weaver G.A., Bordley J., Guiney W.B., D'Accurzio A. Chronic pancreatitis with cyst formation after prednisone and thiazide treatment. *Am J Gastroenterol*. 1982; 77 (3): 164–168. PMID: 7081177.
- Pickleman J., Straus F.H., Palayan E. Pancreatitis Associated With Thiazide Administration. *Archives of Surgery*. 1979; 114 (9): 1013–1016. DOI: 10.1001/archsurg.1979.01370330035006.
- Sammet D., Greben C., Sayeed-Shah U. Acute pancreatitis caused by penicillin. *Dig Dis Sci*. 1998; 43 (8): 1778–83. DOI: 10.1023/a:1018891905246.
- Ludwig G.D., Chaykin L.D. Pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism. *Med Clin North Am*. 1966; 50 (5): 1403–1418. doi.org/10.1016/s0025-7125(16)33133-9.
- Balesta S., Montgomery P. Pancreatitis. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th Ed. 2014: 721–36.
- Ances I.G., McClain C.A. Acute pancreatitis following the use of thiazide in pregnancy. *South Med J*. 1971; 64 (3): 267–9. DOI: 10.1097/00007611-197103000-00003.
- Diamond M.T. Hyperglycemic hyperosmolar coma associated with hydrochlorothiazide and pancreatitis. *N Y State J Med*. 1972; 72 (13): 1741–2. doi.org/10.1001/jama.220.12.1592.
- Cohen L., Sandbank U., Rosenfeld J.B. Silent acute pancreatitis with encephalomalacia mimicking hepatic coma. *Am J Gastroenterol*. 1975; 63 (1): 75–78. PMID: 1119473.
- Fuchs J.E., Keith M.R., Galanos A.N. Probable metolazone-induced pancreatitis. *DICP*. 1989; 23 (9): 711. DOI: 10.1177/106002808902300918.
- Eckhauser M.L., Dokler M., Imbombo A.L. Diuretic-associated pancreatitis: a collective review and illustrative cases. *Am J Gastroenterol*. 1987; 82 (9): 865–70. PMID: 3631033.
- Anderson P.E., Ellis G.G., Austin S.M. Case report: metolazone-associated hypercalcemia and acute pancreatitis. *Am J Med Sci*. 1991; 302 (4): 235–7. DOI: 10.1097/00000441-199110000-00008.
- Rion R.J. Recurrent pancreatitis after treatment with hydrochlorothiazide. *J Am Board Fam Pract*. 1994; 7 (1): 74–6. PMID: 7510925.
- Bedrossian S., Vahid B. A Case of Fatal Necrotizing Pancreatitis: Complication of Hydrochlorothiazide and Lisinopril Therapy. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 558–560. doi.org/10.1007/s10620-006-9220-3.
- Jones M.F., Caldwell J.R. Acute hemorrhagic pancreatitis associated with administration of chlorthalidone. Report of a case. *N Engl J Med*. 1962; 267: 1029–31. DOI: 10.1056/NEJM196211152672007.
- Prigogine T.H., Futeral B., Kraytman M. Acute hemorrhagic pancreatitis associated with chlorthalidone therapy. *Acta Clinica Belgica*. 1978; 33 (4): 272–272. doi.org/10.1080/22953337.1978.11718641.

34. Ibáñez L, Laporte J.R., Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf.* 1991; 6 (6): 450–9. DOI: 10.2165/0002018-199106060-00005.
35. Brujin J.A., van Albada-Kuipers G.A., Smit V.T., Eulderink F. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1986; 15 (4): 363–7. DOI: 10.3109/03009748609098204.
36. Rominger J.M., Gutierrez J.G., Curtis D., Chey W.Y. Methylodopa-induced pancreatitis. *Am J Dig Dis.* 1978; 23 (8): 756–8. DOI: 10.1007/BF01072366.
37. Warren S.E., Mitas J.A., Swerdlin A.H. Pancreatitis Due to Methylodopa: Case Report. *Military Medicine.* 1980; 145 (6): 399–400. DOI: 10.1093/milmed/145.6.399.
38. Van der Heide H., Ten Haaf M.A., Stricker B.H. Pancreatitis caused by methylodopa. *Clin Res Ed.* 1981; 282 (6280): 1930–1. DOI: 10.1136/bmj.282.6280.1930.
39. DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21 (5): 544–54. DOI: 10.1097/01.mog.0000175543.42582.55.
40. Tilkeimer P., Thompson P.D. Acute pancreatitis possibly related to enalapril. *N Engl J Med.* 1988; 318 (19): 1275–6. DOI: 10.1056/NEJM198805123181914.
41. Niebergall-Roth E., Teyssen S., Weber T., Singer M.V. Effect of 8-week administration of enalapril plus additional 2-week administration of furosemide on heart rate and exocrine pancreas secretion in dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1996; 109 (11–12): 414–8. PMID: 8999774.
42. Pedro-Botet J., Miralles R., Coll J., Rubiés-Prat J. Captopril versus Enalapril: Cough versus Pancreatitis. *DiCP.* 1990; 24 (4): 438–439. doi.org/10.1177/106002809002400419.
43. Maringhini A., Termini A., Patti R., Ciambra M., Biffarella P., Pagliaro L. Enalapril-associated acute pancreatitis: recurrence after rechallenge. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92 (1): 166–7. PMID: 8995963.
44. Madsen J.S., Jacobsen I.A. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy and acute pancreatitis. *Blood Press.* 1995; 4 (6): 369–71. DOI: 10.3109/08037059509077623.
45. Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee. Pancreatitis and ACE inhibitors. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin.* 1989.
46. Martin T., Taupignon A., Graf E., Perrin D. Pancreatitis and hepatitis in a patient treated with enalapril maleate. A case report. *Therapie.* 1989; 44 (6): 449–50. PMID: 2560267.
47. González Ramallo V.J., Muñoz Míguez A., Torres Segovia F.J. Necrotizing pancreatitis and enalapril. *Eur J Med.* 1992; 1 (2): 123. PMID: 1342370.
48. Carnovale A., Esposito P., Bassano P., Russo L., Uomo G. Enalapril-induced acute recurrent pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2003; 35 (1): 55–7. DOI: 10.1016/S1590-8658(02)00012-9.
49. Fisher A.A., Bassett M.L. Acute pancreatitis associated with angiotensin II receptor antagonists. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (12): 1883–6. DOI: 10.1345/aph.1C099.
50. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C., De Simone C. Acute pancreatitis associated with irbesartan therapy. *Pancreas.* 2005; 31 (3): 294–5. DOI: 10.1097/01.mpa.0000178281.58158.64.
51. Maliekal J., Drake C.F. Acute pancreatitis associated with the use of lisinopril. *Ann Pharmacother.* 1993; 27 (12): 1465–6. DOI: 10.1177/106002809302701211.
52. Marinella M.A., Billi J.E. Lisinopril therapy associated with acute pancreatitis. *West J Med.* 1995; 163 (1): 77–8. PMID: 7667995.
53. Roush M.K., McNuff R.A., Gray T.F. The adverse effect dilemma: quest for accessible information. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (4): 298–9. DOI: 10.7326/0003-4819-114-4-298.
54. Can B., Sali M., Batman A., Yilmaz H., Korkmaz U., Celebi A., Senturk O., et al. Valsartan-induced acute pancreatitis. *Intern Med.* 2014; 53 (7): 703–5. DOI: 10.2169/10000000000002545.
55. Muchnick J.S., Mehta J.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. *Clin Cardiol.* 1999; 22 (1): 50–51. DOI: 10.1002/clc.4960220117.
56. Arjomand H., Kemp D.G. Quinapril and pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (1): 290–1. PMID: 9934786.
57. Kanbay M., Selcuk H., Yilmaz U., Boyacioglu S. Recurrent acute pancreatitis probably secondary to lisinopril. *South Med J.* 2006; 99 (12): 1388–1389. DOI: 10.1097/01.smj.0000251413.20573.ad.
58. Kanbay M., Korkmaz M., Yilmaz U., Gur G., Boyacioglu S. Acute pancreatitis due to ramipril therapy. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (948): 617–618. DOI: 10.1136/pgmj.2003.018119.
59. Bracamonte J.D., Underhill M., Sarmiento P. Acute pancreatitis associated with lisinopril and olanzapine. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67 (3): 214–216. DOI: 10.2146/ajhp080519.
60. Eland I.A., Sundström A., Velo G.P., Andersen M., Sturkenboom M.C., Langman M.J., Stricker B.H., et al. EDIP Study Group of the European Pharmacovigilance Research Group. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41 (12): 1484–1490. DOI: 10.1080/00365206000761676.
61. Bexelius T.S., Ljung R., Fredrik Mattsson F., Lu Y., Lindblad M. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis – a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterology.* 2017; 17 (1): 36. DOI: 10.1186/s12876-017-0595-8.
62. Hung W.Y., Abreu Lanfranco O. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5 (4): 405–415. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.405.
63. Cheng R.M., Mamdani M., Jackevicius C.A., Tu K. Association between ACE inhibitors and acute pancreatitis in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (7–8): 994–8. DOI: 10.1345/aph.1C270.
64. Rozencweig M., McLaren C., Bellangady M., Ritter J., Canetta R., Schacter L., Kelley S., et al. Overview of phase I trials of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) conducted on adult patients. *Rev Infect Dis.* 1990; 12 (5): 570–575. DOI: 10.1093/clinids/12.supplement5.s570.
65. Gershon T., Olshaker J.S. Acute pancreatitis following lisinopril rechallenge. *Am J Emerg Med.* 1998; 16 (5): 523–524. DOI: 10.1016/S0735-6757(98)90009-2.
66. Miller L.G., Tan G. Drug-induced pancreatitis (lisinopril). *J Am Board Fam Pract.* 1999; 12 (2): 150–153. DOI: 10.3122/jabfm.12.2.150.
67. Bi C.K., Soltani K., Sloan J.B. Induction of tissue-specific autoantibodies by captopril. *Clin Res.* 1988; 60 (10): 633–633. doi.org/10.1021/jac00161a728.
68. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda. American Society of Health-System Pharmacists; 2018: 877–904.
69. Celbek G., Aydin Y., Ermiş F., Güngör A., Kutlucan A., Önder E. Rare Acute Pancreatitis Cases Due to Different Antihypertensive Drugs: Four Cases. *Acta Medica Anatolia.* 2014; 3 (X-X). doi.org/10.15824/actamedica.90033.
70. Flati G., Andrén-Sandberg A., La Pinta M., Porowska B., Carboni M. Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention, and treatment. *Pancreas.* 2003; 26 (1): 8–14. DOI: 10.1097/00006676-200301000-00002.
71. Baffoni L., Durante V., Grossi M. Acute pancreatitis induced by telmisartan overdose. *Ann Pharmacother.* 2004; 38 (6): 1088. DOI: 10.1345/aph.1D582.
72. Iltidare M., Rahman A., Nathan S.R., Ashraf S. Rosuvastatin-Induced Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology.* 2015; 110: 106. doi.org/10.14309/00000434-201510001-00245.
73. Thisted H., Jacobsen J., Munk E.M., Nørgaard B., Friis S., McLaughlin J.K., Sørensen H.T., et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (1): 185–90. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02728.x.
74. Jones M.R., Hall O.M., Kaye A.M., Kaye A.D. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J.* 2015; 15 (1): 45–51. PMID: 25829880.
75. Siwach V., Bansal V., Kumar A., Rao Ch U., Sharma A.M., Minz M. Post-renal transplant azathioprine-induced pancreatitis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999; 14 (10): 2495–2498. doi.org/10.1093/ndt/14.10.2495.
76. Singh S., Loke Y.K. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Saf.* 2006; 29 (12): 1123–32. DOI: 10.2165/0002018-200629120-00004.
77. Kuoppala J., Pulkkinen J., Kastarinen H., Kiviniemi V., Jyrkkä J., Enlund H., Happonen P., et al. Use of statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Pharmacoevidenc Drug Saf.* 2015; 24 (10): 1085–92. DOI: 10.1002/pds.3858.
78. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. Atorvastatin Use Associated With Acute Pancreatitis: A Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (7): 2545. DOI: 10.1097/MD.00000000000002545.
79. Preiss D., Tikkanen M.J., Welsh P., Ford I., Lovato L.C., Elam M.B., La Rosa J.C., et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308 (8): 804–11. DOI: 10.1001/jama.2012.8439.
80. Poropat G., Archibugi L., Korpela T., Cárdenas-Jaén K., de-Madaria E., Capurso G. Statin use is not associated with an increased risk of acute pancreatitis: A meta-analysis of observational studies. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6 (8): 1206–1214. DOI: 10.1177/2050640618781168.
81. Bosch X., Bernadich O. Acute pancreatitis during treatment with amiodarone. *Lancet.* 1997; 350 (9087): 1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)62478-6.
82. Chen Y.Y., Chen C.Y., Leung K.K. Acute pancreatitis and amiodarone: a case report. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (6): 975–7. DOI: 10.3748/wjg.v13.i6.975.
83. Alonso A., MacLehose R.F., Lutsey P.L., Konety S., Chen L.Y. Association of amiodarone use with acute pancreatitis in patients with atrial fibrillation: a nested case-control study. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (3): 449–50. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6927.
84. Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит. *Лечебное Дело.* 2020; 3: 14–24.
85. Остроумова О.Д., Качан В.О. Drug-induced pancreatitis. *Medical Business.* 2020; 3: 14–24. (In Russ.) DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251.

Статья поступила / Received 14.05.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.05.2021
Принята к публикации / Accepted 20.05.2021

Сведения об авторах

Филиппова Анастасия Витальевна, ординатор кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: filippova.96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3081-602X

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Filippova Anastasia V., first-year intern of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: filippova.96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3081-602X

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹, professor of Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Филиппова А.В., Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированный панкреатит: фокус на препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Медицинский алфавит.* 2021; (17): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-37-42>

For citation: Filippova A.V., Ostroumova O.D. Drug-induced pancreatitis: focus on drugs used to treat cardiovascular disease. *Medical alphabet.* 2021; (17): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-37-42>



Характер и частота диагностики различных форм гломерулонефрита как причины развития и прогрессирования хронической болезни почек в различных регионах мира, по данным клинимоρφологических исследований с проведением биопсии почек

Е. М. Евсиков^{1,2}, Н. В. Теплова¹, Н. Г. Артамонова¹, Г. А. Червякова¹, В. И. Вечорко^{2,3}

¹Кафедра клинической фармакологии, ²кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся современные данные о распространенности хронического гломерулонефрита в различных регионах мира на основе прижизненных исследований гистологии почечных биоптатов. Отражены литературные сведения о значимости гломерулопатий в развитии хронической болезни почек и факторах риска ее прогрессирования до терминальных стадий. Анализируются данные о наиболее распространенных типах гломерулонефрита – IgA-нефропатии, волчаночного нефрита о соотношении первичных и вторичных форм гломерулонефрита, их значимости в развитии артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнениях этой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гломерулонефрит, биопсия почки, хроническая болезнь почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nature and frequency of diagnosis of different forms of glomerulonephritis as cause of development and progression of chronic kidney disease in different world regions according to clinical and morphological studies with renal biopsy

E. M. Evsikov^{1,2}, N. V. Teplova¹, N. G. Artamonova¹, G. A. Chervyakova¹, V. I. Vechorko^{2,3}

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov,

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O.M. Filatov; Moscow, Russia

SUMMARY

The review presents current data on the prevalence of chronic glomerulonephritis in different regions of the world according to the data of in vivo studies of histology of renal biopsy specimens. The literature data on the significance of glomerulopathies in the development of chronic kidney disease and risk factors of its progression to the terminal stages are reflected. We analyzed data on the most common types of glomerulonephritis – IgA-nephropathy, lupus nephritis on the ratio of primary and secondary forms of glomerulonephritis, their significance in the development of arterial hypertension and cardiovascular complications of this pathology.

KEY WORDS: glomerulonephritis, renal biopsy, chronic kidney disease.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является всемирной проблемой общественного здравоохранения, которая затрагивает миллионы людей из всех расовых и этнических групп [1]. По данным анализа экспертов клинического центра эпидемиологических исследований системы здравоохранения г. Сент-Луиса (США), с 1990 по 2016 год в мире заболеваемость ХБП увеличилась на 89 %, распространенность – на 87 %, смертность от осложнений ХБП – на 98 % и показатель CKD DALY (показатель заболеваемости, распространенности, смертности и продолжительности жизни населения с поправкой на инвалидность от ХБП) – на 62 % [2].

По данным нефрологов Stahl RAK (2020) из Университетского медицинского центра Гамбурга-Эппендорфа (Германия), хроническая болезнь почек является растущей проблемой здоровья во всех регионах Германии. При этом доминирующая роль сахарного диабета и гипертензии при ХБП хорошо известна в медицинском сообществе, меньше данных – о значимости различных форм гломерулонефрита (ГН). Отдельные формы ГН являются редкими заболеваниями, при этом гломерулонефрит является причиной около 20 % всех случаев заболевания почек у больных, которые достигают терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [3].

По данным национальных статистик, представленных нефрологами центра патологии почек им. Ричарда Брайта Бристольского университета (Великобритания), гломерулонефрит – вторая из причин по распространенности среди заболеваний почек в Великобритании, приводящих к прогрессированию ХБП до конечных стадий. ГН – это гистологический диагноз, поставленный по данным биопсии почки, который определяется как воспаление клубочков [4].

Значение ГН в развитии и прогрессировании ХБП у детей и подростков было изучено в североамериканском проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании 496 детей и подростков, проведенном нефрологами отделения педиатрической нефрологии Канзасского детского госпиталя Мерси (США). Исследователями оценивалась динамика протеинурии, гипоальбуминемии, артериального давления, дислипидемии и анемии. Предикторами были время наступления составного (неблагоприятного) события, необходимость в заместительной почечной терапии или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для их оценки использовали параметрические модели «время – неудача». У 398 (80,3 %) пациентов диагностированы негломерулярные причины ХБП, а у 98 (19,7 %) – гломерулярная болезнь; из них 29 и 41 % соответственно прогрессировали до составного события после медианного наблюдения через 5,2 и 3,7 года соответственно [5].

В обзоре литературы Y. Tomino (2016) приводятся данные Японского общества нефрологов о том, что в стране 13 млн человек страдают ХБП. В Японии основными причинами терминальной стадии заболевания почек являются диабетическая нефропатия второго типа, хронический гломерулонефрит, особенно IgA-нефропатия, гипертонический нефросклероз и поликистоз почек [1] (37). В конце 2013 года более 300 тыс. японских пациентов проходили поддерживающую диализную терапию (JSDT). В Японии основными причинами заболевания почек в конечной стадии (ESKD) являются хронический гломерулонефрит (особенно нефропатия IgA), диабетическая нефропатия второго типа и гипертонический нефросклероз. Повышенное артериальное давление является основным фактором, стимулирующим прогрессирование ХБП в ЕСКД [6, 7].

Хроническая болезнь почек из-за ее возрастающей распространенности стала проблемой общественного здравоохранения в странах Западной Африки. В ретроспективном исследовании пациентов, поступивших с диагнозом терминальной ХБП с января 2010 по декабрь 2014 года в отделение внутренней медицины Университетской больницы Треишвилля в г. Абиджане (Кот-д'Ивуар), ХБП определяли при скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин продолжительностью не менее трех месяцев. Сотрудниками отделения нефрологии университетского госпиталя были проанализированы 252 случая ХБП у 3573 (7 %) пациентов, зарегистрированных в течение периода исследования. Средний возраст составил $39,6 \pm 14,0$ года (15–83 года). Хронический гломерулонефрит был

причиной ХБП у 40,2 % пациентов в возрасте до 35 лет, у 14,3 % в возрасте 35–64 лет и у 4,8 % пациентов 65 лет и старше. Авторы сделали вывод, что факторами риска развития ХБП у городского населения являются в основном артериальная гипертензия, ГН, ВИЧ-инфекция и диабет [8].

Высокая частота случаев ГН, как причины терминальной ХПН, была выявлена в африканском перекрестном обсервационном исследовании в амбулаторно-поликлиническом отделении при Университетской больнице им. Комфо Анокье (КАТН) (Гана). В исследование были включены данные о 202 пациентах с ХБП, не находящихся на диализе, из них 118 (58,5 %) мужчин. Средний возраст составил $46,7 \pm 16,2$ года. Средний уровень креатинина в сыворотке крови был 634,2 мкмоль/л, средняя СКФ составляла 7 мл/мин/1,73 м². V стадия ХБП была у 143 (71,1 %), IV стадия – у 45 (22,4 %) и у 13 (6,5 %) больных – III стадия ХБП. Хронический гломерулонефрит был наиболее распространенной причиной ХБП у 118 (58,5 %) пациентов, за которой следовали сахарный диабет у 40 (19,8 %) пациентов и гипертензия – у 19 (9,4 %) [9].

В совместном исследовании, проведенном сотрудниками департамента здравоохранения Гонконга и нефрологами отделения Госпиталя им. принца Уэльского Китайского университета Гонконга (Гонконг, КНР), были проанализированы причины развития терминальных стадий ХБП у пациентов, находящихся на лечении в госпитале, что составляет около 90–95 % всех нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ) в Гонконге. Общее число пациентов, получавших лечение, увеличилось с 3312 в 1996 году до 8510 в 2013-м. В 2013 году насчитывались 3501 почечный трансплантат, 1192 пациента с гемодиализом (HD) и 3817 пациентов с перитонеальным диализом (PD). Средний возраст составлял 59,1 года при соотношении мужчин и женщин от 1,54 до 1. Из них 49,6 % страдали диабетической нефропатией, а гломерулонефрит и артериальная гипертензия были второй и третьей по распространенности причинами ЗПТ в Гонконге [10].

Основным методом верификации гломерулярных поражений является чрезкожная диагностическая биопсия почек под контролем УЗИ. Рекомендации экспертов ВОЗ и национальных нефрологических ассоциаций помогли унифицировать и стандартизировать показания к проведению диагностической биопсии почек для верификации форм почечных поражений, в том числе морфологических вариантов гломерулонефрита. В соответствии с «Пересмотренным протоколом для гистологического типирования гломерулопатии» (ВОЗ, 1995) был классифицирован патологический диагноз биопсии почки, обобщен уровень выявления каждого патологического типа (то есть процент общего числа случаев биопсии почки). Рекомендуемый период исследования был разделен на 5-летние интервалы. Нефрологам рекомендовано выделять основные патологические типы поражений почечных клубочков и структур. С учетом этих рекомендаций появилась

возможность систематизировать данные о формах и распространенности ГН по сведениям различных исследовательских центров [11, 12].

В дополнение к этим положениям протокола ВОЗ морфологи из департамента внутренней медицины Клиники Мэйо (США) в методическом обзоре по современным принципам оценки результатов биопсии почки считают необходимым использование биопсии почек и для определения этиологии гломерулонефрита (GN, ГН), и оценки тяжести поражения почек, и диагностики других поражений, связанных или не связанных с GN, а также оценки хронических изменений почки, вызванных ГН. Морфологическая оценка, по их мнению, может быть основана на выделении пяти вариантов заболевания: GN с иммунным комплексом; GN, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA); GN с поражением гломерулярной базальной мембраны (GBM); GN, опосредованный моноклональными иммуноглобулинами, и С3-гломерулопатия. Иммунный комплекс при GN включает множество специфических заболеваний, таких как волчаночный нефрит, нефропатия IgA, инфекционный GN и фибриллярный GN. При этом ANCA-GN, анти-GBM GN и С3-гломерулопатия сами по себе являются специфическими заболеваниями, в то время как моноклональные IgGN включают пролиферативные GN с моноклональными отложениями Ig и болезнь отложения моноклональных Ig. Тяжесть ГН должна оцениваться при выявлении таких типов повреждений, как серповидный, некротический, диффузный пролиферативный, экссудативный, мембрано-пролиферативный, мезангиально-пролиферативный или склерозирующий. Диагноз вторичного ГН, такого как диабетический гломерулосклероз, острый тубулярный некроз или тромботическая микроангиопатия, может быть показанием для проведения биопсии почки. Признаки хронического течения GN, по данным биопсии, определяются по оценке степени гломерулосклероза, канальцевой атрофии, интерстициального фиброза и сосудистого склероза [13].

Благодаря широкому внедрению метода прижизненной биопсии почек были получены современные сведения о характере и распространенности ГН в различных регионах мира. С учетом рекомендаций и принципов протокола ВОЗ (1995) сотрудниками отделения нефрологии школы медицины Стэнфордского университета (США) был проведен анализ протоколов почечных биопсий из 29 нефропатологических лабораторий на четырех континентах. По данным анализа биопсий было зарегистрировано 42603 случая гломерулярных поражений (средний возраст больных 47 лет; 52% мужчин, 57% белых) из общего числа 60340 биоптатов почек с наличием диагнозов нефропатии. При этом частота и типы гломерулярных заболеваний значительно различались по континентам. В Северной Америке преобладали диабетический гломерулосклероз (GS; 19,1%) и очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS; 19,1%). Волчаночный нефрит (38,1%) с ФСГС (15,8%) преобладал в Латинской Америке. ГН типа IgA-нефропатии (IgAN; 22,1%) и ФСГС (14,9%) преобладали

в Европе. В странах Азии преобладали IgAN (39,5%) и волчаночный нефрит (16,8%). Исследователи установили, что частота клубочковых заболеваний различается по континентам даже среди пациентов аналогичной расы и этнической принадлежности. Был сделан вывод, что региональные факторы окружающей среды и образа жизни, а также местные особенности показаний к проведению биопсии почек могут влиять на оценку эпидемиологии гломерулярных заболеваний независимо от расы и этнической принадлежности [14, 15].

По данным ретроспективного исследования, проведенного с декабря 1987 по декабрь 2012 года сотрудниками Национального клинического медицинского центра нефрологии (Китай), в Китае распространенность ХБП значительно возросла. Авторы ретроспективно проанализировали патологические типы почечной биопсии и изменение спектра ХБП в Главной больнице НОАК КНР. Доля различных патологических форм была оценена авторами по данным 11618 случаев почечной биопсии. В этом исследовании первичный гломерулонефрит (PGN) был выявлен в 70,7% случаев, вторичный гломерулонефрит (SGN) – в 20,7%, тубулярно-интерстициальная нефропатия – 4,0%, наследственная нефропатия – в 0,3%, терминальная стадия почечной недостаточности – в 0,9% и неклассифицируемая почечная недостаточность – в 3,3% случаев. Среди вариантов PGN наиболее часто диагностировались нефропатия IgA (IgAN, 37,0%), мембранная нефропатия (MN, 11,8%), мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (MsPGN, 8,9%), болезнь с минимальными изменениями (MCD, 6,6%) и очаговый сегментарный гломерулосклероз (3,9%). Среди форм вторичного ГН (SGN) чаще всего выявлялись волчаночный нефрит (LN, 5,5%), геморрагический васкулит с гломерулонефритом (5,3%), с вирусом гепатита В – ассоциированный нефрит (HBVAN) – 3,03%, диабетическая нефропатия (2,2%) и злокачественная гипертензия, протекающая с поражением почек (1,9%). Исследователи пришли к выводу, что в Китае первичный ГН является наиболее распространенной гломерулопатией (в основном иммуноглобулин А нефрит – IgAN), а люпус-нефрит (LN) был наиболее распространенной формой вторичного ГН (SGN) [16].

Сходное по методологии ретроспективное исследование было выполнено с 1990 по 2010 год исследователями из центра нефрологии, гипертензии и трансплантологии Медицинского университета г. Лодзь (Польша). Авторами был проведен ретроспективный анализ результатов 746 последовательных нативных биопсий почек, проведенных у взрослых европейцев с 1990 по 2010 год в центре нефрологии, обслуживающем район Центральной Польши. По результатам исследования первичный ГН была обнаружен в 81,4% всех биопсий. Мезангио-пролиферативный ГН, включая нефропатию IgA, был наиболее частым типом первичного ГН (51,2%). Мембрано-пролиферативный ГН диагностировался между 1990 и 2000 годом чаще, чем в последующее десятилетие (26,7 против 7,3%). Исследователи отметили значительное увеличение частоты возникновения

ФСГС (4,8 против 17,3 %) и болезни минимальных изменений (MCD) – 5,1 против 11,2 % за исследуемый период. Вторичный ГН был выявлен в 18,6 % биопсий, а волчаночный нефрит был наиболее частой его причиной в 34,5 % случаев. Авторы сделали вывод, что мезангиопролиферативный ГН, включая нефропатию IgA, остается наиболее частым типом ГН, наблюдаемым в регионе [17].

В африканском многоцентровом ретроспективном исследовании, координируемом сотрудниками центра нефрологии Кейптаунского университета (ЮАР), в анализ были включены 24 исследования, включавшие 12093 зарегистрированных биопсии из 13 стран. Среднее количество биопсий на исследование составило 127,0 (50–4436), большинство исследований (70,0 %) было проведено в Северной Африке, а количество выполненных биопсий почек варьировало от 5,2 до 617,0 в год. Нефротический синдром был наиболее распространенным показанием к проведению почечной биопсии. Частота зарегистрированных первичных патологических паттернов включала ГН с минимальными изменениями (MCD) – 16,5 %, очаговый сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – 15,9 %, мезангиокапиллярный GN (MCGN) – 11,8 %, серповидный GN – 2,0 % и нефропатию IgA – 2,8 %. Заболевания клубочков, связанные с гепатитом В и системной красной волчанкой, имели наибольшую распространенность среди оцененных вторичных форм ГН – 8,4 и 7,7 % соответственно [18].

Частота первичных и вторичных форм ГН, по данным биопсии почек, была изучена в другом ретроспективном исследовании собственных наблюдений нефрологами этого центра нефрологии Кейптаунского университета. Исследователи ретроспективно проанализировали сообщения о 1284 биопсиях почек по заключениям одного и того же патолога, выполненных в больнице Groote Schuur в Кейптауне с 1 января 2000 года по 31 декабря 2009-го. Средний возраст пациентов составлял $36,8 \pm 14,0$ года, причем 61,8 % из них были младше 40 лет. Было отмечено некоторое преобладание женщин (54,8 %), цветных пациентов (53,7 %) – больше, чем чернокожих (42,2 %) или белых (3,9 %). Клиническими показаниями для биопсии почки были протеинурия нефротического диапазона (52,5 %), острая почечная недостаточность (21,3 %), дизурия (13,6 %), хроническая почечная недостаточность (6,4 %), острый нефритический синдром (5,8 %) и гематурия (0,3 %). Диагностированными формами патологии почек были первичный гломерулонефрит (GN), включая мезангиокапиллярную форму GN (20,4 %), мезангиальнопролиферативную GN (19,2 %), мембранозную GN (18,5 %), с полулуниями и некротическую GN (11,4 %), очаговый и сегментарный гломерулосклероз (10,5 %), постинфекционный GN (8,2 %), болезнь минимальных изменений (6,0 %) и нефропатию IgA (5,8 %). Волчаночный нефрит был наиболее частым вторичным заболеванием клубочков (39,0 %), а также самой частой причиной протеинурии нефротического диапазона (17,2 %). Исследователи сделали вывод, что

доля больных с ВИЧ-ассоциированной нефропатией увеличилась с 6,6 % в 2000 году до 25,7 % в 2009-м [19].

В другом африканском ретроспективном исследовании, проведенном с 1 января 1982 по 31 декабря 2011 года в академической больнице им. К. Барагваната Витватерсрандского университета (ЮАР), был выполнен ретроспективный анализ 1848 биопсий почек у взрослых пациентов. Распределение по полу было равномерным, 96,4 % пациентов были чернокожими. Средний возраст пациентов составил 33,5 (12,6) года. Основными клиническими показаниями для биопсии почки были нефротический синдром (47,7 %), острое повреждение почек (19,8 %) и бессимптомные изменения мочевого осадка (8,1 %). Авторы разделили все выявленные поражения клубочков на первичные и вторичные. Вторичные формы встречались чаще (49,3 %), чем первичные заболевания клубочков (39,7 %). Наиболее частыми первичными формами поражения были очаговый сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (29,6 %), мембранный гломерулонефрит (25,7 %), мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (18,1 %). Волчаночный нефрит (LN) (31,0 %) был наиболее частым из вторичных нефритов, за которым следовала ВИЧ-ассоциированная нефропатия (13,3 %) и злокачественная гипертензия (12,5 %). ВИЧ-положительные биопсии составили 19,7 % всех биопсий. У ВИЧ-положительных пациентов наиболее распространенными диагнозами были ВИЧ-инфекция (32,7 %), комплексное заболевание с ВИЧ-инфекцией (11,8 %) и ФСГС (11,3 %) [20].

В канадском ретроспективном исследовании результатов почечных биопсий, выполненном сотрудниками департамента медицины Университета Калгари (Канада), были проанализированы данные динамики гломерулярных поражений за два периода исследований в провинции Южная Альберта. У 6434 человек (58 % мужчин; средний возраст 47,9 года) была выполнена биопсия почки. Гломерулярные заболевания оставались наиболее распространенной гистопатологической группой с растущей частотой диабетических заболеваний почек с 3,6 до 16,1 % и относительным снижением доли других гломерулярных заболеваний с 72,3 до 62,9 % гломерулярных диагнозов. Тубулоинтерстициальные заболевания увеличились с 5,8 до 7,3 % от общего числа диагнозов [21].

Распространенность в городской популяции США различных гистологических форм ГН с 1 января 2000 по 31 декабря 2011 года была изучена сотрудниками отдела нефрологии и гипертензии медицинского центра им. Кайзера Перманенте г. Лос-Анжелеса (США). Изменения в почечных биоптатах были выявлены у 2501 пациента с первичной гломерулонефропатией. Средний возраст составлял 50,6 года; 45,7 % женщин, 36,1 % латиноамериканцев, 31,2 % неиспаноязычных белых, 17,4 % чернокожих и 12,4 % азиатов. Основными выявленными формами ГН были очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS), мембранный гломерулонефрит (MGN), болезнь минимальных изменений (MCD), иммуноглобулин А нефропатия (IgAN) и другие. ФСГС

был наиболее распространенной формой гломерулонефropатии – 38,9% случаев. Среди всех рас и этнических групп за ней следовали MGN (12,7%), MCD (11,0%), IgAN (10,2%) и другие (27,3%). Среди больных с FSGS самая большая доля больных были чернокожие, а пациенты с FSGS отличались самым низким уровнем доходов. IgAN был вторым по распространенности ГН среди азиатов (28,6%), тогда как среди чернокожих он составлял 1,2%. Пациенты с MGN имели самую высокую протеинурию (средняя экскреция белка 8,3 г в сутки), тогда как у пациентов с FSGS были самые высокие уровни креатинина в сыворотке крови, в среднем 2,6 мг/дл. Общие показатели диагностики гломерулонефropатий ежегодно увеличивались в течение 12-летнего периода наблюдения: ФСГС (2,7 случая на 100 тыс. человек) и IgAN (7 случаев на 100 тыс. человек). Показатели частоты выявления MGN и MCD оставались неизменными [22].

Рассмотрен ретроспективный анализ результатов гистологических исследований почек, выполненных в 2000–2014 годах в медицинском центре Бнай-Цион в г. Хайфе (Израиль), по данным 155 биопсий почек. Большинство (65%) биопсий представляли собой аспирации с помощью игл при забрюшинном доступе, при которых 90% проводились под ультразвуковым контролем, а остальные – с контролем компьютерной томографии. Наиболее частыми показаниями к биопсии почки были нефротический, нефритический синдромы и протеинурия (37,4, 25,8 и 24,5% случаев соответственно). Наиболее распространенным диагнозом был очаговый сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), сочетающийся с хроническим гломерулонефритом, IgA-нефропатией, волчаночным нефритом, болезнью минимальных изменений (MCD), мембранной нефропатией и тубулоинтерстициальной болезнью (20,0, 11,5, 11,5, 10,1, 9,5, 8,1 и 6,1% случаев соответственно). Авторами сделан вывод, что ФСГС был наиболее распространенным диагнозом у пациентов с нефротическим синдромом или протеинурией, в том числе у мужчин и пациентов старше 60 лет. У пациентов в возрасте до 30 лет в основном диагностировали IgA-нефропатию [23, 24].

Ретроспективный анализ клинических и морфологических данных был проведен сотрудниками отделения нефрологии второго госпиталя Университета Цилинь в г. Чангуне (КНР) у 4910 пациентов, которым выполнена биопсия почки во второй больнице Цилиньского университета г. Чанчунь (КНР) с 2008 по 2017 год. Выявленными патологическими изменениями были первичный гломерулонефрит (PGN, 73,2%), вторичный гломерулонефрит (SGN, 23,7%), тубулярно-интерстициальная нефропатия (TIN, 2,8%) и наследственная нефропатия (HN, 0,3%). Наиболее распространенными формами PGN были мембранная нефропатия (MN, 37,2%) и IgA-нефропатия (IgAN, 29,9%). Со временем распространенность IgAN снижалась, но распространенность MN увеличилась. MN чаще встречался у пациентов среднего и пожилого возраста, но IgAN был наиболее распространен у молодых людей.

Анализ данных о частоте вторичного нефрита SGN показал, что волчаночный нефрит (LN, 34,0%), геморрагический васкулит с гломерулонефритом (HSPN, 17,9%) и диабетическая нефропатия (DN, ДН, 11,7%) были наиболее распространенными его формами. Со временем распространенность ДН, связанной с гипертонией, и системного васкулит-ассоциированного нефрита (СВАРД) увеличивались, но распространенность HSPN и гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом гепатита В (HBV-GN), снижались. По заключению исследователей, нефротический синдром был основным клиническим проявлением ГН [25].

Данные о спектре почечных заболеваний, распространенных в регионе Кашмир, были получены сотрудниками отделения нефрологии Института медицинских наук Шер-и-Кашмира (Индия) и отделения нефрологии больницы короля Абдулазиза (Саудовская Аравия). Был изучен спектр гломерулопатий у взрослых пациентов, посещающих госпиталь третьего уровня. Ретроспективно проанализированы данные о 221 адекватных биопсиях из нативных почек взрослых пациентов за последние 8 лет. Световая и иммунофлуоресцентная (ИФ) микрокопии были выполнены для оценки этих биопсий. Из 221 проведенной биопсии 150 были выполнены у мужчин, 71 – у женщин со средним возрастом $29,0 \pm 13,5$ года. Основными показаниями к биопсии были нефротический синдром у 177 (80,0%), гипертония у 60 (27,0%), почечная недостаточность у 48 (21,7%) и аномальный осадок мочи у 42 (20,3%) пациентов. По результатам были диагностированы болезнь минимальных изменений (MCD) у 69 (31,2%), мембранный гломерулонефрит (MGN) у 48 (21,7%), очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSG) у 49 (18%) и мезангиопролиферативный гломерулонефрит 16 (7,2%) больных. У пациентов с минимальными проявлениями сахарного диабета в 12 (5,4%) случаях была выявлена диабетическая нефропатия. Волчаночный нефрит был у 5 (2,2%) пациентов. У большинства пациентов с MPGN имелись отложения иммуноглобулина А, по данным ИФ. Авторы пришли к выводу, что MCD и MGN были наиболее распространенными первичными заболеваниями клубочков у исследованных пациентов [26].

В польском исследовании, проведенном сотрудниками отдела иммунологии Познаньского медицинского университета, была проведена оценка эпидемиологии различных паттернов хронических гломерулярных заболеваний на основе клинических, гистопатологических и иммунофлуоресцентных данных пациентов с гломерулонефритом, госпитализированных в отделение нефрологии, трансплантологии и внутренних болезней в г. Познани с января 2009 по декабрь 2012 года. Ретроспективно были изучены клиничко-лабораторные данные 418 пациентов, которым была выполнена биопсия почек. Оценивались данные о концентрации креатинина в сыворотке, 24-часовой протеинурии, артериальной гипертонии, сахарном диабете, а также гистологические и иммунофлуоресцентные результаты биопсии. Средний возраст пациентов составил

42 ± 15 лет. Мужской пол у исследованных преобладал (53,1 %). По результатам исследования отмечено, что иммуноглобулин А нефропатия была наиболее частой формой ГН (18,9 %), после чего следовали очаговый сегментарный гломерулосклероз (16,3 %), мембранозный гломерулонефрит (10,1 %), волчаночный нефрит (8,4 %), экстракапиллярный гломерулонефрит (3,3 %) и мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (2,6 %). У 69 (16,5 %) пациентов биопсия была неинформативной или трудной для трактовки. Пациенты с мембранной нефропатией имели наивысшую частоту нефротического синдрома (71,4 %), за которым следовали мембранно-пролиферативный гломерулонефрит и очаговый сегментарный гломерулосклероз. Исследователями сделан вывод, что, по результатам комбинированного анализа клинических, гистопатологических и иммунофлуоресцентных данных, у пациентов с гломерулонефритом можно конкретизировать тактику ведения, лечения и дальнейшего наблюдения [27, 28].

В одноцентровом ретроспективном исследовании взрослых пациентов, выполненном нефрологами центра перитонеального диализа больницы им. принца Уэльского Китайского университета Гонконга (КНР), были проанализированы данные пациентов, которым была сделана биопсия почки с 1983 по 2015 год в больнице третьего уровня Гонконга – среди 7456 пациентов 982 и 838 больных имели нефротический синдром (NS) и протеинурию (NPU) соответственно. Наиболее частой выявленной причиной НС была болезнь с минимальными изменениями (MCD) – 33,3 %, за которым следовали мембранная нефропатия (MN) – 23,6 % и волчаночный нефрит (LN) – 12,8 %, тогда как наиболее распространенным ГН в группе больных с NPU был LN (27,4 %), за которым следовала нефропатия иммуноглобулина А (IgAN) (21,4 %) и диабетическая нефропатия (DN) (9,3 %). В группе больных с NS – болезнь минимальных изменений (MCD) была наиболее распространенным диагнозом у молодых людей, в то время как MN был основной причиной у пожилых людей. С другой стороны, LN был наиболее распространенной патологией в группе NPU до 60 лет. Сделан вывод, что за последние три десятилетия в Гонконге наблюдалась тенденция к снижению доли IgAN как в группе NS, так и в группе NPU, в то время как выявление сочетанной патологии, гипертонического нефросклероза и диабетической нефропатии (HTNS и DN) значительно увеличилось [29].

Практически важный для выбора методов патогенетической терапии у больных с ГН вопрос о характере морфологических изменений почки был изучен также в аспекте прогноза жизни и выживаемости этих больных, только в небольшом числе уже опубликованных контролируемых исследований. Так, в работе американских нефрологов из отдела нефрологии и гипертензии лос-анжелесского медицинского центра Kaiser Permanente (США) было проведено сравнение темпов снижения функции почек, сроков развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) и смертности среди пациентов с пятью распространенными типами

гломерулярных заболеваний в большой смешанной популяции. Ими проведено ретроспективное когортное исследование (с 1 января 2000 по 31 декабря 2011 года). В работе оценивали изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), частоту развития ТПН и показатели смертности. Сравнивались данные среди пациентов с подтвержденным биопсией фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), мембранным гломерулонефритом (МН), болезнью с минимальными изменениями (МЦД), нефропатией иммуноглобулина А (IgAN) и волчаночным нефритом (LN). Из 2350 пациентов с гломерулонефропатиями (208 [9 %] пациентов моложе 18 лет) со средним периодом наблюдения 4,5 ± 3,6 года 497 (21 %) прогрессировали до ТПН и 195 (8 %) умерли до ТПН. Среднее снижение СКФ составило 1,0 мл/мин/1,73 м² в год, но варьировало в зависимости от типа гломерулонефропатии. Наибольшая частота ТПН (на 100 человеко-лет) наблюдалась при ФСГС (8,72), за которым следовали IgAN (4,54), LN (2,38), MN (2,15) и MCD (1,67). Авторами не было выявлено значительной связи между типами гломерулонефропатии и показателями смертности [30].

Исследователи из НИИ нефрологии Джинлинского госпиталя и медицинского факультета Нанкинского университета (КНР) в проспективном контролируемом исследовании оценивали долгосрочную выживаемость и связанные с ней факторы риска развития почечной недостаточности у взрослых китайских пациентов с IgA-нефропатией (IgAN). Количественно оценивали связь протеинурии во время наблюдения за исходом заболевания у пациентов с IgAN. В анализ были включены данные пациентов с подтвержденным биопсией первичным IgAN в реестре Нанкин-гломерулонефрита. Оценивали почечную выживаемость и связь между клиническими параметрами и почечными исходами у 1155 пациентов. Изучали 10-, 15- и 20-летние кумулятивные показатели выживаемости почек, рассчитанные по методу Каплана–Мейера. По данным авторов, показатели выживаемости составили 83, 74 и 64 % соответственно. Показатели – измеренная в период проведения биопсии протеинурия выше 1,0 г в день (отношение рисков [OR = 3,2], расчетная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ] менее 60 мл/мин/1,73 м² [OR = 2,6], гипертензия [OR = 1,9], гипопропротеинемия [OR = 2,0] и гиперурикемия [OR = 2,1]) были независимыми факторами риска. Многофакторный анализ Кокса показал, что средняя по времени протеинурия (ТА-Р) во время наблюдения была наиболее важным фактором риска развития почечной недостаточности. Из общего числа исследованных 36 % взрослых китайских пациентов с IgAN прогрессировали до стадии терминальной почечной недостаточности в течение 20 лет. Авторами сделан вывод, что пять клинических признаков – повышенная протеинурия, гипертензия, нарушение функции почек, гипопропротеинемия и гиперурикемия являются независимыми предикторами неблагоприятного почечного исхода. Поэтому основной целью патогенетической терапии для пациентов IgA-ГН следует считать

снижение протеинурии до уровня менее 1,0 г в день, а оптимальным является уровень протеинурии ниже 0,5 г в день [31, 32].

Для оценки факторов, влияющих на выживаемость больных с ГН, в ретроспективном клиническом исследовании чешских нефрологов из отделения нефрологии пражского Карлова университета (Чехия) были исследованы клинико-лабораторные показатели больных с IgA-ГН. Целью исследования были ретроспективный анализ данных 520 пациентов с IgA-нефропатией (IgAN) и определение факторов риска, влияющих на почечную выживаемость пациентов. В ретроспективном анализе данных использовали модель пропорциональной регрессии рисков Кокса с пятью переменными (гипертония, пол, СКФ, протеинурия, возраст). Значимый коэффициент регрессии был найден для СКФ, артериальной гипертензии и протеинурии. Используя пошаговый алгоритм, показатели СКФ ($OR = 3,09$), гипертония ($OR = 2,09$) и протеинурия ($OR = 1,97$) были определены как наиболее важные факторы для оценки выживания почек в группе пациентов с IgAN. У пациентов с ХБП III стадии авторы обнаружили значительно лучшую выживаемость почек при протеинурии менее 1 г в день по сравнению с пациентами с более высокой протеинурией. Исследователи сделали вывод, что анализ данных 520 чешских пациентов с IgAN подтвердил значимость изменений уровня СКФ, наличия гипертонии и высокого уровня протеинурии как наиболее важных факторов, влияющих на прогноз пациентов с IgAN [33].

Для оценки почечной выживаемости пациентов с IgA-нефропатией старше 60 лет японские нефрологи Токийского женского медицинского университета (Япония) проанализировали данные 600 пациентов с IgAN, разделенных на три группы по критерию возраста: группа пожилого возраста (AAG; $n = 31$, ≥ 60 лет), группа среднего возраста (MAG; $n = 162$, 40–59 лет) и группа молодого возраста (YAG; $n = 407$, 20–39 лет). У них были проанализированы клинические и гистологические данные, сроки почечного исхода ГН и степень риска прогрессирования заболевания. В группе AAG среднее артериальное давление (МАР) и количество пациентов с гипертонической болезнью были значительно выше, чем в YAG. Общий белок, сывороточный альбумин и расчетная скорость клубочковой фильтрации были значительно ниже, а азот мочевины крови, протеинурия и N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза – значительно выше в AAG, чем в MAG и YAG. По гистологическим данным, показатель «интерстициальный фиброз / канальцевая атрофия» по оксфордской классификации и частота выявления артериосклеротических изменений были более высокими в AAG, чем в YAG. Показатель почечной выживаемости, проанализированный методом Каплана–Мейера, был значительно ниже в группе AAG (22,9 % / 19 лет в AAG против 69,2 и 84,9 % / 20 лет в MAG и YAG). Из полученных данных был сделан вывод, что для больных IgAN в пожилом возрасте были характерны более низкая почечная функция, высокий уровень протеинурии, распространенные интерстициальные

изменения и артериосклероз сосудов почек, вызванные гломерулопатией и сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, дислипидемия и гиперурикемия. Прогноз в этой группе был плохим, и у более чем 70 % развилась ТПН в течение 20 лет [34].

В единичных сравнительных исследованиях были изучены возможные факторы и заболевания, влияющие на развитие терминальной почечной недостаточности при ХБП у больных с ГН, по данным гистологического исследования почек при аутопсии. В исследовании индийских морфологов из Мумбайского медицинского колледжа и госпиталя (Индия) были проанализированы данные всех вскрытий, выполненных в прижизненно диагностированных случаях ХПН, в сравнении с той частью больных, у которых патология почек и ХПН были обнаружены только при вскрытии. Проанализирован морфологический материал больницы третьего уровня в г. Мумбае за 7-летний период. Наибольшее количество случаев ХПН приходилось на возрастную группу 56–65 лет с соотношением мужчин и женщин 1,38 : 1. Олигурия и анасарка были наиболее распространенными клиническими проявлениями ХПН. Хронический пиелонефрит был наиболее распространенной причиной ХПН в данном исследовании, затем гипертония, диабет и хронический гломерулонефрит. Более редкими причинами ХПН были амилоидоз, аутоиммунный поликистоз почек, ишемическая и множественная миелома. Наиболее частой причиной смерти пациентов были сердечно-сосудистые заболевания, за которым следовали инфекции, цереброваскулярные, метаболические и другие причины [35].

Таким образом, анализ данных биопсии почек у больных с различными формами гломерулопатий позволил оценить распространенность различных морфологических вариантов гломерулонефрита в разных регионах и странах, уточнить их связь с возрастом пациентов, влияние на прогноз жизни и выживаемость почки с наиболее прогностически неблагоприятными симптомами и синдромами заболеваний, такими как нефротический, нефритический и иммуновоспалительный [36]. Однако в литературе практически нет данных больших контролируемых рандомизированных исследований, проведенных у больных с ГН, в которых изучались бы связи между морфологическими изменениями в почках и нефрогенными механизмами развития синдрома артериальной гипертензии, во многом определяющими тяжесть заболевания, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и темпы прогрессирования заболевания до терминальных стадий ХПН.

Список литературы

1. Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan. *Kidney Res Clin Pract.* 2016 Dec; 35 (4): 197–203. Epub 2016 Sep 15. Review.
2. Xie Y, Bowe B., Mokdad A. H., Xian H., Yan Y., Li T., Maddukuri G., Tsai C. Y., Floyd T., Al-Aly Z. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018 Sep; 94 (3): 567–581.
3. Stahl RAK. Glomerulonephritis, diseases not only important for nephrologists. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Feb; 145 (4): 223–231. DOI: 10.1055/a-0974–9461. Epub 2020 Feb 18. German.
4. Salmon A. GPs should be vigilant for glomerulonephritis. *Practitioner.* 2010 Apr; 254 (1728): 27–32, 2–3.

5. Warady B.A., Abraham A.G., Schwartz G.J., Wong C.S., Muñoz A., Betoko A., Milsnefes M., Kaskel F., Greenbaum L.A., Mak R.H., Flynn J., Moxey-Mims M.M., Furth S. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2015 Jun; 65 (6): 878–88.
6. Tomino Y. Pathogenesis and treatment of chronic kidney disease: a review of our recent basic and clinical data. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39 (5): 450–89.
7. Люсов В. А., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал.* 2009. Т. 14. № 4. С. 5–15.
8. Lyusov V. A., Evisikov E. M., Teplova N. V. Etiology and factors of development and progression of severe and malignant arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2009. Т. 14. № 4. С. 5–15.
9. Yao H.K., Konan S.D., Sanogo S., Diopoh S.P., Diallo A.D., Saudi J. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in Cote D'Ivoire: An analytic study conducted in the department of internal medicine. *Kidney Dis Transpl.* 2018 Jan-Feb; 29 (1): 153–159.
10. Tannor E. K., Norman B. R., Adusei K. K., Sarfo F. S., Davids M. R., Bedu-Addo G. Quality of life among patients with moderate to advanced chronic kidney disease in Ghana – a single centre study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 8; 20 (1): 122. DOI: 10.1186/s12882-019-1316-z.
11. Leung C. B., Cheung W. L., Li P. K. Renal registry in Hong Kong-the first 20 years. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015 Jun; 5 (1): 33–38.
12. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012; 2 (5): 337–414.
13. Теплова Н. В., Люсов В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Шарипов Р. А., Жапоева М. Х., Курумлиду Е. Г. Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015. Т. 11 № 6. С. 590–594.
14. Teplova N. V., Lyusov V. A., Oganov R. G., Evisikov E. M., Sharipov R. A., Zhapoeva M. X., Kurumlidu E. G. Nephrogenic factors of resistance to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2015. Т. 11 № 6. С. 590–594.
15. Sethi S., Fervenza F. C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1; 34 (2): 193–199.
16. O'Shaughnessy M.M., Hogan S.L., Thompson B. D., Coppo R., Fogo A. B., Jennette J. C. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Apr 1; 33 (4): 661–669.
17. Метельская В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2011. Т. 16. № 4. С. 23–31.
18. Metelskaya V. A., Oganov R. G., Evisikov E. M., Teplova N. V. The relationship between the level of nitric oxide in serum peripheral blood and the nature of the pathology of the cardiovascular system and internal organs in patients with primary arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2011. Т. 16. № 4. С. 23–31.
19. Zhang X., Liu S., Tang L., Wu J., Chen P., Yin Z., Li M., Xie Y., Cai G., Wei R., Qiu Q., Wang Y., Shi S., Chen X. Analysis of pathological data of renal biopsy at one single center in China from 1987 to 2012. *Chin Med J (Engl.).* 14; 127 (9): 1715–20.
20. Kurnatowska I., Jedrzejka D., Matyska A., Wagrowska-Danilewicz M., Danilewicz M., Nowicki M. Trends in the incidence of biopsy-proven Glomerular diseases in the adult population in central Poland in the years 1990–2010. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35 (4): 254–8.
21. Okpechi I. G., Ameh O. I., Bello A. K., Ronco P., Swanepoel C. R., Kengne A. P. Epidemiology of Histologically Proven Glomerulonephritis in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Mar 24; 11 (3): e0152203.
22. Okpechi I., Swanepoel C., Duffield M., Mahala B., Weame N., Alagbe S., Barday Z., Arendse C., Rayner B. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun; 26 (6): 1853–61.
23. Vermeulen A., Menezes C. N., Mashabane M., Butler O. K., Mosiane P., Goetsch S., Naicker S. Patterns of renal disease: A 30-year renal biopsy study at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Soweto, Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J.* 2019 Jun 28; 109 (7): 486–492.
24. Cunningham A., Benediktsson H., Muruve D. A., Hildebrand A. M., Ravani P. Trends in Biopsy-Based Diagnosis of Kidney Disease: A Population Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018 Sep 20; 5: 2054358118799690.
25. Sim J. J., Batech M., Hever A., Harrison T. N., Avelar T., Kanter M. H., Jacobsen S. J. Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000–2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population. *Am J Kidney Dis.* 2016 Oct; 68 (4): 533–544.
26. Storch S., Willner N., Toubi A., Croitoru S., Wolfson V., Matar I., Grushka E., Odeh M., Wolfvits E., Schiff E., Rosner Y., Toubi E., Kessel A., Ben Izhak O., Moskovitz B., Nativ O. Kidney diseases in north israel according to kidney biopsies – bnai-zion medical center 14 years' experience. *Harefuah.* 2016 Sep; 155 (9): 537–541.
27. Евсиков Е. М., Люсов В. А., Байкова О. А., Ошнокова А. А., Магомедова А. А., Теплова Н. В. Характер нарушения функции и поражений почек у больных артериальной гипертензией с ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003. Т. 2. № 4. С. 41–49.
28. Evisikov Ye. M., Lyusov V. A., Baikova O. A., Oshnokova A. A., Magomedova A. A., Teplova N. V. The nature of renal dysfunction and lesions in patients with arterial hypertension with obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2003. Т. 2. № 4. С. 41–49.
29. Nie P., Chen R., Luo M., Dong C., Chen L., Liu J., Hu L., Li B., Luo P. Clinical and Pathological Analysis of 4910 Patients Who Received Renal Biopsies at a Single Center in Northeast China. *Biomed Res Int.* 2019, 26th march; 2019: 6869179.
30. Sirwal I., Masoodi I. The Spectrum of Glomerulopathies in Kashmir: A Tertiary Care Experience. *Nephron.* 2018; 139 (3): 237–242.
31. Olewicz-Gawlik A., Sikorska D., Pluto-Prądzyńska A., Roszak M., Idasiak-Piechoccka I., Pawlaczyk K., Oko A., Woźniak A., Iwanik K., Dworacki G., Sikora J., Żeromski J. Patterns of glomerular disease based on 4-year kidney biopsy material analyzed by light microscopy and immunofluorescence: a retrospective single-center analysis in Poland. *Pol J. Pathol.* 2016; 67 (4): 364–369.
32. Люсов В. А., Евсиков Е. М., Машукова Ю. М., Шарипов Р. А., Теплова Н. В. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2008. Т. 13. № 4. С. 5–15.
33. Lyusov V. A., Evisikov E. M., Mashukova Y. M., Sharipov R. A., Teplova N. V. Etiological and pathogenic factors in the development of hypertensive crises in patients with primary arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2008. Т. 13. № 4. С. 5–15.
34. Ng J. K., Ma T. K., Lai F. M., Chow K. M., Kwan B. C., Leung C. B., Li P. K., Sze C. C. Causes of nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria are different in adult Chinese patients: A single centre study over 33 years. *Nephrology (Carlton).* 2018 Jun; 23 (6): 565–572.
35. Sim J. J., Bhandari S. K., Batech M., Hever A., Harrison T. N., Shu Y. H., Kujubu D. A., Jonelis T. Y., Kanter M. H., Jacobsen S. J. End-Stage Renal Disease and Mortality Outcomes Across Different Glomerulonephropathies in a Large Diverse US Population. *Mayo Clin Proc.* 2018 Feb; 93 (2): 167–178.
36. Le W., Liang S., Hu Y., Deng K., Bao H., Zeng C., Liu Z. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr; 27 (4): 1479–85.
37. Теплова Н. В., Люсов В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Шарипов Р. А., Жапоева М. Х., Курумлиду Е. Г. Резистентность к гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью. Значение почечных и гемодинамических факторов. *Уральский медицинский журнал.* 2015. № 10 (133). С. 126–131.
38. Teplova N. V., Lyusov V. A., Oganov R. G., Evisikov E. M., Sharipov R. A., Zhapoeva M. H., Kurumlidu E. G. Resistance to hypotensive therapy in hypertensive patients. Significance of renal and hemodynamic factors. *Ural Medical Journal.* 2015. № 10 (133). С. 126–131.
39. Maixnerova D., Neprasova M., Skibova J., Mokrisova J., Rysava R., Reiterova J., Jancova E., Merfa M., Zadrazil J., Honsova E., Tesar V. IgA nephropathy in Czech patients – are we able reliably predict the outcome? *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39 (6): 555–62.
40. Oshima Y., Moriyama T., Itabashi M., Takei T., Nitta K. Characteristics of IgA nephropathy in advanced-age patients. *Int Urol Nephrol.* 2015 Jan; 47 (1): 137–45.
41. Padmanabhan A., Gohil S., Gadgil N. M., Sachdeva P., Saudi J. Chronic renal failure: An autopsy study. *Kidney Dis Transpl.* 2017 May-Jun; 28 (3): 545–551.
42. Артамонова Н. Г. Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита.
43. Aramonova N. G. Clinical features of the course of arterial hypertension in patients with different morphological variants of chronic glomerulonephritis.

Статья поступила / Received 26.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 14.05.2021
Принята к публикации / Accepted 15.05.2021

Сведения об авторах

Евсиков Евгений Михайлович, д.м.н., проф., проф. кафедры^{1,2}
Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой, проф.¹
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>
Артамонова Надежда Геннадьевна, ассистент¹
Червякова Галина Александровна, к.м.н., доцент кафедры¹
Вечорко Валерий Иванович, доцент кафедры², гл. врач³

¹Кафедра клинической фармакологии, ²кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Для цитирования: Евсиков Е. М., Теплова Н. В., Артамонова Н. Г., Червякова Г. А., Вечорко В. И. Характер и частота диагностики различных форм гломерулонефрита как причины развития и прогрессирования хронической болезни почек в различных регионах мира, по данным клинико-морфологических исследований с проведением биопсии почек. *Медицинский алфавит.* 2021; (17): 43–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-43-50>

About authors

Evisikov Evgeniy M., DM Sci, professor^{1,2}
Teplova Natalia V., DM Sci, professor, associate professor¹
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>
Aramonova Nadezhda G., assistant¹
Chervyakova Galina A., PhD Med, associate professor¹
Vechorko Valery I., associate professor, chief physician^{2,3}

^{1,2}Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov,

³City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov; Moscow, Russia

Corresponding author: Teplova Natalia V. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

For citation: Evisikov E. M., Teplova N. V., Aramonova N. G., Chervyakova G. A., Vechorko V. I. Nature and frequency of diagnosis of different forms of glomerulonephritis as cause of development and progression of chronic kidney disease in different world regions according to clinical and morphological studies with renal biopsy. *Medical alphabet.* 2021; (17): 43–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-43-50>



Психоэмоциональная дезадаптация и проблемы здоровья как факторы риска снижения обучаемости у студентов-женщин с идиопатической артериальной гипотензией

В. М. Баев, О. А. Игумнова, Т. Ю. Агафонова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель работы – исследование клинических и психологических проявлений дезадаптации молодых женщин-студенток с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ). Обследованы две группы в возрасте 18–35 лет: 200 женщин с ИАГ с уровнем САД 61–98 и ДАД 59 мм рт. ст. и менее и 130 женщин с нормальным артериальным давлением. Сравнивали группы по частоте жалоб на проблемы здоровья и результаты оценки умственной работоспособности, утомляемости с помощью пробы Е. Краепелина. Исследования были выполнены в рамках профилактического медицинского врачебного осмотра. Сравнительный анализ жалоб показал, что женщины с ИАГ ограничивают физическую активность по причине ухудшения субъективного самочувствия – появления одышки, боли и дискомфорта в грудной клетке и в ногах, головокружения, плохой переносимости холода – зябкости рук и ног, эпизодов непроизвольного недержания мочи. При ИАГ чаще регистрировали жалобы на апатию, слабость и утомляемость, трудности с концентрацией внимания. Женщины с ИАГ при психоэмоциональной нагрузке совершили больше ошибок, а доля ошибающихся женщин при выполнении пробы была в два раза больше, чем у женщин с нормальным давлением. Таким образом, можно заключить, что ИАГ у молодых женщин характеризуется более частыми, чем у женщин с нормальным АД, жалобами на проблемы здоровья, что сочетается со снижением повседневной физической активности и когнитивными нарушениями. ИАГ у женщин-студенток можно рассматривать как фактор риска психоэмоциональной и социальной дезадаптации, которая негативно влияет на эффективность обучаемости в системе высшего образования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины, идиопатическая артериальная гипотензия, обучение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychoemotional deadaptation and health problems as risk factors of decreasing learning at female students with idiopathic arterial hypotension

V. M. Baev, O. A. Igumnova, T. Yu. Agafonova

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Perm, Russia

SUMMARY

The aim of the work is to study the clinical and psychological manifestations of maladjustment of young female students with idiopathic arterial hypotension (IAH). Two groups, aged 18–35 years, were examined: 200 women with IAH with SBP level of 61–98 mm Hg, DBP – 59 mm Hg and less, and 130 women with normal blood pressure. The groups were compared by the frequency of complaints about health problems and the results of assessing mental performance, fatigue using the E. Kraepelin test. The studies were carried out as part of a preventive medical examination. A comparative analysis of complaints showed that women with IAH limit their physical activity due to a deterioration in subjective well-being – the appearance of shortness of breath, pain and discomfort in the chest and legs, dizziness, poor cold tolerance – chilliness of the hands and feet, episodes of involuntary urinary incontinence. With IAH, complaints of apathy, weakness and fatigue, and difficulty concentrating were more often recorded. Women with IAH under psychoemotional stress made more mistakes, and the proportion of women who made mistakes when performing a test was twice as high as in women with normal blood pressure. Thus, we can conclude that IAH in young women is characterized by more frequent complaints of health problems than in women with normal blood pressure, which is combined with a decrease in daily physical activity and cognitive impairment. IAH in female students can be regarded as a risk factor for psycho-emotional and social maladjustment, which negatively affects the effectiveness of learning in the higher education system.

KEY WORDS: women, idiopathic arterial hypotension, learning.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Процесс обучения человека – длительный и сложный, состоянию здоровья в нем отводится ведущая роль [1]. Проблемы дошкольного, школьного и высшего образования, социальной дезадаптации молодого человека могут быть обусловлены проблемами здоровья [2]. Наиболее адекватная оценка обучающимся окружающей реальности, его эффективная адаптация к выраженным эмоциональным и длительным психологическим нагрузкам в процессе обучения является залогом как успешного образования, а также и дальнейшей социальной адаптации в современном обществе [3].

Известно, что ряд хронических заболеваний затрудняют процесс обучения и дальнейшую социальную активность, возможность трудоустройства [2, 4]. Одной из причин дезадаптации к образованию является низкое артериальное давление (гипотензия), особенно у молодых женщин [5, 6].

Цель исследования: изучение клинических и психологических симптомов дезадаптации молодых женщин-студенток с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

Таблица 1
Общеклиническая характеристика пациентов тестовой
и контрольной групп

Параметр	Тестовая группа, n = 200	Контрольная группа, n = 130	P
	Me (Q1) и (Q3)		
Возраст, лет	20 (18–22)	(19–23)	> 0,05
Рост, см	160 (158–165)	161 (157–168)	> 0,05
Вес, кг	49 (48–52)	56 (51–59)	< 0,05
САД, мм рт. ст.	96 (93–97)	123 (120–124)	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	65 (61–71)	79 (71–81)	< 0,05

Примечание: P – уровень значимости различий.

Материал и методы исследования

Объект исследования – женщины. Предмет исследования – жалобы на проблемы здоровья, переносимость психоэмоциональных нагрузок. Объем исследования – 330 человек. Критерии включения: добровольцы-женщины 18–35 лет, студенты высших учебных заведений г. Перми с идиопатической артериальной гипотензией. Критерии исключения: дисплазия соединительной ткани в виде синдрома Марфана, Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность.

Первичный отбор пациентов выполнялся в рамках врачебного осмотра для допуска к занятиям физической культурой студентов г. Перми (приказ Минздравсоцразвития РФ № 18428 от 09.08.2010). Место обследования – поликлиника ПГМУ (главный врач проф. А. А. Олина).

Для исключения ИАГ пациенты, наряду с осмотром исследователя, обследованы врачами-специалистами поликлиники – терапевтом, неврологом, эндокринологом, гинекологом. Выполнены лабораторно-инструментальные исследования: измерение веса, роста, ЧСС и АД, анализ крови, мочи, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ.

С учетом критериев включения и исключения были отобраны 330 женщин-добровольцев, из которых сформировали две группы – тестовую (200 женщин с ИАГ) и контрольную (130 женщин с нормальным АД). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Артериальной гипотензией считали диапазон САД 61–98 и ДАД 59 мм рт. ст. и менее при отсутствии других причин гипотензии [7]. Нормальными значениями АД считали уровень САД 120–129 и ДАД 80–84 мм рт. ст. [8]. Исследовали самооценку здоровья, разработанную авторами [9]. Умственную работоспособность и утомляемость исследовали с помощью психоэмоциональной пробы Е. Краепелин [10]. Оценивали следующие результаты теста: количество произведенных арифметических операций; количество допущенных ошибок.

Соотношение параметров, приближающееся к единице, оценивали как высокую работоспособность и отсутствие утомляемости [10].

На основании полученных параметров изучали следующие функции:

1. умственную работоспособность (количественная оценка) – отношение количества сложенных пар к количеству пар во всем задании;
2. умственную работоспособность (качественная оценка) – соотношение числа совершенных ошибок к общему числу сложенных пар;
3. умственную утомляемость (количественная оценка) – соотношение выполненных сложений за последний и первый 20-секундные интервалы;
4. умственную утомляемость (качественная оценка) – соотношение ошибок за последний и первый 20-секундные интервалы.
5. оценивали число женщин, выполнивших неверные решения за период всей пробы с ПЭН, а также за первые и последние 20 секунд исследования.

Исследование выполнено в 2015–2019 годах.

Статистический анализ

Объем необходимого размера выборки для настоящего исследования (для количественных и качественных параметров) рассчитан с использованием программы для медико-биологической статистики BIOSTAT 4.03 (ИД «Практика», Москва, 1999) на основании заданной нами мощности исследования (80%), альфа-уровня – порогового уровня статистической значимости (0,05).

С помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, Россия, 2009) оценивали нормальность распределения вариационных рядов с помощью критерия Н. Лиллиефорса, который подтвердил их асимметрию ($p < 0,05$). Количественные результаты представлены как медиана (Me) со значениями первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, качественные параметры – в виде частоты встречаемости признаков в процентах. Использовали критерий Манна-Уитни и критерий χ^2 . Результаты анализа считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Этические вопросы: протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации 1975 года, ее пересмотренному варианту 1983 года (Сеул, Корея). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера (протокол № 13 от 25.11.2015). Все участники исследования дали информированное письменное согласие на обследование до начала исследования.

Результаты исследования и обсуждение

Анализируя полученные нами характеристики пациентов двух групп, мы отмечаем, что, наряду с различием САД и ДАД, существует различие в весе между группами женщин. В нашем исследовании выявлено, что в тестовой группе – 20% женщин с индексом массы тела менее 18,5% (критерий дистрофии), что в два раза больше, чем в контрольной группе – 9,0%. Это подтверждает одну из гипотез конституционного происхождения ИАГ.

Сравнительный анализ жалоб пациентов между изучаемыми группами показал, что женщины с ИАГ значительно ограничивают себя в ходьбе, умеренных физических и психоэмоциональных нагрузках. Женщины с ИАГ нагрузки связывают с ухудшением субъективного самочувствия – появлением одышки, болью и дискомфортом в грудной клетке

Таблица 2

Различие в долях жалоб между женщинами тестовой и контрольной групп

Вопросы анкеты	Тестовая группа, n = 200	Контрольная группа, n = 130	p
	Абс. число, %		
Вы курите табак (сигареты, кальян)?	17	2021	0,530
Если курите табак, то как часто?			
- раз в месяц	6	10	0,790
- раз в неделю	8	6	0,430
- каждый день	4	4	0,880
Какое расстояние вы проходите за день пешком?			
Менее 5 км	58	0	0,001
Более 5 км	42	100	0,001
Вас беспокоит одышка при умеренной физической нагрузке?	25	17	0,001
Бывает у вас боль или неприятное ощущение в грудной клетке?	49	35	0,270
Возникает эта боль (неприятное ощущение) при физической или психоэмоциональной нагрузке?	40	23	0,005
Бывает у вас боль в ногах при ходьбе?	35	19	0,005
Имеются у вас перебои в работе сердца?	22	21	0,950
Встаете вы помочиться почти каждую ночь?	12	0	0,001
Отмечали вы боль и (или) побледнение пальцев рук или ног на холоде?	36	21	0,011
Вас беспокоит зябкость рук или ног?	50	38	0,060
Вас беспокоит головная боль?	43	38	0,440
Вас беспокоит головокружение?	38	25	0,035
Вас беспокоит шум в голове?	11	10	0,940
Отмечаете вы ухудшение памяти на текущие события?	33	23	0,060
Отмечаете вы значительное снижение работоспособности?	33	27	0,330
Вы считаете себя человеком спокойным, уравновешенным?	63	63	0,940

Примечание: P – уровень значимости различий.

и ногах, головокружением, плохой переносимостью холода – зябкостью рук и ног, эпизодами непроизвольного недержания мочи. Женщины с гипотензией чаще жалуются на апатию, слабость и утомляемость по утрам, нарушения концентрации внимания. Пациенты с ИАГ чаще отмечают у себя наличие хронических заболеваний. Несмотря на имеющиеся различия частоты указанных жалоб, женщины с ИАГ не чаще, чем женщины контрольной группы, отмечают ухудшение памяти на текущие события, снижение работоспособности. Большая часть пациентов с ИАГ считает себя уравновешенными и спокойными людьми (табл. 2).

Наше исследование показало, что для пациентов с ИАГ характерны худшие показатели когнитивных функций: например, доля совершенных ошибок была больше (22%), чем в контрольной группе (8%) при $p = 0,045$, а доля ошибающихся женщин – в два раза больше (81%), чем в контрольной группе (40%) при $p = 0,03$.

Важно отметить, что пациенты с ИАГ представляет собой неоднородную группу с разной тяжестью течения, различными клиническими проявлениями и осложнениями, различной степенью адаптации к окружающей среде. Невозможность установить точную причину гипотензии затрудняет выбор лечения и оценку прогноза каждого пациента.

Учитывая большой вклад таких известных отечественных ученых по изучению артериальной гипотензии, как академик Н. С. Молчанов, профессора Ж. Ю. Чефранова, В. И. Вишневыский, А. В. Барсуков, Л. А. Шардина и другие, мы должны отметить, что из всех разновидностей артериальных гипотензий ИАГ является наименее изученной. Хронические симптоматические (вторичные гипотензии) не являются в настоящее время значимой проблемой современной медицины, в том числе для успешной диагностики и лечения.

ИАГ представляет собой наиболее распространенную форму из всех артериальных гипотензий. И если симптоматические артериальные гипотензии врачи успешно лечат и контролируют течение основного заболевания, которое привело к гипотензии, то проблема диагностики, клиники и лечения ИАГ представляется сегодня довольно сложной задачей. Почти столетняя история изучения артериальных гипотензий учеными разных стран ненамного приблизила нас к истине, а практические врачи за данный период постоянно испытывают трудности, обусловленные недостатком знаний в данной области медицины.

Частота ИАГ в общей популяции людей составляет 3% [11], среди молодых женщин – 7% [9]. Обилие жалоб молодых женщин с ИАГ объясняется прежде всего снижением кровообращения органов и систем организма. В первую очередь страдают функции головного мозга [12, 13, 14]. Снижение мозгового кровотока усугубляется избыточным снижением САД и ДАД во сне по сравнению с дневным периодом бодрствования. Установлено, что избыточно низкий уровень АД ночью создает повышенную опасность развития транзиторных ишемических атак, немых и явных ишемических инфарктов мозга, вероятно, в связи с гипоперфузией мозга ночью и избыточным подъемом АД в утренние часы [9]. Высказывается предположение, что именно более выраженное снижение артериального давления и перфузии головного мозга во время сна приводит к усугублению когнитивных нарушений и социально-психологической дезадаптации.

Описанные жалобы являются субъективной оценкой пациента своего уровня дискомфорта, борьба с которым требует дополнительных физических и эмоциональных нагрузок со стороны пациента, после чего наступает быстрое истощение адаптивных механизмов [9].

Авторы убеждены, что более частые жалобы на проблемы здоровья при ИАГ являются одной из причин неэффективного образования и соответствует концепции негативного влияния хронических заболеваний на процесс обучения [2].

Снижение когнитивных функций, выявленное в нашем исследовании, – медленное выполнение пробы и ошибки при проведении пробы у женщин с ИАГ, подтверждает гипотезу авторов о том, что за проблемами в обучении молодых женщин может стоять ИАГ, которой практическое здравоохранение не уделяет должного внимания [15].

Как мы видим по данным научной литературы, субъективные ощущения пациентов в большей части совпадают с имеющимися изменениями структуры и функции сердца

и сосудов, автономной нервной системы и их реакций на раздражители. Например, 38% молодых женщин указывают на плохую переносимость физических нагрузок [7], что подтверждается данными функционирования сердечно-сосудистой системы в виде повышенных требований к ее функционированию и развитию гипоксии [5, 9]. Это сочетание является логичным для данной патологии.

Ранее пациенты с ИАГ не получали от врачей необходимой медицинской помощи по причине отсутствия у медиков знаний о данной проблеме в медицине. Поэтому пациенты решали свои проблемы самостоятельно, употребляя различные стимуляторы – чай, кофе, энергетики, вплоть до наркотиков. В настоящее время имеется немного методов коррекции ИАГ у молодых женщин для облегчения страданий и улучшения когнитивных дефицитов [9].

Самый простой и простой метод – контроль веса пациента. Между уровнем АД и массой тела пациента с ИАГ существует прямая линейная связь. Это факт необходимо использовать для сохранения здоровья молодым женщинами и не допускать дефицита веса тела.

Второй метод лечения – применение различных адrenomиметиков и психостимуляторов – показал свою полную бесперспективность в практическом плане. После приема данных препаратов у пациентов наступает временное увеличение АД и мозгового кровотока, улучшение самочувствия, появляется бодрость и энергичность, но затем наступает энергетическое истощение организма с признаками дисфункций сердечно-сосудистой системы, ухудшение клиники и падение как системного, так и локального кровотока. Данный метод лечения оказался неэффективным для длительного использования, хотя и используется в ряде некоторых клиник. Неэффективность применения данного метода терапии обусловлена при ИАГ преобладанием выраженной парасимпатикотонии, а не дефицитом адреналина или снижением чувствительности к нему.

Третий метод лечения ИАГ – применение М-холинолика, который является патогенетически обоснованным методом лечения, позволяющим организму пациента с ИАГ избавиться от парасимпатикотонии и контролировать ее. Но для более эффективного и безопасного его применения необходимы дальнейшие исследования.

Мы не исключаем, что ИАГ у молодых женщин может увеличивать риск социального одиночества, однако это требует дальнейших исследований. Поэтому выявление ИАГ и ее лечение еще в молодом возрасте, например у детей и подростков, будет являться важным вкладом в сохранение здоровья молодого поколения.

Выводы

Идиопатическая артериальная гипотензия (САД 61–98 и ДАД – 59 мм рт. ст. и менее) у молодых женщин характеризуется более частыми, чем у женщин с нормальным АД, жалобами на проблемы здоровья, что сочетается со снижением повседневной физической активности и когнитивными нарушениями. ИАГ у женщин-студентов можно расценивать как фактор риска психоэмоциональной и социальной дезадаптации, которая негативно влияет на эффективность обучаемости в системе высшего образования.

Список литературы / References

1. Ахматдинова М.Р. Здоровье как многоуровневое образование. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2018; 5: 10–14. Akhmatdinova M. R. Health as a multilevel education. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2018; 5: 10–14.
2. Maslow G.R., Haydon A., McRee A.L., Ford C.A., Halpern C.T. Growing up with a chronic illness: social success, educational/vocational distress. J. Adolesc. Health. 2011; 49 (2): 206–212. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.12.001>.
3. Филипова А.Г., Высоцкая А.В. Здоровье и образование детей в российских регионах: от кластеризации к имитационному моделированию. Региональные проблемы. 2018; 21 (4): 107–116. Filipova A.G., Vysotskaya A.V. Children's Health and Education in Russian Regions: from Clustering to Simulation. Regional problems. 2018; 21 (4): 107–116.
4. Меерманова И.Б., Койгельдинова Ш.С., Ибраев С.А. Состояние здоровья студентов, обучающихся в высших учебных заведениях. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 2: 193–197. Meermanova I.B., Koigeldinova Sh.S., Ibraev S.A. The state of health of students enrolled in higher education. International Journal of Applied and Basic Research. 2017; 2: 193–197.
5. Чефранова Ж.Ю., Шаповалова С.А. Психологические особенности у лиц с идиопатической артериальной гипотензией в возрастном аспекте. Фундаментальные исследования. 2008; 10: 55–57. Chefranova Zh. Yu., Shapovalova S.L. Age-related psychological characteristics in persons with idiopathic arterial hypotension. Basic research. 2008; 10: 55–57.
6. Tonkin A. Low blood pressure and low energy: (how) are they related? J Hypertens. 2004; 22: 671–673. <https://doi.org/10.1097/00004872-200404000-00002>.
7. Баев В.М., Кудрявцева Е.Н. Адаптация к физической нагрузке и состояние вегетативной нервной системы у молодых женщин с низким артериальным давлением. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59 (4): 97–100. PMID: 27116886. Baev V.M., Kudryavtseva E.N. Adaptation to physical load and the state of the autonomic nervous system in young women with low blood pressure. Pathological physiology and experimental therapy. 2015; 59 (4): 97–100. PMID: 27116886.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013; 34: 2159–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>.
9. Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Самсонова О.А., Кудрявцева Е.Н. Идиопатическая артериальная гипотензия у молодых женщин. Современные проблемы диагностики, клиники и лечения. Mauritius. Palmarium Academic Publishing. 2018. 120 с. ISBN 978-620-2-38119-2. Baev V.M., Agafonova T. Yu., Samsonova O.A., Kudryavtseva E.N. Idiopathic arterial hypotension in young women. Modern problems of diagnosis, clinic and treatment. Mauritius. Palmarium Academic Publishing. 2018. 120 p. ISBN 978-620-2-38119-2.
10. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности. СПб.: Издательский дом «Литер», 2010; 507 с. Eliseev O.P. Workshop on personality psychology. SPb.: Publishing house, Peter, 2010; 507 p.
11. WHO Arterial hypertension. Technical Report Series. 1978. No. 628. World Health Organization, Geneva.
12. Duschek S., Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. Clinical Autonomic Research. 2006; 17 (2): 69–76. <https://doi.org/10.1007/s10286-006-0379-7>.
13. Wessely S., Nickson J., Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. Brit Med J. 1990; 301: 362–365. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6748.362>.
14. Forte G., De Pascalis V., Favieri F., Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2020; 9: 34. <https://doi.org/10.3390/jcm9010034>.
15. Duschek S., Meinhardt J., Schandry R. Reduced cortical activity due to chronic low blood pressure: an EEG study. Biol Psychol. 2006; 72: 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.06.011>.

Статья поступила / Received 04.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 14.05.2021

Принята к публикации / Accepted 17.05.2021

Сведения об авторах

Баев Валерий Михайлович, д.м.н., проф., проф. кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи. E-mail: vmbaev@hotmail.com.

Игумнова Оксана Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии. E-mail: samsonchik88@mail.ru.

Агафонова Татьяна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1. E-mail: agaf74@mail.ru.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Автор для переписки: Баев Валерий Михайлович. E-mail: vmbaev@hotmail.com

About authors

Baev Valery M., DM Sci, professor, professor of Dept of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine. E-mail: vmbaev@hotmail.com

Igumnova Oksana A., PhD Med, assistant of Dept of Faculty Therapy. E-mail: samsonchik88@mail.ru

Agafonova Tatyana Yu., PhD Med, associate professor of Dept of Propedeutics of Internal Diseases No. 1. E-mail: agaf74@mail.ru

Perm State Medical University n.a. E.A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author: Baev Valery M. E-mail: vmbaev@hotmail.com

Для цитирования: Баев В.М., Игумнова О.А., Агафонова Т.Ю. Психоэмоциональная дезадаптация и проблемы здоровья, как факторы риска снижения обучаемости у студентов-женщин с идиопатической артериальной гипотензией. Медицинский алфавит. 2021; (17): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-51-54>

For citation: Baev V.M., Igumnova O.A., Agafonova T. Yu. Psychoemotional de-adaptation and health problems as risk factors of decreasing learning at female students with idiopathic arterial hypotension. Medical alphabet. 2021; (17): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-51-54>



Ретроспективный анализ ультразвуковых и доплерографических показателей гемодинамики печени в прогнозе летального исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой

О. А. Алексеечкина, Л. Т. Хамидова, А. К. Шабанов, Г. П. Титова, В. Я. Киселевская-Бабинина

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. По оценке гемодинамики печени определить критерии вероятности летального исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и установить решающий временной диапазон, при котором эти показатели имеют прогностический характер.

Материал и методы. Проведен анализ ультразвуковых (УЗ) показателей у 57 пациентов с тяжелой сочетанной травмой с целью выявления у них критериев вероятности летального исхода и определения временного диапазона, при котором эти показатели имеют прогностический характер. Все пациенты распределены на две группы: первая группа – 40 выживших пациентов; вторая – 17 умерших. Для сравнения взяты по три значения для каждого УЗ-показателя в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки с момента поступления в стационар. Сравнение первой и второй групп пациентов по этим показателям выявило признаки, характеризующие нарушение гемодинамики печени. Для изучения взаимосвязей использовали критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ и метод пошаговой логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляция считалась сильной при коэффициенте $R > 0,5$. Наилучшая достоверная модель регрессии выбиралась по наибольшему значению критерия Акаике.

Результаты. В первые трое суток после травмы у пациентов первой и второй групп наиболее значимыми оказались такие УЗ-признаки, как уменьшение диаметра собственной печеночной артерии (СПА), снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) по СПА до 27–38 см/с, уменьшение объемного кровотока по СПА, повышение индекса резистентности (ИР) по СПА более 0,7, свидетельствуют в комплексе о дисфункции печени у пациентов в состоянии травматического шока. С 5-х суток во второй группе пациентов повышаются ЛСК по СПА (100–135 см/с), увеличение 0,70–0,84, уменьшение объемного кровотока менее 270 мл/мин свидетельствуют о нарушениях гемодинамики печени при формировании органной дисфункции. На 5–7-е сутки вследствие отека паренхимы печени на фоне увеличения размеров печени и селезенки и формирования портальной гипертензии происходит артериализация кровообращения, что характеризуется значительным увеличением ЛСК по СПА, уменьшением ЛСК и объемного кровотока по воротной вене. Третьи–пятые сутки после травмы можно считать переломным моментом – корреляция большей части показателей с фактом летального исхода и достоверные различия критерия у 9 из 11 показателей свидетельствуют о значительных отличиях всех показателей у пациентов первой и второй групп. В те же сроки не только доплерографические показатели печеночного кровотока, но и линейные показатели размеров печени, селезенки, признаки портальной гипертензии характеризуют тяжесть состояния пациентов.

Выводы. 1). Проведение УЗИ печени с применением доплерографии позволяет в первые 3 суток с момента травмы сделать вывод о наличии дисфункции печени на фоне травматического шока. 2). Статистический анализ доплерографических показателей гемодинамики печени позволяет выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом, тяжелой дисфункцией печени в первые 3–5 суток с момента травмы, а также при развивающейся полиорганной недостаточности. 3). Полученные результаты УЗИ, свидетельствующие о дисфункции печени в раннем посттравматическом периоде, подтверждаются данными аутопсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковая диагностика, сочетанная травма, дисфункция печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Retrospective analysis of ultrasound and dopplerographic parameters of liver hemodynamics in prognosis of mortality in patients with severe concomitant injury

O. A. Alekseechkina, L. T. Khamidova, A. K. Shabanov, G. P. Titov, V. Ya. Kiselevskaya-Babinina

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose. According to the assessment of liver hemodynamics, to determine the criteria for the probability of death in patients with severe concomitant injury and to establish the decisive time range in which these indicators are prognostic.

Material and methods. The analysis of ultrasound (US) indicators in 57 patients with severe concomitant trauma was carried out in order to identify criteria for the probability of death and determine the time range in which these indicators have a prognostic character. All patients were divided into two groups: the first group of 40 surviving patients; the second of 17 dead. For comparison, three values were taken for each ultrasound indicator on the 1st, 3rd, 5th, 7th days from the moment of admission to the hospital. Comparison of the first and second groups of patients by these parameters revealed signs characterizing the violation of liver hemodynamics. The Mann-Whitney test, correlation analysis and stepwise logistic regression were used to study the relationships. Differences were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$. Correlation was considered strong when $R > 0.5$. The best reliable regression model was chosen according to the highest value of the Akaike criterion.

Results. In the first three days after trauma in patients of the first and second groups, the most significant were such ultrasound signs as a decrease in the diameter of the own hepatic artery (OHA), a decrease in the linear blood flow velocity (LBFV) along the SPA to 27–38 cm/s, and a decrease in volumetric blood flow in OHA, an increase in the index of resistance (IR) in OHA of more than 0.7, in combination, indicate liver dysfunction in patients in a state of traumatic shock. From the 5th day in the second group of patients, an increase in LBFV in the OHA (100–135 cm/s), an increase of 0.70–0.84, a decrease in volumetric blood flow less than 270 ml/min indicate violations of liver hemodynamics during the formation of organ dysfunction. On the 5–7th day, due to edema of the liver parenchyma against the background of an increase in the size of the liver and spleen and the formation of portal hypertension, arterIALIZATION of blood circulation occurs, which is characterized by a significant increase in LBFV in the OHA, a decrease in LBFV and volumetric blood flow in the portal vein. The third-fifth day after the injury can be considered a turning

point – the correlation of most of the indicators with the fact of death and significant differences in the criterion in 9 out of 11 indicators indicate significant differences in all indicators in patients of the first and second groups. At the same time, not only dopplerographic indicators of hepatic blood flow, but also linear indicators of the size of the liver, spleen, signs of portal hypertension characterize the severity of the patient's condition. **Findings.** 1). Carrying out an ultrasound of the liver with the use of Doppler ultrasound allows in the first 3 days from the moment of injury to conclude that there is liver dysfunction against the background of traumatic shock. 2). Statistical analysis of Doppler parameters of liver hemodynamics makes it possible to identify patients with a poor prognosis, severe liver dysfunction in the first 3–5 days from the moment of injury, as well as with developing multiple organ failure. 3). The obtained ultrasound results, indicating liver dysfunction in the early post-traumatic period, are confirmed by autopsy data.

KEY WORDS: ultrasound diagnostics, concomitant injury, liver dysfunction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Известно, что одним из основных органов-мишеней при травматическом и геморрагическом шоке является печень. По данным С. А. Селезнева [1], в торпидной фазе шока объем протекающей через печень крови уменьшается на 40%, а доля крови, поступающей через общую печеночную артерию (ОПА), увеличивается на 20–60%. При шоке кровоснабжение печени преимущественно артериальное. В результате нарушения перфузии печени стимулируется анаэробный обмен с образованием лактата, что способствует развитию метаболического ацидоза [2, 3].

Длительность периода нарушений центральной гемодинамики, гиповолемия, коагулопатия, гипоперфузия тканей в период шока, а также степень выраженности гипоксии после выведения из шока – все это рассматривается как реперфузионный синдром с нарушениями микроциркуляции тканей [4–6]. Клинически дисфункция печени проявляется печеночной недостаточностью. Профилактика и раннее выявление дисфункции печени являются одними из важнейших направлений в поиске путей снижения летальности у пациентов с тяжелой сочетанной травмой [5, 7–11].

Цель исследования: по оценке гемодинамики печени определить критерии вероятности летального исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и установить решающий временной диапазон, при котором эти показатели имеют прогностический характер.

Материал и методы

Проведен анализ ультразвуковых данных у 57 больных с тяжелой сочетанной травмой в возрасте от 18 до 65 лет. Была произведена оценка степени тяжести по ISS (Injury Severity Score) [10, 11], результаты: 28 пациентов – 17–29 баллов, 19 пациентов – 30–39 баллов, 10 пациентов – 40–49 баллов.

Из анализа были исключены больные с травмой печени, лица старше 65 лет, больные вирусным гепатитом, циррозом печени, сердечной недостаточностью.

Таблица 1
Распределение больных по группам и полученным травмам

Преобладающая травма	I группа	II группа
Преобладающая травма груди с повреждением легкого, повреждение опорно-двигательной системы (нижние конечности)	12	7
Перелом костей таза, ЗЧМТ, закрытая травма груди	15	5
Преобладающая спинальная травма, ЗЧМТ	5	2
Преобладающая ЗЧМТ, повреждение опорно-двигательной системы	8	3
Всего	40	17

Для сравнения вероятности летального исхода больные были разделены на две группы: в первую вошли 40 выживших пациентов, во вторую – 17 умерших. Распределение типов травмы по группам представлено в таблице 1.

Исследование органов брюшной полости проводили на ультразвуковых приборах среднего класса с конвексным 3,5 мГц и линейным 7,5 мГц датчиками. УЗИ с применением доплерографии выполняли на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки: измеряли краниокаудальный размер правой и левой долей печени, оценивали структуру паренхиматозных органов для исключения травмы органа. Нормальные значения ультразвуковых измерений представлены в работах ряда авторов [12, 13]. При измерении селезенки для сравнительной оценки использовали размеры по длине и толщине органа. Проводили измерение диаметра воротной вены, оценивали стенки, просвет, окружающие ткани, диаметр и просвет печеночных вен в динамике [12]. В режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) оценивали порталный кровоток, измеряли линейную скорость кровотока (ЛСК) и объемный кровоток по воротной вене. Исследовали артериальный кровоток по собственной печеночной артерии (СПА) с измерением линейной скорости кровотока, индекса резистентности (ИР) и объемного кровотока [13]. Для подтверждения дисфункции печени выполняли клинко-лабораторные исследования: биохимия крови с показателями трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина, общий клинический анализ крови. Морфологические исследования проведены у 17 умерших пациентов с тяжелой сочетанной травмой и полиорганной недостаточностью. Проводили гистологическое и гистохимическое изучение ткани печени после фиксации материала в 10%-ном формалине, заливки в парафин с окраской парафиновых срезов гематоксином и эозином и ПАС-реакции.

Статистическая обработка результатов

Для выявления основных показателей проводили статистический анализ данных. Количественные переменные описывали числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Сравнение показателей у выживших и умерших пациентов проводили с помощью U-теста по методу Манна–Уитни на данных при уровне значимости $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ параметров между собой и с фактом летального исхода. Для данных строилась модель логистической регрессии.

Для статистической оценки динамики дисфункции печени у умерших и выживших пациентов были взяты

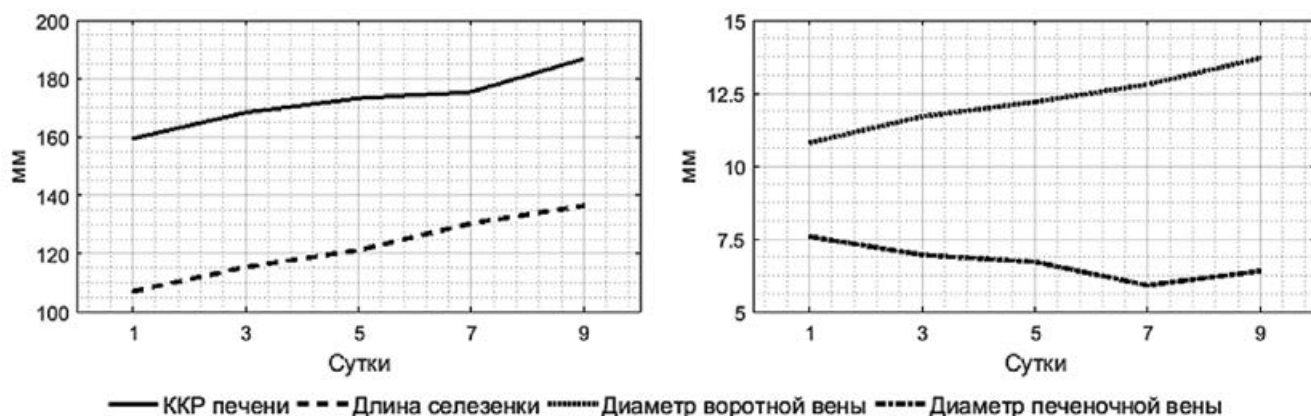


Рисунок 1. Динамика показателей размеров печени и селезенки у выживших больных.

следующие УЗ- и доплерографические показатели: крапноканальный размер правой доли печени (ККР), диаметр собственной печеночной артерии (СПА), максимальная, минимальная и средняя скорость линейного кровотока по собственной печеночной артерии, индекс резистентности и пульсационный индекс по СПА, объемный кровоток по СПА, диаметр печеночных вен, диаметр воротной вены, линейная скорость кровотока по воротной вене (ЛСК в см/с), объемный кровоток по воротной вене (ОК по ВВ в мл/мин), длина селезенки.

Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Спирмана для дискретных данных и коэффициента Пирсона для непрерывных данных, в обоих случаях уровень значимости был выбран $p < 0,05$, а корреляция считалась сильной при коэффициенте $R > 0,5$. Параметры логистической регрессии определяли при помощи двустороннего пошагового метода и минимизации критерия Акаике. Для описания временных изменений организма было построено три модели регрессии: для параметров на 1-е сутки, для параметров на 1–3-и сутки и для параметров на 1–3–5-е сутки. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 для Windows (StatSoft, США).

Результаты

Характеристика линейных и доплерографических УЗ-показателей в первой группе ($n = 40$)

У пациентов первой группы (40 пациентов) в течение первых суток с момента травмы ККР правой доли печени был в пределах 145–170 мм (норма: 120–150 мм). У 30

пациентов диаметр печеночных вен составил 8–9 мм (норма), у 6 пациентов – 6 мм. Длина селезенки у всех больных была в пределах нормы: от 98 до 115 мм. На 2–3-и сутки у всех пациентов отмечено увеличение размеров печени: увеличение ККР правой доли печени на 1–2 см. Диаметр печеночных вен у 4 (10%) пациентов был сужен от 3 до 6 мм, диаметр воротной вены у всех пациентов сохранялся в пределах 11–12 мм, отмечено увеличение размеров селезенки на 1–2 см по длине органа. На протяжении 5–7 суток у 9 (22,5%) пациентов прослеживалось дальнейшее увеличение размеров печени до 190–210 мм, селезенки – до 140 мм, расширение диаметра воротной вены – до 12–15 мм и сужение печеночных вен – до 3–5 мм. На рисунке 1 видно постепенное увеличение размеров печени и селезенки, умеренное расширение воротной вены и сужение печеночных вен на протяжении 7 суток с момента травмы.

У 13 (32,5%) пациентов первой группы в 1-е сутки зарегистрировано сужение диаметра СПА до 2,7–3,5 мм, у 6 из них отмечено снижение ЛСК по СПА до 27–38 см/с. На 3-и сутки аналогичные показатели выявлены только у 2 пациентов с признаками спазма СПА, у которых на 3-и сутки сохранялись признаки шока. На 3-и сутки у 17 (42,5%) пациентов отмечено сужение диаметра СПА. На 7-е сутки только у 11 (27,5%) пациентов оставался суженным просвет СПА. Определено количество пациентов с нарушением нормальных УЗ-показателей на протяжении 7 суток наблюдения (табл. 2). У 6 пациентов с сужением диаметра СПА наблюдали снижение ЛСК по СПА до 28–37 см/с. На 3-и сутки только у 2 пациентов сохранилась низкая скорость кровотока по СПА, у 3 пациентов в эти сутки ЛСК увеличилась

Таблица 2
Число пациентов с нарушением показателей гемодинамики печени в первой группе ($n = 40$) на 1–7-е сутки

Сутки	Количество пациентов, диаметр ВВ: 13–14 мм	Количество пациентов, ЛСК по ВВ: 11–14 см/с	Количество пациентов, диаметр СПА: 2,7–3,5 мм	Количество пациентов, ЛСК по СПА: 28–37 см/с	Количество пациентов, ЛСК по СПА: более 100–135 см/с	Процент пациентов, ИР СПА: 0,70–0,74	Процент пациентов, ОК по СПА: менее 270 мл/мин
1-е	3 (7,5%)	2 (5,0%)	13 (32,5%)	6 (5,0%)	–	7 (17,5%)	8 (20,0%)
3-е	7 (17,5%)	3 (7,5%)	17 (42,5%)	2 (5,0%)	10 (25,0%)	9 (22,5%)	4 (10,0%)
5-е	13 (32,5%)	2 (5,0%)	11 (27,0%)	–	19 (47,0%)	4 (10,0%)	2 (5,0%)
7-е	5 (12,5%)	3 (7,5%)	11 (27,0%)	–	10 (25,0%)	4 (9,5%)	2 (5,0%)

Примечание: ВВ – воротная вена; ЛСК – линейная скорость кровотока; СПА – собственная печеночная артерия; ИР – индекс резистентности; ОК – объемный кровоток.

Таблица 3

Средние линейные показатели состояния печени у пациентов с тяжелой сочетанной травмой на 1–7-е сутки

Показатели	Норма	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки		7-е сутки	
		I группа, n = 40	II группа, n = 17	I группа, n = 40	II группа, n = 17	I группа, n = 40	II группа, n = 17	I группа, n = 40	II группа, n = 17
ККР правой доли печени	12–14 см	155 ± 4	160	160 ± 5	187	190 ± 6	193	196	198 ± 3
Длина селезенки	8–10 см	105	113 ± 5	125 ± 6	138	127 ± 4	155	135 ± 5	162
Диаметр печеночных вен	8 мм	8	8	6	6	5	4	5	3,5
Диаметр воротной вены	10–13 мм	11	12	12,5	14	13	15	14	17
Диаметр СПА	4–5 мм	4,1	3,7	3,8	5,3	5,3	3,4	5,5	3,5

Примечание: ККР – краниокаудальный размер; СПА – собственная печеночная артерия.

Таблица 4

Число пациентов с нарушением показателей гемодинамики печени во второй группе (n = 17) на 1–7-е сутки

Сутки	Количество пациентов, диаметр ВВ: 13–17 мм	Количество пациентов, ЛСК по ВВ: 8–13 см/с	Количество пациентов, диаметр СПА: 2,7–3,5 мм	Количество пациентов, ЛСК по СПА: 28–38 см/с	Количество пациентов, ЛСК по СПА: более 100–135 см/с	Процент пациентов, ИР СПА: 0,7–0,8	Процент пациентов, ОК по СПА: менее 270 мл/мин
1-е	5 (29%)	3 (17,6%)	14 (82%)	8 (47,0%)	1 (6,0%)	9 (52,0%)	6 (35,0%)
3-и	7 (41%)	4 (23,5%)	13 (76%)	3 (17,6%)	10 (58,8%)	13 (76,0%)	4 (23,5%)
5-е	13 (76%)	5 (29,0%)	13 (76%)	3 (17,6%)	10 (58,8%)	12 (70,5%)	5 (29,0%)
7-е	15 (88%)	10 (59,0%)	14 (82%)	4 (23,3%)	16 (94,0%)	14 (82,0%)	6 (35,0%)

Примечание: ВВ – воротная вена; ЛСК – линейная скорость кровотока; СПА – собственная печеночная артерия; ИР – индекс резистентности; ОК – объемный кровоток.

до 100–135 см/с, на 5-е сутки – у 4 пациентов. У остальных 35 пациентов ЛСК была в пределах 78–98 см/с. Индекс резистентности (ИР) в среднем составил 0,68–0,70. С 1-х суток у 8 пациентов с травматическим шоком и сужением просвета СПА отмечено снижение объемного кровотока по СПА менее 270 мл/мин (табл. 2).

При исследовании портального кровотока в 1-е сутки у всех пациентов диаметр воротной вены был 10–12 мм с линейной скоростью кровотока 17–20 см/с и объемным кровотоком 600–800 мл/мин. В трех случаях диаметр воротной вены составил 13 мм, ЛСК у этих больных была снижена до 12–13 см/с (норма: 15–20 см/с), объемный кровоток по воротной вене (ВВ) составил 650–700 мл/мин. На 5–7-е сутки у этих пациентов ЛСК сохранялась в пределах 12–15 см/с. На фоне выявленных УЗ-признаков нарушений гемодинамики печени у пациентов первой группы с 3–5-х суток отмечено повышение уровня общего билирубина 44–89 мкмоль/л у 5 (11,3%) пациентов, на 3-е сутки – у 4 отмечено повышение АЛТ – 233 до 1148 ед., АСТ до 385–465 ед., на 5-е сутки АЛТ до 2880 ед., имелось повышение ЛДГ у 3 пациентов с 400 до 3026 ед.

Таким образом, сужение диаметра СПА до 2,7–3,5 мм, снижение ЛСК по СПА до 27–38 см/с и объемного кровотока менее 270 мл/мин, выявленные в первые 3 суток травматического периода, свидетельствуют о спазме собственной печеночной артерии у пациентов в состоянии шока.

Характеристика линейных и доплерографических УЗ-показателей во второй группе (n = 17)

При исследовании пациентов второй группы (умершие) на протяжении 7 суток с момента травмы наблюдали достоверное увеличение размеров печени и селезенки (табл. 3). На протяжении 7 суток травматического периода отмечено сужение просвета СПА у 14 (82%) пациентов до 2,8–3,8 мм, в первые 3 суток вследствие шока, на 5–7-е сутки – за счет

отека паренхимы печени (табл. 3). Также наблюдали постепенное расширение диаметра воротной вены максимально до 15–17 мм (табл. 2, 3). На 3–7-е сутки отметили постепенное расширение просвета воротной вены у 15 (88%) пациентов. Линейная скорость кровотока по воротной вене уменьшена до 8–12 мм в 4 случаях, что являлось прогностически неблагоприятным признаком. С 3-х суток отмечалось сужение просвета печеночных вен у 12 (41%) пациентов, а к 7-м суткам – у 16 (94%) (табл. 3). Индекс резистентности артериального кровотока по СПА повышался у пациентов второй группы – ИР – 0,7–0,8 на протяжении всего реанимационного периода (табл. 4).

С 3-х суток у 10 (58,8%) пациентов зарегистрирована высокая скорость кровотока (ЛСК) по СПА – выше 100 см/с, на 7 сутки – у 16 (94%) пациентов.

Таким образом, нарушения гемодинамики печени, по ультразвуковым данным, у пациентов второй группы (умершие): сужение просвета СПА в течение первых 3 суток наблюдалось за счет травматического шока, на 5–7-е сутки – вследствие отека паренхимы печени на фоне увеличения размеров печени и селезенки и формирования портальной гипертензии.

Морфологические и гистологические данные

Во второй группе умерших пациентов проводили гистологическое и гистохимическое исследования ткани печени. Во всех случаях на аутопсии отмечали увеличение массы органа до 1800–2300 г. Морфологически на высоте травматического и геморрагического шока на 1-е сутки отмечали стертость дольчатого и трабекулярного строения за счет набухания цитоплазмы гепатоцитов, снижения накопления гликогена и сужения междольковых соединительнотканых пространств с нарушением кровообращения в системе микроциркуляторного русла, которое проявлялось малокровием, спадением просвета синусоидов, спазмом вплоть до полного исчезновения

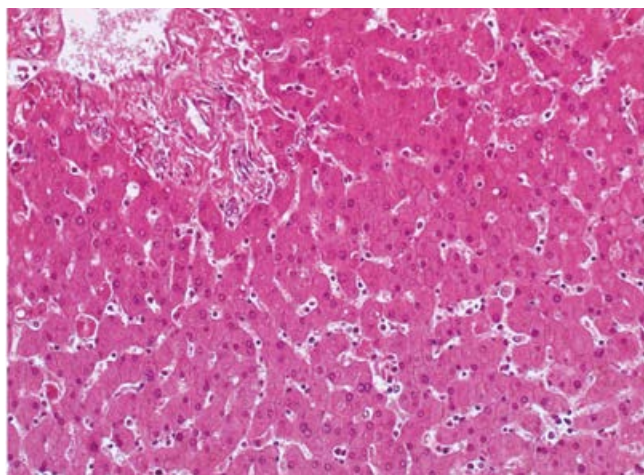


Рисунок 2. Микрофото ткани печени: отмечается мелко- и крупновacuлярная жировая дистрофия гепатоцитов, спазм просвета междольковых артерий и дилатация портальных вен. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

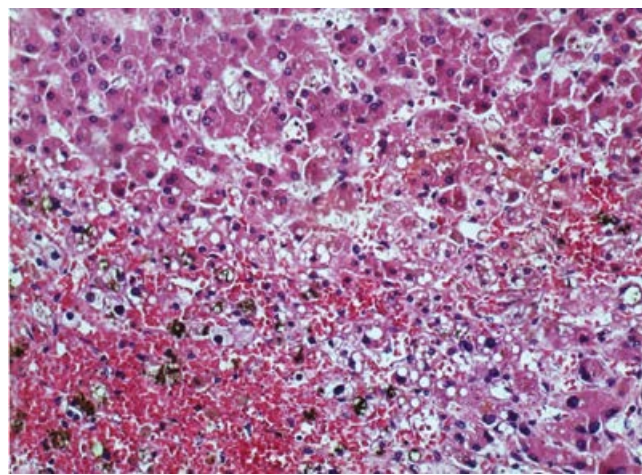


Рисунок 3. Микрофото ткани печени: тяжелые дистрофические и некротические изменения гепатоцитов с формирующимися и завершенными центроlobулярными некрозами и интерстициальным отеком. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

просвета междольковых артерий и дилатацией портальных вен с плазменным кровотоком (рис. 2).

Имелись распространенные незавершенные центроlobулярные некрозы гепатоцитов, лимфоидная воспалительная инфильтрация отдельных портальных трактов, что подтверждало ультразвуковые признаки органной дисфункции печени.

Острые нарушения кровообращения печени в 1-е сутки травматического шока с клеточными проявлениями гипоксии гепатоцитов приводили к тяжелым дистрофическим и некротическим изменениям на 3–7-е сутки, проявляющимся vacuольной, жировой дистрофией гепатоцитов с формирующимися и завершенными центроlobулярными некрозами и интерстициальным отеком (рис. 3).

Морфологические изменения в печени постшокового периода травматической болезни с тканевой гипоксией в 1-е сутки со сменой внутриклеточного аэробного энергетического обмена на анаэробный в поздние сроки (3–7-е сутки) способствовали развитию тяжелых тканевых повреждений, определивших функциональную недостаточность органа. Таким образом, полученные в 1–7-е сутки УЗ-данные, свидетельствующие о нарушении гемодинамики в постшоковом периоде, подтверждаются морфологическими и гистологическими данными. Сравнительная оценка линейных и доплерографических показателей в первой и второй группах пациентов представлена в таблицах 4 и 5.

При сравнении показателей артериального кровотока у пациентов первой и второй групп в 1-е сутки отмечено уменьшение диаметра СПА до 2,7–3,5 мм среди пациентов первой группы в 32,5%, среди пациентов второй – в 82% случаев. Максимальное число случаев

с суженным просветом СПА наблюдалось к 3-м суткам: в первой группе пациентов в 42,5% и во второй группе пациентов – в 76% случаев, что свидетельствует о наличии спазма собственной печеночной артерии на фоне шока. К 7-м суткам суженный диаметр СПА у пациентов первой группы сохраняется в 17,5% и во второй группе – на протяжении 7 суток и более в 82–94% случаев на фоне нарастающего отека паренхимы печени и формирования зон ишемии и некроза.

Увеличение ЛСК по СПА на протяжении 7 дней наблюдали среди пациентов первой группы в 10–12% случаев. Во второй группе уже к 3-м суткам отметили увеличение ЛСК по СПА 100–135 см/с в 58,8%, сохраняющееся на протяжении 7 суток и более, что говорит об артериализации кровообращения.

Снижение скорости кровотока по СПА в первой группе пациентов наблюдали на 1–3-и сутки у 2 пациентов. После выведения пациентов из шока скорость кровотока по СПА восстанавливалась до нормы. Аналогичные изменения показателей кровотока по СПА наблюдали во второй группе у 3 пациентов в течение первых 7 суток наблюдения. Эти пациенты требуют к себе особенного внимания, так как представленные выше изменения кровотока свидетельствуют о формировании органной дисфункции печени.

При исследовании портального кровотока в первые сутки у всех пациентов ($n = 57$) диаметр воротной вены был в пределах нормы: 10–12 мм с ЛСК 14–20 см/с. Расширение диаметра воротной вены до 17 мм наблюдали у 15 (88%) пациентов второй группы, снижение ЛСК по воротной вене до 8–12 см/с – в 58,8% на протяжении 7 суток наблюдения, что является прогностически неблагоприятным признаком.

Таблица 5
Средние доплерографические показатели гемодинамики печени на 1–7-е сутки

Показатель	Норма	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки		7-е сутки	
		I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
ЛСК по воротной вене	15–20 см/с	16,8	14	17	10,5	18	11	19	11,5
ЛСК по СПА	40–46 см/с	47	38	52	39	78	88	75	117
ИР по СПА	0,68	0,67	0,73	0,68	0,70	0,69	0,78	0,66	0,83
ОК по СПА	270 мл/мин	350	300	390	320	420	350	440	320

Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока; ИР – индекс резистентности по собственной печеночной артерии; ОК – объемный кровоток.

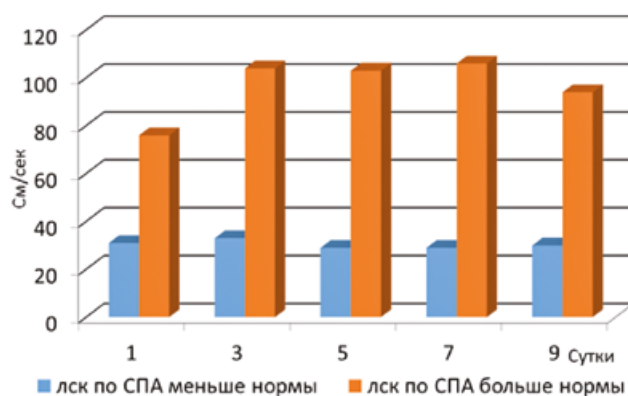
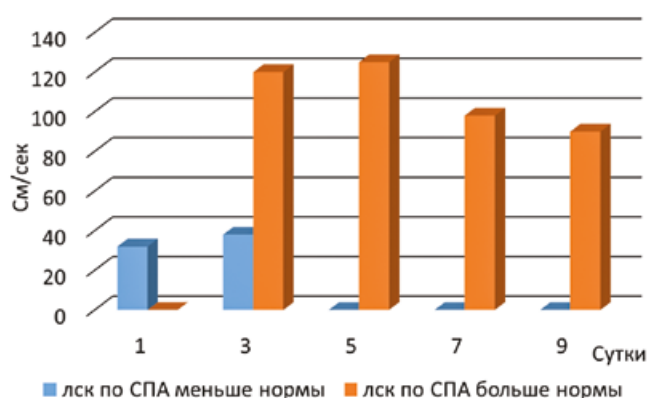


Рисунок 4. Сравнительная оценка линейной скорости артериального внутрипеченочного кровотока (см/с), по данным динамического наблюдения (сутки); а) I группа пациентов; б) II группа пациентов.

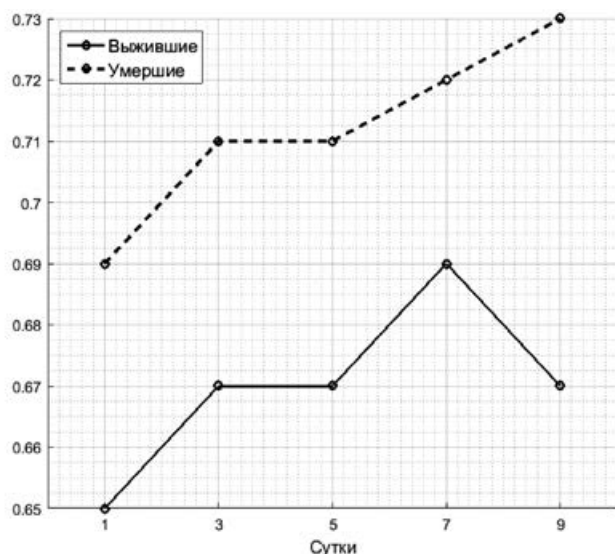


Рисунок 5. Динамика повышения индекса резистентности по собственной печеночной артерии у пациентов первой и второй групп на протяжении первых 9 суток травматического периода.

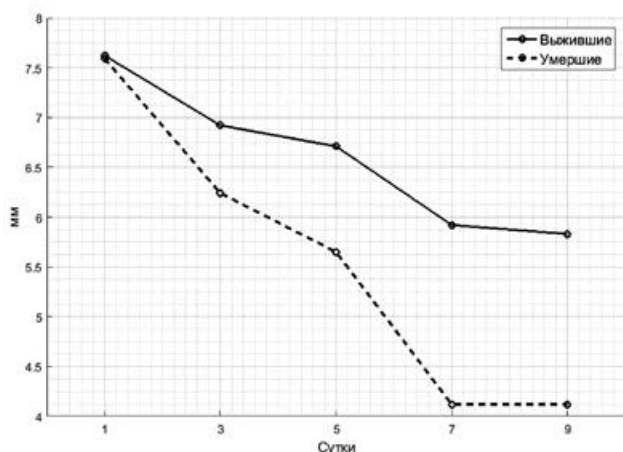


Рисунок 6. Динамика сужения печеночных вен у пациентов первой (выжившие) и второй (умершие) групп в течение 7 суток.

На рисунке 4 представлены диаграммы показателей кровотока по СПА в первой и второй группах пациентов в сравнении.

На диаграммах видно, что в первой группе пациентов низкие скорости кровотока по собственной печеночной артерии определяются только в 1–3 и сутки. На 3-и сутки у большей части пациентов ЛСК в 2–4 раза увеличивается

и в последующем остается увеличенной. С 5-х суток понижения скорости кровотока по СПА среди пациентов первой группы не наблюдалось. Во второй группе на всем протяжении реанимационного периода имеются пациенты со сниженной ЛСК по СПА, что свидетельствует о нарушении внутрипеченочной гемодинамики у этих пациентов с 1-го дня после травмы и на протяжении всего травматического периода, что явилось прогностически неблагоприятным показателем в плане летального исхода.

Динамика повышения индекса резистентности по СПА у пациентов обеих групп представлена на графике (рис. 5): видно, что индекс резистентности артериального кровотока по СПА в первой группе пациентов приходит к норме, тогда как во второй ИР продолжает увеличиваться.

Динамика диаметра печеночных вен представлена на рисунке 6. Видно, что у всех пациентов печеночные вены при поступлении были в пределах нормы – 8–9 мм. На протяжении следующих 7 суток отмечено постепенное их сужение за счет нарастающего отека паренхимы печени, а в более поздние сроки – при наличии зон ишемии паренхимы печени. Во второй группе пациентов с 5-х суток реанимационного периода отмечали резкое сужение печеночных вен – до 3 мм по сравнению с показателями пациентов первой группы.

У пациентов второй группы индекс резистентности по СПА вырос к 7-м суткам до 0,72–0,80, что свидетельствует об увеличении периферического сопротивления на сосудистую стенку вследствие нарастающего отека печени. На графике видно, что УЗ-показатели диаметра печеночных вен в группе умерших пациентов сохраняются на том же уровне.

Таким образом, при сравнении УЗ-показателей в двух группах в первые 3 суток после травмы у пациентов первой и второй групп наиболее значимыми оказались такие УЗ признаки, как уменьшение диаметра собственной печеночной артерии, снижение линейной скорости кровотока по СПА до 27–38 см/с, уменьшение объемного кровотока (ОК) по СПА, повышение индекса резистентности (ИР) по СПА более 0,7. Описанная динамика характеристик печеночного кровотока в комплексе свидетельствуют о дисфункции печени у пациентов в состоянии травматического шока. С 5-х суток во второй группе пациентов вследствие отека паренхимы печени на фоне увеличения размеров печени и селезенки, формирования портальной

Таблица 6
Динамика средних значений ультразвуковых показателей
у пациентов первой и второй групп на протяжении первых 5 суток

	Параметр	1-е сутки		3-е сутки		5-е сутки	
		I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
1	Линейная скорость кровотока по СПА, см/с	23,4*	19*	20,8*	18,1*	22,03*	15,4*
2	Пулсационный индекс, ед. изм.	1,19*	1,4*	1,15*	1,54*	1,02*	1,43*
3	Индекс резистентности, ед. изм.	0,65*	0,7*	0,67*	0,72*	0,67*	0,72*
4	Объемный кровоток по СПА, мл/мин	352,4*	283,9*	430	375	456,7*	349,9*
5	Диаметр СПА, мм	4,64*	3,93*	4,59*	4,04*	4,73*	3,99*
6	Размеры селезенки, мм	107,2	107,06	115,2*	126,8*	120,9*	135,5*
7	Печеночные вены, мм	7,57	7,56	6,92	6,38	6,7*	5,81*
8	Линейная скорость кровотока по воротной вене, см/с	18,08	16,42	17,68	15,94	20,15*	16,94*
9	Диаметр воротной вены, мм	10,84	10,88	11,76*	12,63*	12,22*	13,25*
10	Средняя скорость кровотока по воротной вен, см/с	30,46*	23,06*	39,35	44,94	46,68	45,06
11	Объемный кровоток по воротной вене, мл/мин	505,2*	353,8*	499	449,2	515,4	483,3

Примечание: * – параметры, у которых разница средних значений достоверна.

гипертензии происходит артериализация кровообращения, что характеризуется значительным увеличением ЛСК по СПА (100–135 см/с), повышение ИР (0,7–0,84), уменьшением ЛСК и объемного кровотока по воротной вене, свидетельствует о нарушениях гемодинамики печени при формировании органной дисфункции.

Обсуждение

Критерий Манна–Уитни применялся для выявления достоверной разницы в средних значениях характеристик у выживших и умерших пациентов. Результаты представлены в таблице 6.

Первые шесть показателей с 1-х по 5-е сутки в сравнении пациентов первой и второй групп достоверно различаются, диаметр воротной вены (ВВ) – имеются различия на 3–5-й день, диаметр печеночных вен – различия с 5-х суток.

По показателям средней скорости кровотока и объемного кровотока критерий Манна–Уитни не показал достоверности различий между ними в сравнении между группами, что могло быть связано с неточностью измерения. Проведен корреляционный анализ между фактом летального исхода и численными значениями ультразвуковых характеристик печени и других органов. Изначально сильную положительную корреляционную связь с летальным исходом показало наличие спазма СПА у пациентов. Коэффициент корреляции составил 0,87. За 1-е сутки сильная отрицательная корреляционная связь с возможностью летального исхода была выявлена только для показателей объемного кровотока по СПА (–0,56) – обратная зависимость между показателем и фактом летального исхода. На 3-и сутки отмечена положительная корреляционная зависимость только между показателем пульсационного индекса и фактом летального исхода (0,5). Однако на 5-е сутки характеристик, имеющих высокую корреляционную связь с фактом летального исхода, стало больше, их оказалось четыре: пульсационный индекс (0,58), диаметр СПА (–0,50), индекс резистентности СПА (0,5), объемный кровоток по СПА (–0,48). Были построены логистические регрессии для набора данных в 1-е сутки, 1–3-и сутки и 1–5-е сутки (три уравнения регрессии вида $y = \sum a_i x_i$).

Поскольку ультразвуковые исследования проводили пациентам несколько раз во время их пребывания в стационаре, для каждого показателя анализировали по три значения – измерение в 1-е сутки пребывания больного в стационаре, на 3-и и 5-е сутки. Сравнение их у пациентов первой и второй групп в динамике выявило те характеристики, которые указывают на тяжесть состояния пациента. Именно на них следует обратить внимание в первую очередь. Соответственно на 5-й день заболевания отклонения этих показателей от нормы сигнализируют о тяжести состояния пациентов. На 5-е сутки пребывания в стационаре число различных показателей увеличивается до 9 из 11.

Заключение

Метод логистической регрессии позволяет не только получить взаимосвязь ультразвуковых и доплерографических показателей, характеризующих артериальный и венозный кровоток в печени с вероятностью летального исхода, но и определить, как эти значения отражают вероятность того или иного исхода в совокупности. Для этого строится уравнение логистической регрессии от некоторого числа показателей, которые оказывают наибольшее влияние на тяжесть состояния. Использован метод обратной пошаговой регрессии для определения как самих показателей, так и их коэффициентов. Построены три уравнения регрессии: для показателей, измеренных на 1-е сутки; для показателей, измеренных на 1-е и 3-и сутки; для всех показателей за все время стационара.

Объемный кровоток по собственной печеночной артерии, определяемый в 1-е сутки наблюдения, включен во все три уравнения. Этот показатель имеет достоверную разницу и хорошо коррелирует с фактом летального исхода, то есть является важным показателем тяжести состояния и вероятности благоприятного исхода.

Индекс резистентности по собственной печеночной артерии также может быть включен во все уравнения сообразно со временем его измерения – чем дальше измерение, тем более достоверны отличия. Можно утверждать,

что чем больше его величина со временем, тем больше риск для пациента. На 5-й день повышение индекса резистентности говорит о серьезной дисфункции печени.

Период между 3-ми и 5-ми сутками после травмы можно считать переломным моментом: корреляция большей части показателей с фактом летального исхода и достоверные различия критерия у 9 из 11 показателей свидетельствуют о значительных отличиях всех показателей у пациентов первой и второй групп. В те же сроки не только доплерографические показатели печеночного кровотока, но и линейные показатели размеров печени, селезенки, признаки портальной гипертензии характеризуют тяжесть состояния пациентов.

Таким образом, выявление у пациентов с сочетанной травмой шока в течение первых 3 суток с момента травмы таких признаков, как сужение просвета СПА, снижение ЛСК по СПА до 20–38 см/с, уменьшение объемного кровотока по СПА, повышение индекса резистентности по СПА до 0,7, свидетельствует о нарушении гемодинамики в печени в состоянии травматического шока.

В течение следующего периода (3–7-х суток) наблюдается увеличение размеров печени и селезенки, формирование портальной гипертензии. На этом фоне регистрируется повышение линейной скорости кровотока по собственной печеночной артерии с увеличением индекса резистентности более 0,75, снижение линейной скорости и уменьшение объемного кровотока по воротной вене. Все это свидетельствует о дисфункции печени в поздние сроки травматической болезни при формировании полиорганной недостаточности.

Выводы

1. Проведение УЗИ печени с применением доплерографии позволяет в первые 3 суток с момента травмы сделать вывод о наличии дисфункции печени на фоне травматического шока.
2. Статистический анализ доплерографических показателей гемодинамики печени в первые 3–5 суток с момента травмы позволяет выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом, тяжелой дисфункцией печени, а также развивающейся полиорганной недостаточностью.
3. Результаты УЗИ, свидетельствующие о дисфункции печени в раннем посттравматическом периоде, подтверждаются данными аутопсии.

Сведения об авторах

Алексеечкина Ольга Анатольевна, к.м.н., с.н.с. научного отделения лучевой диагностики ORCID: 0000-0002-1265-8032

Хамидова Лайла Тимурбековна, к.м.н., зав. научным отделением лучевой диагностики ORCID: 0000-0002-9669-9164

Шабанов Аслан Курбанович, д.м.н., с.н.с. отделения общей реанимации ORCID: 0000-0002-3417-2682

Титова Галина Павловна, д.м.н., зав. лабораторией электронной микроскопии. Scopus ID: 7005479779

Киселевская-Бабинина Виктория Ярославовна, м. н. с. лаборатории АСУ. ORCID: 0000-0002-90542162

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: E-mail: oalekseechkina@mail.ru

Для цитирования: Алексеечкина О.А., Хамидова Л.Т., Шабанов А.К., Титова Г.П., Киселевская-Бабинина В.Я. Ретроспективный анализ ультразвуковых и доплерографических показателей гемодинамики печени в прогнозе летального исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Медицинский алфавит. 2021; (17): 55–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-55-62>

Список литературы / References

1. Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапота Ю.Б., Курьин А.А. Травматическая болезнь и ее осложнения. Санкт-Петербург: СПб.: Политехника, 2004; 414. Seleznev S. A., Bagненко S. F., Shapota Yu. B., Kurygin A. A. Traumatic illness and its complications. St. Petersburg: St. Petersburg: Politekhnik, 2004; 414.
2. Зильбер П.А. Этюды критической медицины. М.: МЕД пресс-информ, 2006: 568. Zilber P. A. Sketches of Critical Medicine. M.: MED press-inform, 2006: 568.
3. Гайдук С.В., Сосюкин А.Е., Бояринцев В.В., Гаврилин С.В., Немченко Н.С., Агафонов П.В. Травматическая болезнь и синдром полиорганной дисфункции – актуальные проблемы медицины критических состояний. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008; 1 (21): 66–70. Gaiduk S. V., Sosyukin A. E., Boyarintsev V. V., Gavrilin S. V., Nemchenko N. S., Agafonov P. V. Traumatic illness and multiple organ dysfunction syndrome are topical problems in critical care medicine. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2008; 1 (21): 66–70.
4. Гайдук С.В. Клинико-патфизиологическое обоснование ранней диагностики синдрома полиорганной недостаточности и висцеральных осложнений у пострадавших с полиравмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург; 2009; 47. Gaiduk S. V. Clinical and pathophysiological substantiation of early diagnosis of multiple organ failure syndrome and visceral complications in patients with polytrauma: author. dis. ... Dr. med. sciences. St. Petersburg; 2009; 47.
5. Золотокрылина Е.С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде. Анестезиология и реаниматология. 1996; (1): 9–13. Zolotokrylina E. S. Questions of pathogenesis and treatment of multiple organ failure in patients with severe concomitant trauma, massive blood loss in the early postresuscitation period. Anesthesiology and Reanimatology. 1996; (1): 9–13.
6. Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., Шаповалюк В.В. Сепсис и полиорганная недостаточность. Кривой Рог: Минерал, 2005; 466. Saenko V. F., V. I. Desyaterik, T. A. Pertseva, V. V. Shapovalyuk Sepsis and multiple organ failure. Kryvyi Rih: Mineral, 2005; 466.
7. Brealey D., Singer M. Multiorgan dysfunction in the critically ill: epidemiology, pathophysiology and management. J. Royal Coll. Physicians London. 2000; 34 (5): 424–427.
8. Baker S. P., O'Neill B., Haddon W. Jr., Long W. B. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J. Trauma. 1974; 14 (3): 187–196.
9. Сачков Н.В., Федоровский Н.М. Этиология и патогенез полиорганной дисфункции. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2007; (2): 20–33. Sachkov N. V., Fedorovsky N. M. Etiology and pathogenesis of multiple organ dysfunction. News of anesthesiology and resuscitation. 2007; (2): 20–33.
10. Александрова О.С., Гаин Ю.М., Богдан В.Г., Николайчик П.Р., Гаин М.Ю. Факторный анализ проявлений полиорганной недостаточности и их роли в наступлении неблагоприятного исхода у пострадавших с сочетанной травмой живота. Медицинский журнал. 2009; (2): 19–23. Aleksandrova O. S., Gain Yu. M., Bogdan V. G., Nikolaychik P. R., Gain M. Yu. Factorial analysis of the manifestations of multiple organ failure and their role in the occurrence of an unfavorable outcome in victims with concomitant abdominal trauma. Medical journal. 2009; (2): 19–23.
11. Федичева Е.В., Гаскина Л.Б., Горбачева С.М. Прогностическая значимость шкал в исходе полиорганной недостаточности. Бюллетень ВШН СО РАМН. 2008; (3): 169–170. Fedicheva E. V., Gaskina L. B., Gorbacheva S. M. The predictive value of the scales in the outcome of multiple organ failure. Bulletin VSHN SB RAMS. 2008; (3): 169–170.
12. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. 2-е изд. Москва: ВИДАР, М; 2011. Mitkov V. V. A practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. 2nd ed. Moscow: VIDAR, M; 2011.
13. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. Москва: Медицина; 2002. Shchetinin V. V., Beresten N. F. Cardiac-compatible Doppler Moscow: Medicine; 2002.

Статья поступила / Received 27.01.2021

Получена после рецензирования / Revised 12.05.2021

Принята к публикации / Accepted 14.05.2021

About authors

Alekseechkina Olga A., PhD Med, senior researcher departments of ultrasound and functional research methods. ORCID: 0000-0002-1265-8032

Khamidova Laila T., PhD Med, Head of Scientific Dept of Ultrasound and Functional Research Methods. ORCID: 0000-0002-9669-9164

Shabanov Aslan K., DM Sci, senior researcher of General Resuscitation Dept. ORCID: 0000-0002-3417-2682

Titova Galina P., DM Sci, Head of Laboratory of Electronic Microscopy. Scopus ID: 7005479779

Kiselevskaya-Babinina Victoria Ya., junior researcher of Automated Control System Laboratory. ORCID: 0000-0002-90542162

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: E-mail: oalekseechkina@mail.ru

For citation: Alekseechkina O. A., Khamidova L. T., Shabanov A. K., Titov G. P., Kiselevskaya-Babinina V. Ya. Retrospective analysis of ultrasound and dopplerographic parameters of liver hemodynamics in the prognosis of mortality in patients with severe concomitant injury. Medical alphabet. 2021; (17): 55–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-55-62>



Омега-3 жирные кислоты как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов с COVID-19 и другими вирусными заболеваниями (обзор литературы)

А. В. Дмитриев², И. А. Мачулина³, А. Е. Шестопалов^{1,4}

¹Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма, Москва

²Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы»

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

У пациентов с вирусными заболеваниями, включая COVID-19, недостаточность питания приводит к снижению эффективности специфического лечения, выживаемости и увеличению расходов на лечение. В соответствии с международными рекомендациями своевременная коррекция нутритивного статуса с помощью дополнения энтерального и парентерального питания включением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот рыбьего жира (омега-3 ПНЖК – EPA и DHA) улучшает клинические результаты специфического противовирусного лечения. Выполнен аналитический обзор результатов исследований клинического применения омега-3 ПНЖК с целью профилактики и лечения COVID-19 и других вирусных инфекций. Включение омега-3 ПНЖК в состав клинического (энтерального и парентерального) питания способствует снижению выраженности симптомов заболевания, продолжительности пребывания в клинике и ускорению восстановления пациентов, зараженных вирусом SARS-CoV-2 и другими вирусами, а в сочетании с адекватным обеспечением макроэлементами позволяет устранить нутритивную недостаточность и улучшить клинические результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), нарушение функции ЖКТ, недостаточность питания, пациенты с вирусными заболеваниями, COVID-19, коррекция нутритивного статуса, омега-3 жирные кислоты, рыбий жир.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omega-3 fatty acids as component of nutritional and metabolic treatment of patients with COVID-19 and other viral diseases (literature review)

A. V. Dmitriev², I. A. Machulina³, A. E. Shestopalov^{1,4}

¹National Association for Clinical Nutrition and Metabolism, Moscow, Russia

²North-West Association for Parenteral and Enteral Nutrition, St. Petersburg, Russia

³City Clinical Hospital No. 70 n.a. E.O. Mukhina, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Nutritional deficit in patients with viral diseases, including COVID-19, can reduce the efficacy of specific treatment, decrease the survival rate, and increase medical expenses. According to international guidelines, timely correction of nutritional status with supplemental enteral and parenteral nutrition containing omega-3 polyunsaturated fatty acid from fish oil (omega-3 PUFAs: EPA and DHA) is able to improve clinical outcomes of specific antiviral treatment. The authors conducted an analytical review to assess the results from the study of clinical use of omega-3 PUFAs for the prevention and treatment of COVID-19 and other viral infections. Supplementation of clinical (enteral and parenteral) nutrition with omega-3 PUFAs allows for symptom reduction, shorter stay in hospital, and quicker recovery of patients infected with SARS-CoV-2 and other viruses. When used in combination with adequate macronutrient support, it can reverse nutritional deficit and improve clinical outcomes.

KEY WORDS: cytokine storm, acute respiratory distress syndrome (ARDS), gastrointestinal disorder, nutritional deficit in patients with viral diseases, COVID-19, correction of nutritional status, omega-3 fatty acids from fish oil.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Цитокиновый шторм и его значение в прогрессии COVID-19

11 февраля 2020 года ВОЗ определила COVID-19 как «выраженный острый коронавирусный респираторный синдром 2» (SARS-CoV-2) с преимущественным поражением легких и высокой смертностью. Причинами высокой летальности назван так называемый цитокиновый шторм (ЦШ), а проявления его обозначены как цитокиновый синдром (ЦС). Оба эти определения не входят в МКБ-10. Согласно определению, данному R. Cron и E. M. Behrens [1], ЦШ представляет собой автоматическую активацию продукции цитокинов в результате нарушения иммунного

ответа организма на различные триггерные воздействия. Эти триггерные механизмы могут запускаться инфекцией, новообразованиями, системным воспалением и др. Другие источники описывают ЦШ как системный воспалительный ответ на инфекцию, который сопровождается избыточной активацией иммунных клеток и генерацией провоспалительных цитокинов [2], в первую очередь IL-6 и IL-1β. Эти процессы приводят к полиорганной недостаточности, особенно выраженной у пациентов с COVID-19 в критических состояниях в ОРИТ [3]. Наблюдается увеличение числа лейкоцитов, нейтрофилов, прокальцитонина, С-реактивного белка и других показателей системного

воспаления по сравнению с пациентами с умеренным течением COVID-19 [4, 5]. При тяжелом течении COVID-19 особенно выражено повышение концентрации IL-6 [6, 7, 8, 9, 10]. Анализ состава клеток бронхо-легочной жидкости при тяжелом течении COVID-19 показал высокое содержание хемокинов, таких как CXCL10 и CCL2 [11]. Высокий уровень цитокинов является неблагоприятным прогностическим показателем исхода заболевания [12, 13]. У пациентов, умерших от COVID-19, после вскрытия и анализа состояния легких обнаружено наличие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и гиперактивации Т-клеток [14], которые развиваются за счет повышения количества Т-хелперов и высокой цитотоксичности CD8⁺-Т-клеток. Чрезмерный иммунный ответ ведет к неконтролируемому системному воспалению и развитию ЦШ [15]. ЦШ может приводить к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток с последующим повышением проницаемости сосудов и развитию ОРДС с летальным исходом. При COVID-19 имеет место селективное повышение уровней интерлейкинов IL-6, ведущее к истощению функции лимфоцитов [3].

Поражение легких при COVID-19

Поражение легких – ведущий синдром при COVID-19, которому врачи уделяют наибольшее внимание [3]. Исследования показали, что *SARS-CoV-2* проникает в альвеолярные клетки второго типа через рецепторы 2-ангиотензин-превращающего фермента, что приводит к повреждениям в легочной ткани.

Степень тяжести COVID-19 определяют согласно критериям, обозначенным во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава РФ. В соответствии с ними диагноз тяжелой коронавирусной инфекции ставится при наличии одного из следующих условий: частота дыхания в покое 30 раз и более в минуту; насыщение кислородом 93 % и ниже; парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) / фракция по отношению к концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO₂) 300 мм рт. ст и менее. Диагноз критического состояния при COVID-19 ставится при наличии одного из следующих состояний: дыхательная недостаточность и потребность в ИВЛ; шок; осложнения в виде недостаточности других органов и необходимости в интенсивной терапии. Наиболее частыми симптомами COVID-19 легкого и среднетяжелого течения являются лихорадка, кашель, одышка, повышенная утомляемость и миалгия. Наиболее точной диагностикой состояния легких при COVID-19 является компьютерная томография (КТ) [7]. Степень поражения легочной ткани, выявленной при компьютерной томографии, коррелирует с тяжестью течения заболевания и влияет на прогноз.

Показатели системного воспаления и иммунитета при COVID-19

В большинстве имеющихся на сегодняшний день исследований воспалительный ответ при COVID-19 проявляется снижением количества лимфоцитов и увеличением

С-реактивного белка, особенно у пациентов с тяжелым течением инфекции [16, 17, 18]. У большинства подтипов Т-лимфоцитов (CD3⁺-, CD4⁺- и CD3⁺-, CD8⁺-Т-клеток) отмечается снижение при COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания. Во всех исследованиях отмечено увеличение интерлейкинов IL-6, а также в большинстве работ – увеличение IL-10. Примерно в половине работ отмечено увеличение TNF-α. Только в работе С. Huang и соавт. [10] показано повышение уровней большинства типов хемокинов при выраженном течении заболевания: G-CSF, GM-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, RANTES и IL-8.

Патологические особенности поражения легких при COVID-19 выражались в чрезмерной инфильтрации CCR6⁺ Th17-клетками и высокой цитотоксичности CD8⁺-Т-клеток [19]. Однако высокая цитотоксичность CD8⁺-Т-клеток не означает само по себе нарушение нормальной функции легких. *SARS-CoV-2* может приводить к истощению лимфоцитов (главным образом NK-клеток и CD8⁺-Т-клеток). Это приводит к активации апоптоза и лимфопении, повреждению лимфоидной ткани, атрофии селезенки и др. COVID-19 избирательно индуцирует макрофаги продуцировать IL-6 и может напрямую вызывать некроз лимфоцитов.

На основании этих исследований наиболее перспективными направлениями лечения COVID-19, в частности ЦШ, названы ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб – tocilizumab, TCZ), кортикостероиды, специфические антитела, нацеленные на PD 1 (пембролизумаб, ниволумаб), внутривенные иммуноглобулины и некоторые другие. Нутритивно-метаболическая поддержка (НМП) при COVID-19, направленная на сохранение иммунитета и снижение системного воспаления, занимает отдельное важное место.

Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает второе по значимости патофизиологическое проявление клинической картины COVID-19. Любой стрессорный фактор приводит к нарушению целостности кишечного барьера, нарушению взаимодействия системы «микробиом – хозяин», повреждению кишечной иммунной системы. Уже в первые сутки происходит гибель до 90 % нормальной микрофлоры кишечника, происходит трансформация микробиома в патобиом, а нарушенная проницаемость кишечного барьера способствует проникновению патогенных микроорганизмов и их токсинов в лимфатическую систему и кровь, усиливая системную воспалительную реакцию. ЦШ атакует все органы и системы организма, вызывая катастрофические изменения функций органов и тканей [14, 20]. Анатомические исследования и аутопсия умерших пациентов показали выраженные нарушения кишечного барьера и состояния эндотелия [21, 22]. Эти данные подтверждают важную роль регулирования функции ЖКТ и питания в сопроводительном лечении COVID-19.

Таблица 1

Суммарные данные систематического обзора и метаанализа влияния омега-3 ПНЖК рыбьего жира на клинические показатели течения ОРДС [40]

Показатели	Изменения	P, достоверность
PaO ₂ /FiO ₂ на 4-й день (среднее отличие, мм рт. ст.)	38,88	0,00680
PaO ₂ /FiO ₂ на 8-й день (среднее отличие, мм рт. ст.)	23,44	0,03400
Дни ИВЛ (среднее значение)	-2,24	0,00420
Новая органная недостаточность (относительный риск)	0,45	< 0,00001
Продолжительность пребывания в ОРИТ (средняя, дни)	-3,09	0,00400
28-дневная летальность (относительный риск)	0,64	0,00150

Примечания: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; PaO₂ – насыщение крови кислородом; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Иммунная функция ЖКТ – важное звено системного иммунитета организма [23]. Иммунная система защищает организм от вредных воздействий окружающей среды, особенно патогенов (бактерий, вирусов, грибов и паразитов). Чтобы справиться с таким множеством угроз, иммунная система человека располагает огромным количеством разных типов клеток, взаимодействующих между собой, формируя функциональный ответ. Иммунная система всегда активна, но эта активность повышается индивидуально в процессе инфицирования. Это сопровождается увеличением уровня метаболизма, потребностей в источниках энергии, субстратах для биосинтеза и регуляторных молекулах. Все эти субстраты поступают в организм с пищей. Для поддержания иммунной функции необходим широкий спектр нутриентов [24]. Их всасывание и усвоение зависят от состояния ЖКТ, включая микробиом кишечника. Последний показывает высокую индивидуальную вариабельность, отражающую генотип и фенотип организма, условия окружающей среды, возраст и другие факторы. Тонкий кишечник является местом наибольшей колонизации бактериями самых разнообразных видов [25]. На состав микробиома влияет наличие заболеваний, в частности полиморбидные состояния [26]. Как показал опыт Китая [27, 28], целый ряд пациентов с COVID-19 имели кишечный дисбиоз с низким содержанием лактобактерий и бифидобактерий. При исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19 выявлено, что, по сравнению с контрольной группой, отмечено достоверное повышение содержания в микробиоме оппортунистических патогенов при снижении полезной микрофлоры как во время госпитализации, так и в процессе лечения в больнице. Эти изменения сохранялись даже после того, как симптомы нарушения функции легких исчезали. В количественном отношении доля патогенных микроорганизмов прямо коррелировала с выраженностью инфекционного заболевания и уровнем вирусов COVID-19 в фекальных массах.

Влияние омега-3 ПНЖК на течение COVID-19

ОРДС, возникающий при COVID-19, потенциально может быть снижен с помощью нутриентов, обладающих антиоксидантным и противовоспалительным действием. Традиционно к ним относят классические антиоксиданты в виде витаминов С и Е, ряда микроэлементов, а в последнее время омега-3 ПНЖК рыбьего жира – эйкозапентаеновую (ЕРА) и докозагексаеновую (ДНА) кислоты [23]. ЕРА и ДНА оказывают противовоспалительное действие, снижая продукцию воспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты, угнетая сигнальную функцию фактора некроза опухоли NFκB и образование воспалительных цитокинов [29, 30, 31]. ЕРА и ДНА в организме метаболизируются до веществ, снижающих воспалительные процессы [32, 33, 34]. В экспериментальных исследованиях установлена способность ЕРА снижать образование провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты и реакцию сердечно-сосудистой системы [35].

Перфузия изолированных легких животных жировой эмульсией, содержащей омега-3 ПНЖК рыбьего жира, ослабляла сосудистую воспалительную реакцию [36]. В экспериментальных исследованиях также показана способность компонентов рыбьего жира уменьшать повреждения легких: ослаблять аккумуляцию нейтрофилов, проницаемость легочных мембран, легочный отек и кардио-легочную дисфункцию [37, 38]. М. Necker и соавт. [39] выявили положительные эффекты рыбьего жира при остром повреждении легких. Общий вывод этих исследований заключается в способности омега-3 ПНЖК рыбьего жира снижать процессы воспаления в легких, повышать устойчивость легочной ткани к бактериям и вирусам. С клинической точки зрения, эти механизмы снижают выраженность нарушений функции легких, длительность лечения и ускорение процессов восстановления.

Cohrane-анализ [40] суммировал данные 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по влиянию омега-3 ПНЖК на течение ОРДС. В шести из них использовались омега-3 ПНЖК, антиоксидант и гамма-линоленовая кислота, в трех – другие энтеральные формулы с включением омега-3 ПНЖК, а в одной работе – парентеральная формула омега-3 ПНЖК. Суммарные данные анализа приведены в *таблице 1*. Метаанализ позволил сделать заключение, что введение омега-3 ПНЖК в комбинации с другими биоактивными нутриентами снижает продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ при улучшении оксигенации крови.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК) являются фармаконутриентами природного происхождения, относящимися к категории безопасных и эффективных (generally recognized as safe, GRAS). В организме человека их содержание оценивается по количеству эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в крови, особенно в мембранах эритроцитов. Индекс омега-3 ПНЖК отражает отношение этих ЖК

к общему содержанию всех ЖК. Исследования показали, что у большинства людей (80–90 %) поступление омега-3 ПНЖК с пищей – ниже рекомендованных значений [41]. Продукты метаболизма омега-3 и омега-6 ПНЖК играют важную роль в синтезе медиаторов воспаления, таких как простагландины (ПГ), лейкотриены (ЛТ), тромбоксаны (ТК), протектины и резолвины. Омега-3 ПНЖК способствуют укреплению клеточных мембран, их физиологической гибкости и формированию липидного слоя. Исследования S. Gutierrez и его коллег [42] показали, что омега-3-ПНЖК встраиваются в бифосфолипидный слой клеточных мембран нейтрофилов, изменяя медиаторные процессы в клетках, что вызывает меньшие воспалительные изменения, чем омега-6 ПНЖК, которые доминируют в диете большинства американского и европейского населения [43]. Давно установлено, что омега-3 ПНЖК улучшают функцию макрофагов, активируют фагоцитоз, снижают активирующий эффект фактора NF-κB. Транскрипционный фактор NF-κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. NF-κB активируется целым рядом стимулов, включая цитокины (такие как TNF и интерлейкин-1), T- и B-клеточные митогены, бактериальные и вирусные продукты и факторы стресса (такие как реактивные формы кислорода или ультрафиолет). В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Исследования показали, что омега-3 ПНЖК рыбьего жира активируют противовирусный ответ организма за счет индукции интерферона, что сопровождается торможением репликации вирусов [44]. Кроме того, омега-3-ПНЖК ослабляют противовирусный ответ CD8⁺-T-клеток и, таким образом, потенциально могут использоваться для модуляции цитокинового ответа организма [45].

Недостаток омега-3 ПНЖК в диете может изменять состав клеточных мембран. Каждой клетке необходим полноценный и функциональный липидный слой мембраны, особенно при воздействии внешнего патогена. Однако в большинстве традиционных диет содержание омега-3 ПНЖК снижено, а омега-6 ПНЖК – повышено. Одной из главных причин смертей пациентов с респираторным синдромом COVID-19 является полиорганная недостаточность, которая является результатом перегрузки иммунной системы массивным выбросом цитокинов (цитокиновый шторм, ЦШ). Омега-3 ПНЖК, поступающие в организм различными путями (энтерально, парентерально) могут снижать поступление вирусов, модулировать оптимальный иммунный ответ, снижать выраженность симптомов COVID-19 [46].

Пилотное исследование A. Asher и соавт. [47] показало, что омега-3 ПНЖК (EPA и DHA) обладают противовоспалительным действием и могут снижать частоту осложнений и летальность при инфекции COVID-19 ($n = 100$). Авторы выявили отрицательную корреляционную связь между уровнями EPA + DHA в эритроцитах (омега-3 ПНЖК индекс) и риском летального исхода у госпитализированных

пациентов. Чем выше уровень омега-3 ПНЖК в эритроцитах, тем ниже риск летального исхода у инфицированных пациентов вне зависимости от пола и возраста, особенно в острой фазе заболевания.

Потенциальные преимущества омега-3 ПНЖК и их производных при сопроводительном лечении COVID-19 показаны также в работах P. P. Weill и соавт. [48], K.S.D. Kothapalli и соавт. [49], J. P. Chang и соавт. [50], P. A. Regidor и соавт. [51], M. M. Rogero и соавт. [52], A. A. Berger и соавт. [53] и W. Suh и соавт. [54]. Общий вывод этих исследований заключается в способности омега-3 ПНЖК (EPA и DHA) снижать проявления острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который наблюдается примерно у 10 % инфицированных COVID-19 пациентов. Омега-3 ПНЖК рыбьего жира могут уменьшать выброс медиаторов воспаления, снижать выраженность цитокинового шторма, приводящего во многих случаях к летальному исходу в результате полиорганной недостаточности в течение 7–15 дней после появления первых симптомов заболевания. Омега-3 ПНЖК способствуют сокращению выраженности и длительности критического периода заболевания. Кроме того, поддерживая уровень иммунитета и устойчивость организма к проникновению вируса, омега-3 ПНЖК расширяют период вакцинации, обладая, тем самым, профилактическим действием. Целесообразным является курсовое назначение препаратов омега-3 ПНЖК параллельно с приемом витамина D. При этом подчеркивается необходимость высоких доз омега-3 ПНЖК (2–3 г в день и выше).

Ранее выявлено, что важную роль в НМП при других бактериальных и вирусных заболеваниях может играть противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК [23, 29, 30, 31], что позволяет рассматривать EPA и DHA в качестве неспецифических фармаконутриентов. Возможные механизмы противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК включают снижение уровней С-реактивного белка [43], улучшение состава фосфолипидов клеточных мембран, снижение холестерина в липидных рафтах, угнетение активации ядерных провоспалительных факторов транскрипции, снижение экспрессии воспалительных генов и ряд других [29]. Все эти механизмы взаимосвязаны в организме человека. Оптимальной суточной дозой омега-3 ПНЖК для торможения воспалительных процессов считается 2–3 г [55]. При таком применении достоверно снижается экспрессия TNF-α, IL-6 и MCP-1. P. L. Langlois и соавт. [56] в своем аналитическом обзоре суммировали результаты 12 РКИ, посвященных исследованию влияния омега-3 ПНЖК на клиническое течение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) ($n = 1280$). Отмечено достоверное улучшение оксигенации крови, снижение длительности пребывания пациентов в ОРИТ и продолжительности ИВЛ.

Причинами инфекций могут быть бактерии, вирусы, грибки, простейшие микроорганизмы. В результате инфекции может развиваться сепсис, который приводит к неконтролируемому системному воспалению,

полиорганной недостаточности, шоку и смерти. Исследование А. Körner и соавт. [57] выявило способность жировых эмульсий с омега-3 ПНЖК оказывать положительное влияние на течение септических процессов и перитонита.

Важное значение в эффектах ЕРА и ДНА имеет их противовоспалительное действие при инфицировании риновирусами эпителиальных клеток дыхательных путей [58]. В этой работе показано достоверное снижение высвобождения IL-6 и IP-10 из клеток, инфицированных различными штаммами риновирусов под влиянием ДНА. Авторы считают, что причиной положительных эффектов ДНА является снижение воспалительных процессов в дыхательных путях за счет уменьшения образования эйкозаноидов, провоспалительных цитокинов и улучшения иммунной функции.

Дополнительным положительным фактором использования омега-3 ПНЖК в НМП у пациентов с COVID-19 может быть их антистрессовый эффект при оксидативном стрессе, возникающем при вирусных заболеваниях. Антиоксидативное действие омега-3 ПНЖК может быть обусловлено рядом механизмов: усиление транскрипционного фактора NRF2, который контролирует в клетках активность генов *ARE*, кодирующих антиоксидантные ферменты; торможение F2-изопропанов, образующихся в процессе окисления арахидоновой кислоты; активация протеин-киназы; повышение уровней глутатиона, известного внутриклеточного антиоксиданта, и торможение окисления липидов [46].

Омега-3 ПНЖК эффективно регулируют функцию иммунной системы [46]. Они улучшают функцию макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток, В-клеток, дендритических клеток, природных клеток-киллеров, базофилов и эозинофилов. Омега-3 ПНЖК во многом определяют пластичность клеточных мембран и состав липидного слоя. Они встраиваются в фосфолипидный слой нейтрофилов и способствуют образованию таких медиаторов, как простагландины, лейкотриены и марезины. Усиливается подвижность и фагоцитарная активность нейтрофилов, что приводит к подавлению патогенов. Точно так же усиливается активность Т-клеток и В-клеток под влиянием омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК блокируют активность фактор некроза опухоли NF-κB, который отвечает за продукцию цитокинов в иммунных клетках и развитие ЦШ с последующими осложнениями [59].

Исследование эффективности омега-3 ПНЖК при вирусных инфекциях показало, что эти биологически активные вещества могут усиливать противовирусный ответ организма за счет угнетения репликации вирусов индуцированием интерферонов [60]. При этом противовоспалительный эффект ДНА выше, чем ЕРА.

Учитывая, что повышенная смертность от COVID-19 наблюдается в группах пожилых лиц с полиморбидными состояниями, существенное значение имеет ряд положительных эффектов омега-3 ПНЖК при таких заболеваниях, как ИБС, гипертония, нарушения ритма сердца, диабет, деменция, болезнь Альцгеймера, другие

неврологические нарушения и депрессия. Многолетние наблюдения показали, что омега-3 ПНЖК способствуют улучшению клинического состояния таких пациентов и снижают смертность [61, 62, 63, 64].

Международные практические рекомендации по применению омега-3 ПНЖК в составе НМП при COVID-19

В аналитических обзорах Н. Jiang и соавт. [65] и Х. Yang и соавт. [45] с участием вирусологов и нутрициологов проведена оценка результатов клинических наблюдений 2019–2020 годов эффективности НМП у пациентов с нутритивной недостаточностью (НН) по шкале нутритивного риска (Nutritional Risk Screening 2002). Периодические нутриционные интервенции проводились всем пациентам, находящимся на противовирусной терапии (лопинавир, ритонавир), у которых наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ. Первыми препаратами выбора являлись энтеральные смеси. Для пациентов на ИВЛ осуществлялось зондовое питание через еюнальный доступ как один из наиболее эффективных методов в данных условиях. Для пациентов в ОРИТ в первую неделю госпитализации устанавливался режим пониженного обеспечения энергией (15–20 ккал на 1 кг массы тела в день) и белка (1,0–1,2 г на 1 кг массы тела в день). При развитии выраженного воспалительного ответа эти показатели увеличивали до 25–30 и 1,2–1,5 г на 1 кг массы тела в день соответственно. Дополнительными нутриентами являлись омега-3 ПНЖК рыбьего жира (ЕРА и ДНА) в виде компонента энтеральной смеси или внутривенных эмульсий (10 г в день), что на ранних стадиях болезни может регулировать иммунную реакцию и снижать выраженность воспалительного ответа.

Полномасштабный обзор потенциальных положительных эффектов ЕРА и ДНА в отношении клинического течения COVID-19 дан в работе американских исследователей [46]. Они выявили взаимосвязь между уровнями омега-3 ПНЖК в организме и риском заражения COVID-19. Авторы считают, что омега-3 ПНЖК, встраиваясь в фосфолипидный слой клеточных мембран, снижают эффекты провоспалительных медиаторов.

Схожие выводы о положительной роли омега-3 ПНЖК рыбьего жира в течении COVID-19 сделаны и в работе Z. Szabó и соавт. [66]. Авторы считают, что дополнительное использование различных форм ЕРА и ДНА в сопроводительном лечении COVID-19 обеспечивает снижение выраженности ЦШ и должно включаться в общую стратегию лечения данного заболевания.

Омега-3 ПНЖК оптимизируют работу микробиома кишечника и слизистой кишечника [67], улучшая их барьерную функцию и устойчивость к проникновению вирусов и бактерий. Омега-3 ПНЖК способствуют диверсификации кишечной микрофлоры и снижают воспалительные процессы, увеличивают продукцию короткоцепочечных жирных кислот.

В рекомендациях ESPEN [68] подчеркивается необходимость оценки нутритивного статуса и выявления нутритивной недостаточности у пациентов с COVID-19,

особенно у лиц пожилого возраста и при наличии полиморбидного статуса. Таким лицам, наряду с обеспечением необходимого поступления энергии (27–30 ккал на 1 кг массы тела в день), белка (не менее 1,2 г на 1 кг массы тела в день), витаминов и микроэлементов (в рекомендованных суточных дозах), для улучшения оксигенации следует использовать омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК при сопроводительном лечении COVID-19 должны сочетаться с коррекцией витаминного (А, В₆, В₁₂, С, D, Е) и микронутриентного (цинк, селен, железо, медь) статуса [23].

Современные парентеральные формы омега-3 ПНЖК

Существует 11 омега-3 ПНЖК, основными из которых являются эйкозапентаеновая кислота (ЕРА), докозагексаеновая кислота (DHA) и альфа-линоленовая кислота (ALA). ALA представляет, с точки зрения НМПП, меньший интерес, поскольку при поступлении в организм эта ЖК превращается в ЕРА, а затем в DHA. При этом у мужчин только 5% ALA превращается в ЕРА, и только 1% ЕРА затем превращается в DHA. Поэтому ALA не может в принципе восполнить дефицит наиболее важных двух омега-3 ПНЖК – ЕРА и DHA – и может рассматриваться только как компонент нутритивной поддержки. Таким образом, основной путь получения организмом омега-3 ПНЖК – экзогенное поступление ЕРА и DHA с определенными видами пищи, с энтеральным питанием или парентерально [69].

Парентеральные формы жировых эмульсий (ЖЭ) уже имеют положительный опыт применения при поражении легких в условиях заражения COVID-19 [70] за счет улучшения оксигенации крови. Кроме того, внутривенные эмульсии на основе рыбьего жира, как считают некоторые исследователи [71, 72], могут улучшать клинические результаты лечения септических состояний и ОРДС при COVID-19 при невозможности или неэффективности энтерального приема ЕРА и DHA. Это совпадает с результатами исследований этих ЖЭ в других областях медицины, связанных с регуляцией иммунитета.

Источниками омега-3 жирных кислот рыбьего жира для парентерального введения является препарат Омегавен 10%, а также жировая эмульсия для парентерального питания СМОФлипид 20% и препарат «три-в-одном» СМОФКабивен. Омегавен 10% представляет собой жировую эмульсию для парентерального введения, в составе которой содержатся только длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты рыбьего жира, частично включающиеся в липиды плазмы и тканей. Докозагексаеновая кислота является важным компонентом структурных фосфолипидов клеточных мембран, эйкозапентаеновая кислота – предшественник для синтеза эйкозаноидов – простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и других липидных медиаторов. Омегавен 10% целесообразно включать в программу клинического питания, если оно проводится энтерально или при использовании ЖЭ без омега-3 ПНЖК в составе парентерального питания.

СМОФлипид 20% представляет собой четырехкомпонентную ЖЭ, в 1000 мл содержится: соевое масло (рафинированное) 60,0 г, среднецепочечные триглицериды

(МСТ) 60,0 г, оливковое масло (рафинированное) 50,0 г, рыбий жир очищенный 30,0 г. Теоретическая осмоляльность 380 мОсм/кг Н₂О, энергетическая ценность 8,4 МДж/л (2000 ккал/л), рН 7,5–9,0. СМОФлипид является единственной жировой эмульсией, содержащей все известные источники жирных кислот, применяемых парентерально: соевое масло, оливковое масло, рыбий жир и среднецепочечные триглицериды.

Влияние СМОФлипида на метаболизм обусловлено всеми четырьмя жировыми компонентами, входящими в его состав. Эта композиция была создана для: обеспечения необходимого количества незаменимых жирных кислот; снижения нагрузки омега-6 полиненасыщенными жирными кислотами; обеспечения омега-3 жирными кислотами очень длинной цепи – эйкозапентаеновой кислотой и докозагексаеновой кислотой; снижения соотношения омега-6 и омега-3 жирных кислот; замещения части полиненасыщенных жирных кислот мононенасыщенными жирными кислотами; включения среднецепочечных триглицеридов (МСТ) для обеспечения дополнительной быстрой и доступной энергией. СМОФлипид имеет сбалансированный профиль жирных кислот, оптимальное соотношение омега-6 и омега-3 жирных кислот (2,5:1), обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом, оптимальным содержанием витамина Е для поддержания адекватной антиоксидантной защиты организма у больных в критических состояниях и нуждающихся в парентеральном питании различной продолжительности. В клинических исследованиях показано, что включение СМОФлипида в состав парентерального питания улучшает клинические показатели лечения в ОРИТ и сокращает длительность пребывания пациентов в стационаре.

СМОФлипид предназначен для инфузии в центральную или периферическую вену. Доза и скорость инфузии должны определяться способностью пациента элиминировать введенные внутривенно липиды. Стандартная доза составляет 1–2 г жира на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует 5–10 мл препарата на 1 кг массы тела в сутки. Максимальная суточная доза: 2 г жира на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует 10 мл препарата на 1 кг массы тела в сутки. Рекомендуемая скорость инфузии составляет 0,125 г жира на 1 кг массы тела в час, что соответствует 0,63 мл СМОФлипида на 1 кг массы тела в час. Скорость инфузии не должна превышать 0,15 г жира на 1 кг массы тела в час, что соответствует 0,75 мл СМОФлипида на 1 кг массы тела в час.

СМОФлипид 20% входит в состав препарата «три-в-одном» СМОФКабивен, который является комплексным препаратом для полного или дополнительного парентерального питания (ПП). В качестве раствора аминокислот представлен Аминовен 10%, третий отсек содержит глюкозу. Фармакодинамика СМОФКабивена складывается из механизмов действия трех компонентов, входящих в состав.

Таким образом, парентеральную дотацию омега-3 жирных кислот для быстрого восполнения их дефицита можно осуществить при проведении полного

энтерального питания с помощью препарата Омегавен 10 %, при парентеральном питании по флаконной методике – СМОФлипидом 20 %, а при современной методике «все-в-одном» – с помощью препарата СМОФКабивен, который является единственным в России трехкомпонентным препаратом с омега-3 жирными кислотами рыбьего жира в составе.

Заключение

Имеющиеся научные данные демонстрируют, что омега-3 ПНЖК оказывают положительный эффект при цитокиновом шторме, который возникает при вирусных инфекциях, в частности при COVID-19. Омега-3 ПНЖК при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) способствуют адекватной воспалительной реакции, снижая продукцию провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты, угнетая сигнальную функцию фактора некроза опухоли NFκB и образование провоспалительных цитокинов. Введение жировых эмульсий, содержащих омега-3 ПНЖК рыбьего жира, способствует ослаблению сосудистой воспалительной реакции, уменьшению повреждения легких, снижению аккумуляции нейтрофилов, проницаемости легочных мембран и кардио-легочной дисфункции, повышает устойчивость легочной ткани к бактериям и вирусам. С клинической точки зрения, воздействие на эти механизмы влияет на снижение длительности критической фазы заболевания, следовательно, на сокращение сроков пребывания в ОРИТ и затрат на лечения, а также на ускорение процессов восстановления.

Другими положительными эффектами омега-3 ПНЖК рыбьего жира являются: укрепление клеточных мембран, их физиологической гибкости и формирование оптимального состава липидного слоя; улучшение функции макрофагов, активация фагоцитоза, снижение активирующего эффекта фактора NF-κB; индукция интерферона; торможение репликации вирусов; снижение риска развития сепсиса и других осложнений; оптимизация работы иммунной системы

Cohreine-анализ [40] позволил сделать заключение, что введение омега-3 ПНЖК в комбинации с другими нутриентами снижает продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ при улучшении оксигенации крови.

Омега-3 ПНЖК оптимизируют работу микробиома кишечника и слизистой кишечника, улучшая их барьерную функцию и устойчивость к проникновению вирусов и бактерий. Омега-3 ПНЖК способствуют диверсификации кишечной микрофлоры и снижают воспалительные процессы, увеличивают продукцию короткоцепочечных жирных кислот.

Учитывая, что повышенная смертность от COVID-19 наблюдается в группах пожилых лиц с полиморбидными состояниями, существенное значение имеет также ряд положительных эффектов омега-3 ПНЖК при таких заболеваниях, как ИБС, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, неврологические заболевания и депрессия.

Список литературы / References

1. Cron R., Behrens E.M. Cytokine Storm Syndrome. 1 ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; Springer International Publishing (2019).
2. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2012, 76: 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015–11.
3. Tang Y., Liu J., Zhang D. et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immun.*, 2020, 11: 1708. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01708.
4. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, 323: 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, 382: 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJ-Mo2002032.
6. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.*, 2020, 130: 2620–2629. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023903.
7. Chen L., Liu H.G., Liu W. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020, 43:203–208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
8. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.*, 2020, DOI: 10.2139/ssrn.3541136.
9. Tan M., Liu Y., Zhou R. et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*, 2020. DOI: 10.1111/imm.13223.
10. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020, 9: 761–770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
12. Zhong-yong C., Wei-bin Y., Qiang W., Guo-lin L. Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19. *Drugs Clin.*, 2020, 35: 417–420. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.005.
13. Guohua L., Ling L., Min H. et al. Value of various inflammatory markers combined with lymphocyte subsets on clinical diagnosis of different clinical types of COVID-19. *J. Chong. Med. Univ.*, 2020. DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002465.
14. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26232.
15. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, 269–270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3.
16. Zilong L., Ruyuan H., Wenyang J. et al. Clinical characteristics and immune function analysis of COVID-19. *Med J. Wuhan Univ.*, 2020, 41: 529–532. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0126.
17. Jing X., Ming-feng H., Feng-de. Z. et al. Clinical manifestations and sero-immunological characteristics of 155 patients with COVID-19. *Chin. J. Nosocomiol.*, 2020, 30: 2261–2265. DOI: 10.11816/cn.j.issn.1002-0020.200577.
18. Li X., Xu S., Wang K. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, 146: 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
19. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, 8: 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
20. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *E BioMedicine*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
21. Liu X., Wang R., Qu G. et al. Report on anatomy observation from patient who died on COVID-19. *Fa Yi Xue Za Zhi (in Chinese)* 2020, 36: 21–23. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.00.
22. Ding Y.Q., Bian X.W. Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020, 49: 291–293. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200211-00114.
23. Calder P.C. Nutrition, immunity and COVID-19. *B.M.J. Nutrition, Prevention and Health*, 2020, 3: e000085. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085.
24. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A review of micronutrients and the immune System—Working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 2020; 12: E236. DOI: 10.3390/nu12010236.
25. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.*, 2016, 14: 1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
26. Sanyal A.O., Okorie C., Marinkovic A., Patidar R. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comp. Clin. Med.*, 2020, 2(30): 1–8. DOI: 10.1007/s42399-020-00363-4.
27. Xu K., Cai H., Shen Y. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
28. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*, 2020, 159: 944–955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
29. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 75: 645–662. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
30. Calder P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, 1851: 469–484. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010.
31. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.*, 2017, 45: 1105–1115. DOI: 10.1042/BST20160474.

32. Serhan C.N., Chiang N., Dalil J. The resolution code of acute inflammation: novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin. Immunol.*, 2015, 27: 200–215. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.004.
33. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Invest.*, 2018, 128: 2657–2669. DOI: 10.1172/JCI97943.
34. Chiang N., Serhan C.N. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol. Aspects Med.*, 2017, 58: 114–129. DOI: 10.1016/j.mam.2017.03.005.
35. Grimminger F., Wahn H., Kramer H. J. et al. Differential influence of arachidonic vs. eicosapentaenoic acid on experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 1995, 268: H2252–H2259. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.6.H2252>
36. Breil I., Koch T., Heller A. et al. Alteration of n-3 fatty acid composition in lung tissue after short-term infusion of fish oil emulsion attenuates inflammatory vascular reaction. *Crit. Care Med.*, 1996, 24: 1893–1902. DOI: 10.1097/00003246-199611000-00021.
37. Mancuso P., Whelan J., DeMichele S.J. et al. Dietary fish oil and fish and borage oil suppress intrapulmonary proinflammatory eicosanoid biosynthesis and attenuate pulmonary neutrophil accumulation in endotoxemic rats. *Crit. Care Med.*, 1997, 25: 1198–1206. DOI: 10.1097/00003246-199707000-00023.
38. Sane S., Baba M., Kusano C. et al. Eicosapentaenoic acid reduces pulmonary edema in endotoxemic rats. *J. Surg. Res.*, 2000, 93: 21–27. DOI: 10.1006/j.srs.2000.5960
39. Hecker M., Linder T., Ott J. et al. Immunomodulation by lipid emulsions in pulmonary inflammation: a randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2015, 19: 226. DOI: 10.1186/s13054-015-0933-6.
40. Dushianthan A., Cusack R., Burgess V. A., et al. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019, 1: CD012041. DOI: 10.1002/14651858.CD012041.pub2.
41. McClaskey E.M., Michaelis E.L. Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2007; 27: 152–160. DOI: 10.1592/phco.27.1.152.
42. Gutiérrez S., Svahn S.L., Johansson M.E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20: 5028. DOI: 10.3390/ijms2020502.
43. Saifullah A., Watkins A., Saha C. et al. Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients – a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22: 3561–3567. DOI: 10.1093/ndt/gfm422.
44. Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*, 1998, 279: 23–28. DOI: 10.1001/jama.279.1.23.
45. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, 8: 475–481. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
46. Hathaway D., Pandav A., Patel M. et al. Omega 3 Fatty Acids and COVID-19: A Comprehensive Review. *Infect. Chemother.*, 2020, 52 (4): 478–495. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.4.478>.
47. Asher A., Tintle N.L., Myers M. et al. Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A Pilot Study. *medRxiv*, 2021, 1–13. preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.21249354>
48. Weill P., Plissonneau C., Legrand P. et al. May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? *Biochimie*, 2020, 179: 275–280. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.09.003.
49. Kothapalli K.S.D., Park H.G., Brenna J.T. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 2020, 162: 102183. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102183.
50. Chang J.P., Pariente C.M., Su K.P. Omega-3 fatty acids in the psychological and physiological resilience against COVID-19. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 2020, 161: 102177. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102177.
51. Regidor P. A., Santos F. G., Rizo J. M., Egea F. M. Pro resolving inflammatory effects of the lipid mediators of omega 3 fatty acids and its implication in SARS COVID-19. *Medical hypotheses*, 2020, 145: 110340. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110340.
52. Rogero M.M., Leão M.C., Santana T.M. et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free radical biology and medicine*, 2020, 156: 190–199. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005.
53. Berger A. A., Sherburne R., Urits I. et al. Icosapent Ethyl – A Successful Treatment for Symptomatic COVID-19 Infection. *Cureus*, 2020, 12: e10211. DOI: 10.7759/cureus.10211.
54. Suh W., Urits I., Viswanath O et al. Three Cases of COVID-19 Pneumonia That Responded to Icosapent Ethyl Supportive Treatment. *Am. J. Case Rep.*, 2020, 21: e928422. DOI: 10.12659/AJCR.928422.
55. Fontes J.D., Rahman F., Lacey S. et al. Red blood cell fatty acids and biomarkers of inflammation: A cross-sectional study in a community-based cohort. *Atherosclerosis*, 240 (2015) 431–436. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.043.
56. Langlois P.L., D'Arçon F., Hardy G., Manzanaraes W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 2019, 61: 84–92. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.026.
57. Körner A., Schlegel M., Theurer J. et al. Resolution of inflammation and sepsis survival are improved by dietary Q-3 fatty acids. *Cell Death Differ.*, 2018, 25: 421–431. DOI: 10.1038/cdd.2017.177.
58. Saedisomeolia A., Wood L.G., Garg M.L. et al. Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *Br. J. Nutr.*, 2009, 101: 533–540. DOI: 10.1017/S0007114508025798.
59. Wall R., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of longchain omega-3 fatty acids. *Nutr. Rev.*, 2010, 68: 280–289. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x.
60. Eslamloo K., Xue X., Hall J.R. et al. Transcriptome profiling of antiviral immune and dietary fatty acid dependent responses of Atlantic salmon macrophage-like cells. *BMC Genomics*, 2017, 18: 706. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4099-2>.
61. Dyall S.C., E.A.T. Michael-Titus. Neurological Benefits of Omega-3 Fatty Acids. *Neuromol. Med.*, 2008, 10: 219–235. DOI 10.1007/s12017-008-8036-z.
62. Mozaffarian D., Wu J.H.Y. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58 (20). DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.063.
63. Innes J.K., Calder P.C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21 (4): 1362. <https://doi.org/10.3390/ijms21041362>.
64. Telle-Hansen V.H., Gaundal L., Myhrstad M.C.W. Polyunsaturated Fatty Acids and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 2019, 11 (5): 1067; <https://doi.org/10.3390/nu11051067>
65. Jiang H., Zhang J.-C., Zeng J. et al. Gut, metabolism and nutritional Support for COVID-19: Experiences from China. *Burns & Trauma*, 2020, 8, 1–10. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa048>.
66. Szabó Z., Marosvölgyi T., Szabó E. et al. The Potential Beneficial Effect of EPA and DHA Supplementation Managing Cytokine Storm in Coronavirus Disease. *Front. Physiol.*, 2020, 11: 1–5. DOI: 10.3389/fphys.2020.00752
67. Hutchinson A.N., Tingo L., Brummer R.J. The Potential Effects of Probiotics and ω-3 Fatty Acids on Chronic Low-Grade Inflammation. *Nutrients*, 2020, 12, 2402; DOI: 10.3390/nu12082402.
68. Barazzoni R., Bischoff S.C., Krznaric Z. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Nutr.*, 2020, 39: 1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.
69. Calder P.C. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. *J. Nutr.*, 2012, 142: 10.3945/jn.111.155259.
70. Javid M.J., Zebardast J. Rescue Therapy by Intralipid in Covid-19 Pulmonary Complications: A Novel Approach. *Austin J. Anesth. Analg.*, 2020, 8 (2): 1087.
71. Merritt R.J., Bhardwaj V., Jami M.M. Fish oil and COVID-19 thromboses. *Letters to the editor*, 2020, 1120, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.07.002>.
72. Thibault R., Seguin P., Tamion F. et al. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance. *Critical Care, BioMed Central*, 2020, 24 (1): 447. DOI: 10.1186/s13054-020-03159-z.

Статья поступила / Received 07.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 23.04.2021

Принята к публикации / Accepted 26.04.2021

Сведения об авторах

Дмитриев Александр Владимирович, д.м.н., проф.². ORCID: 0000-0001-6975-6103

Мачулина Ирина Александровна, зам. главного врача по анестезиологии и реанимации³. ORCID ID: 0000-0002-9466-7556

Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., проф.^{1,4}. ORCID: 0000-0002-5278-7058

¹Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма, Москва

²Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального

и энтерального питания», Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е.О. Мухина

Департамента здравоохранения города Москвы»

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Шестопалов Александр Ефимович.

E-mail: ashest@yandex.ru

About authors

Dmitriev Alexander V., DM Sci, prof.². ORCID: 0000-0001-6975-6103

Machulina Irina A., deputy chief physician for anesthesiology and resuscitation³. ORCID ID: 0000-0002-9466-7556

Shestopalov Alexander E., DM Sci, prof.^{1,4}. ORCID: 0000-0002-5278-7058

¹National Association for Clinical Nutrition and Metabolism, Moscow, Russia

²North-West Association for Parenteral and Enteral Nutrition, St. Petersburg, Russia

³City Clinical Hospital No. 70 n.a. E. O. Mukhina, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Shestopalov Alexander E. E-mail: ashest@yandex.ru

For citation: Dmitriev A.V., Machulina I.A., Shestopalov A.E. Omega-3 fatty acids as a component of nutritional and metabolic treatment of patients with COVID-19 and other viral diseases (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (17): 63–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-63-70>



Опыт раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19-ассоциированном респираторном дистресс-синдроме

А. С. Рыбалко¹, А. В. Воронин¹, А. О. Вагулин¹, А. С. Сарыглар¹, Л. В. Заболотская¹, С. Н. Переходов¹, Н. А. Карпун^{1,2}, Н. И. Чаус^{1,2}, Е. А. Евдокимов²

¹Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» ГБУЗ «Городская больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. В лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19, поступающих в отделения интенсивной терапии с симптомами респираторного дистресс-синдрома, в настоящее время руководствуются рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока, а также рекомендациями ревматологов по терапии моноклональными антителами. Однако они не могут быть экстраполированы на пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) на фоне SARS-CoV-2, так как есть разница в патогенезе повреждения легких при вирус-ассоциированных пневмониях и сепсисе. Терапия моноклональными антителами может способствовать усилению выраженности цитокинового каскада и прогрессированию легочного повреждения. Цитокиновый шторм существенно осложняет течение болезни. В настоящее время в литературе описано две группы методик контроля и терапии цитокинового шторма: фармакологический подход и экстракорпоральные технологии.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ применения сорбции цитокинов в терапии пяти пациентов с ОРДС на фоне тяжелого течения COVID-19. Критерием начала селективной сорбции цитокинов являлось наличие дыхательной недостаточности и уровень интерлейкина-6 более 500 пг/мл. Сорбцию начинали в течение 24 часов с момента перевода в ОРИТ и продолжали в течение 48–120 часов в режиме гемоперфузии на аппарате Multifiltrate (Fresenius Medical Care). Длительность одной сессии сорбции CytoSorb (Cytosorbents) составляла 24 часа.

Результаты. После окончания гемосорбции у всех наблюдаемых пациентов зарегистрированы рост соотношения SpO_2/FiO_2 , снижение концентрации ИЛ-6. Наблюдались рост числа лимфоцитов и значительное повышение количества IgM и IgG SARS-CoV-2.

Заключение. По нашим данным, раннее применение гемосорбции позволяет стабилизировать газообмен и остановить дальнейшее прогрессирование ОРДС. Гемосорбция способствует снижению концентраций провоспалительных цитокинов, предотвращает вторичное легочное повреждение. Согласно результатам наших наблюдений, применение гемосорбции способствует формированию специфического иммунного ответа на коронавирусную инфекцию. Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, респираторный дистресс-синдром, гемосорбция, CytoSorb, тоцилизумаб, респираторная поддержка, неинвазивная вентиляция легких, иммунный ответ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early use of cytokine adsorption in treatment of COVID-19 associated respiratory distress syndrome

A. S. Rybalko¹, A. V. Voronin¹, A. O. Vagulin¹, A. S. Saryglar¹, L. V. Zabolotskaya¹, S. N. Perekhodov¹, N. A. Karpun^{1,2}, N. I. Chaus^{1,2}, E. A. Evdokimov²

¹Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases 'Voronovskoye' of City Hospital n.a. V.P. Demikhov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. It is the recommendations for treatment of sepsis and septic shock combined with rheumatologists' recommendations for monoclonal antibodies therapy that guide severe COVID-19 management in ICU. However, those recommendations may not be fully applied to patients with acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2, as there exists a difference in pathogenesis between sepsis and virus-associated pneumonias. Monoclonal antibodies therapy may contribute to cytokine cascade severity and promote lung injury. Cytokine storm aggravates the course of the disease. At present, there are two groups of methods described in literature for cytokine storm control and therapy: pharmacological and extracorporeal approaches.

Materials and methods. We have performed a retrospective analysis of five COVID-19 patients with acute respiratory syndrome. Cytokine adsorption start criteria were respiratory insufficiency and IL-6 levels greater than 500 pg/ml. Adsorption therapy was initiated within 24 hours of ICU admission and continued for 48–120 hours in hemoperfusion mode on Multifiltrate machine (Fresenius Medical Care). The length of a single session of CytoSorb (Cytosorbents Inc.) therapy was 24 hours.

Results. All patients demonstrated SpO_2/FiO_2 ratio growth and IL-6 concentration decrease by the end of hemoadsorption. We noted lymphocyte count rise as well as IgM and IgG SARS-CoV-2 antibodies titer substantial increase.

Conclusions. Our observations suggest that the early start of hemoadsorption associates with gas-exchange stabilization and hinders respiratory distress progression. Hemoadsorption allows for pro-inflammatory cytokines concentrations decrease and prevents secondary lung injury. According to our data, hemoadsorption is beneficial to form a coronavirus infection specific immune response. Further research is needed for a detailed study of the results we here describe.

KEY WORDS: COVID-19, respiratory distress syndrome, hemoadsorption, CytoSorb, tocilizumab, respiratory support, non-invasive lung ventilation, immune response.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Новая коронавирусная инфекция стала суровым испытанием для общества и специалистов интенсивной терапии. Ежедневно в мире заболевают тысячи людей, около 8% из них попадают в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1] с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), обусловленным прямым воздействием вируса на альвеолоциты и вторичным повреждающим действием дисрегуляции иммунного ответа. Развитие тяжелой дыхательной недостаточности является основным клиническим симптомом у пациентов, находящихся в ОРИТ.

Современные подходы к терапии ОРДС заимствованы из рекомендаций по лечению сепсиса и септического шока [2], а также из рекомендаций ревматологов по терапии моноклональными антителами [3]. Однако рекомендации по терапии септических больных не могут быть полностью экстраполированы на пациентов с ОРДС на фоне SARS-COV-2, так как при вирус-ассоциированном ОРДС поражение легких первично, а при сепсисе легочное повреждение носит вторичный характер. Что касается терапии ревматических болезней, важно принимать во внимание ее нацеленность на выявление конкретного фактора системного заболевания и прямого воздействия именно на него. Сама идея такой терапии противоречит знанию о плейотропности действия цитокинов, функции которых перекрываются, и блокада только одного из которых не может остановить развитие цитокинового шторма. Напротив, таргетная терапия моноклональными антителами может способствовать усилению выраженности цитокинового каскада и прогрессированию легочного повреждения [4, 5, 6]. При этом действие цитокинов способствует развитию тромбозов микроциркуляторного русла, повреждению всех органов и систем с быстрым прогрессированием полиорганной недостаточности.

В настоящее время в литературе описано по большому счету две группы методик контроля и терапии цитокинового шторма: фармакологический подход (моноклональные антитела и кортикостероиды) и экстракорпоральные технологии (терапевтический плазмообмен и гемосорбция) [7].

Цель работы: на примере пяти клинических случаев описать наблюдаемое нами влияние экстракорпоральных технологий, в частности сорбции цитокинов, на динамику состояния пациентов с ОРДС на фоне COVID-19.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ лечения пяти пациентов, которые были переведены в отделение интенсивной терапии с подтвержденной инфекцией SARS-COV-2 и дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии. Критерием отбора пациентов являлись: а) наличие повреждения легких с развитием ОРДС; б) клиническая картина дыхательной недостаточности: диспноэ; частота дыхания более 20 раз в минуту; сатурация крови на воздухе менее 93%; отношение SpO_2/FiO_2 менее 300; инфильтративные изменения в легких, по данным компьютерной томографии, более 50%.

При переводе в ОРИТ всем пациентам требовалась респираторная поддержка: двум проводилась высокопоточная кислородотерапия, трех после поступления в отделение перевели на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) с высокой фракцией кислорода.

Критерием начала селективной сорбции цитокинов являлись наличие дыхательной недостаточности и уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) более 500 пг/мл. Сорбцию начинали в течение 24 часов с момента перевода в ОРИТ.

Параметры клинического состояния пациентов оценивались до начала (D0) и после окончания процедуры гемосорбции (D1). Характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Параметр	Пациент Р.	Пациент С.	Пациент Е.	Пациент Б.	Пациент Д.
Возраст	47	52	46	65	62
Длительность заболевания (с момента возникновения симптомов)	5	9	16	8	3
Тип заражения	Неизвестен	Неизвестен	Семейный	Семейный	Семейный
Степень поражения, по данным КТ	3	3	4	4	3
Применяемые моноклональные антитела	Тоцилизумаб, 400 мг	Тоцилизумаб, 400 мг	Тоцилизумаб, 400 мг	Тоцилизумаб, 400 мг	Тоцилизумаб, 400 мг
Респираторная поддержка	ВПОТ	НИВЛ	НИВЛ	ВПОТ	НИВЛ
Сопутствующая патология	Гипертоническая болезнь I ст., риск ССО – 1, НК – 0; подагра	Варикозная болезнь; варикозное расширение БПВ и ее притоков; нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	Аневризма восходящего отдела аорты	Гипертоническая болезнь II ст., риск ССО – 3; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; единичные кисты левой почки	Гипертоническая болезнь II ст., II ст. АГ, риск ССО – 3. НК – 1; экзогенно-конституциональное ожирение III ст. (ИМТ 43,3 кг/м ²)

Сокращения: КТ – компьютерная томография, ВПОТ – высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, риск ССО – риск сердечно-сосудистых осложнений, НК – недостаточность кровообращения, БПВ – большая подкожная вена, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела.

Комментарий: в таблице указан также тип заражения. В литературе описано, что при семейном типе заражения болезнь протекает более тяжело на фоне большей вирусной нагрузки [8].

Для проведения гемосорбции внутренняя яремная вена катетеризировалась двухпросветным катетером для гемодиализа диаметром 12 Fr (Fresenius Medical Care). В качестве насоса крови использовался аппарат для продленной заместительной почечной терапии MultiFiltrate (Fresenius Medical Care). Процедура сорбции цитокинов проводилась в режиме гемоперфузии, скорость кровотока – 150–250 мл/мин, длительность одной сессии сорбции составляла 24 часа. Для сорбции цитокинов применялась система адсорбции цитокинов CytoSorb (Cytosorbents), рисунок 1.

Для обеспечения антикоагуляции использовался гепариновый протокол. Первичный болюс гепарина перед началом процедуры: 7500 МЕ, затем инфузия со скоростью 2500 МЕ/ч. Доза гепарина подбиралась в зависимости от активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по стандартной методике.

У некоторых пациентов между сессиями делали 8–12-часовой перерыв для обеспечения активности пациента и нахождения его в проп-позиции. Общая длительность процедуры гемосорбции составила 48–120 часов.

Результаты и обсуждение

К моменту завершения сеансов гемосорбции у всех наблюдаемых пациентов зарегистрированы рост соотношения SpO_2/FiO_2 , снижение концентрации ИЛ-6. Концентрация прокальцитонина оставалась стабильной на всем протяжении процедуры, концентрация С-реактивного белка оставалась в пределах допустимых значений (табл. 2). Наблюдались рост числа лимфоцитов и значительное повышение количества IgM и IgG SARS-CoV-2. Подробные

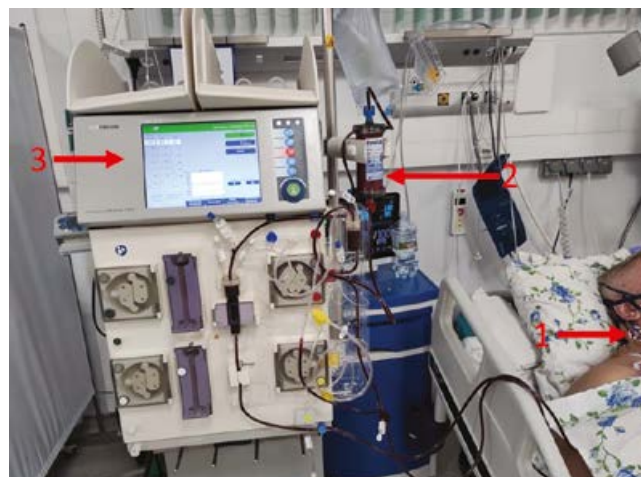


Рисунок 1. Схема подключения контура аппарата для проведения селективной сорбции цитокинов. Параметры процедуры: 1 – катетер установленный во внутренней яремной вене; 2 – контур экстракорпоральной циркуляции; 3 – аппарат для проведения экстракорпоральных процедур.

данные по динамике числа лимфоцитов и титру антител представлены в таблице 3 на примере пациента Р.

Технические сложности при применении адсорбера отсутствовали. У одного из пациентов произошел тромбоз колонки и контура экстракорпоральной циркуляции, при проведении последующих сессий гемосорбции доза гепарина у этого пациента была увеличена. У всех пациентов во время проведения сеансов гемосорбции гемодинамика оставалась стабильной независимо от общей длительности процедуры. Несмотря на тяжелое легочное повреждение (рис. 1), дыхательная недостаточность контролировалась с применением

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей во время гемосорбции

Параметр	Пациент Р.		Пациент С.		Пациент Е.		Пациент Б.		Пациент Д.	
Показатели	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)
FiO_2 , %	85	21	70	21	65	21	70	21	90	21
SpO_2 , %	92	92	96	94	96	96	96	95	90	95
SpO_2/FiO_2	108	438	137	447	147	457	137	452	100	452
Лейкоциты, $10^9/л$	12,9	7	9,2	9,6	12,5	11,1	7,6	6,1	21,8	8,8
Лимфоциты, $10^9/л$	1,47	2,41	0,81	0,77	0,73	1,04	0,84	1,02	0,78	2,53
Тромбоциты	189	202	249	142	395	233	93	125	249	199
С-реактивный белок, мг/л	1	1	6,4	32,4	36,6	3,8	6,6	3	4,8	2,7
Прокальцитонин, нг/мл	0,15	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Интерлейкин-6, пг/мл (верхняя граница чувствительности метода – 1000 пг/мл)	643	190	>1000	66	813	15	>1000	38,6	679	5,84
IgM SARS-CoV-2, OE/мл	13,73	20,86		6,75	7,58	4,34	0,3	4,54	0,82	
IgG SARS-CoV-2, OE/мл	4,3	71,83		107,52	139,93	209,8	2,1	140,04	22,67	

Таблица 3
Соотношение числа лимфоцитов, ИЛ-6 и уровня специфических иммуноглобулинов SARS-CoV-2 в период проведения гемосорбции у пациента Р

Показатель (пациент Р.)	До сорбции (D0)	После 1-го сеанса сорбции	После 2-го сеанса сорбции	После 3-го сеанса сорбции	После 4-го сеанса сорбции	После 5-го сеанса сорбции	После завершения сорбции (D2)
Лимфоциты, %	11,30	10,30	11,40	10,40	10,40	20,50	22,90
ИЛ-6, пг/мл	643	820	> 1000	> 1000	> 1000	421	190
IgM SARS-CoV-2, OE/мл	6,23	6,23		13,72			20,86
IgG, SARS-CoV-2, OE/мл	1,56	1,56		4,30			71,83

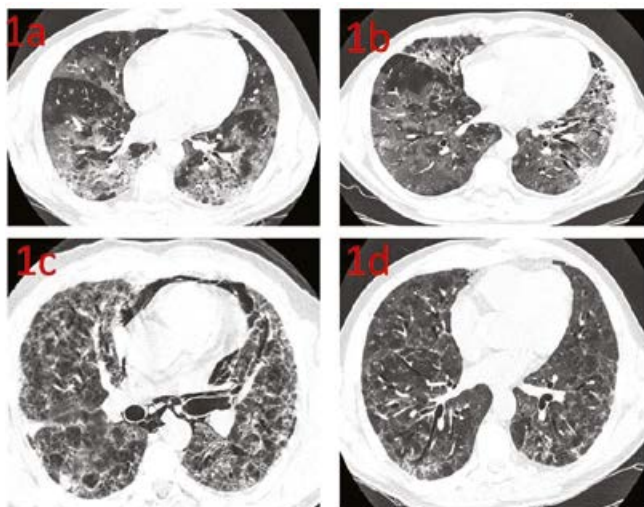


Рисунок 2. Рентгенологическая динамика легочного процесса у пациента Е.: 1а – срез легких при поступлении в ОРИТ; 1б – до начала гемосорбции в период цитокинового шторма; 1с – после окончания 96 часов гемосорбции и нормализации уровня ИЛ-6; 1д – перед выпиской. Срезы через средние отделы легких.

неизвизных методик: ВПОТ, НИВЛ в режиме СРАР. Все пациенты были выписаны из стационара, длительность пребывания в ОРИТ составляла от 13 до 32 суток, общая длительность госпитализации – 13–46 суток (табл. 4).

Комментарий: анализ концентрации ИЛ-6 выполнялся на анализаторе Immulight 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostic), имеющем верхнюю границу чувствительности метода для ИЛ-6 1000 пг/мл (таким образом концентрация ИЛ-6, например, 7000 пг/мл оценивается анализатором так же, как и, например, 1100 пг/мл: «ИЛ-6 выше 1000 пг/мл»).

В работах, посвященных применению гемосорбции в терапии пациентов в критических состояниях [9] и пациентов с септическим шоком [10], описано, что раннее начало сорбции (в течение первых 24–48 часов) ведет к более благоприятным клиническим исходам [9, 10]. В описанных нами клинических случаях проведение сорбции цитокинов начинали в течение первых 24 часов после поступления пациента в ОРИТ, учитывая патофизиологию развития цитокинового шторма и предполагаемое нарастание концентраций цитокинов. По нашим представлениям и данным последних публикаций, сравнивающих применение гемосорбции и плазмообмена в терапии пациентов с COVID-19 [11], применение продленных

методик (длительностью сутки и более) патофизиологически более обоснованно. Продолжительность одной сессии гемосорбции в нашей работе составляла не менее 24 часов.

В литературе описано, что применение гемосорбции при сепсисе и септическом шоке способствует стабилизации гемодинамики и снижению доз вазопрессорной и инотропной поддержки, быстрому клиренсу лактата, а также увеличивает выживаемость [12]. В работе Iannascone *et al.*, посвященной анализу текущих возможностей медицины в части лечения пациентов с SARS-CoV-2, отмечено что гемосорбционные методики предлагается применять в терапии COVID-19 для сдерживания иммунного ответа, могущего вызвать цитокиновый шторм [7].

Единичные работы, опубликованные в период первой волны COVID-19, описывают благоприятные клинические исходы применения комбинации моноклональных антител и гемосорбции CytoSorb у пациентов с SARS-CoV-2. Так, Maritati *et al.*, иллюстрируя опыт нескольких итальянских стационаров в части применения гемосорбции у реципиентов почки, указывает на то, что использование CytoSorb для удаления чрезмерно высоких концентраций цитокинов потенциально может усиливать эффекты тоцилизумаба [13]. В работе Berlot *et al.* описан положительный эффект сочетанного применения тоцилизумаба в суммарной дозе 800 мг в комбинации с тремя сессиями гемосорбции [14]. Авторы отмечают, что комбинированное применение технологий способствует быстрой нормализации газообмена и рентгенологической картины. Учитывая положительный результат, авторы предлагают рассмотреть возможность использования комбинированных технологий в лечении пациентов с SARS-CoV-2 [14]. В подтверждение этих выводов комбинированное применение моноклональных антител и гемосорбции в терапии описанных нами пациентов способствовало эффективному снижению уровня ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, а также росту числа лимфоцитов после окончания гемосорбции. В работе Rieder *et al.* продемонстрирована существенная разница в концентрациях ИЛ-6 у пациентов, находящихся на ЭКМО с пневмонией, вызванной COVID-19: в группе пациентов, получающих гемосорбцию, уровень ИЛ-6 был в два раза ниже, чем у пациентов, которым гемосорбция не проводилась [15].

При описании патогенеза воспалительной реакции после инфицирования SARS-CoV-2 Tay *et al.* указывает на возможность смягчения иммунопатологических

Таблица 4
Характеристика периода гемосорбции и течения периода госпитализации

Параметр	Пациент Р.		Пациент С.		Пациент Е.		Пациент Б.		Пациент Д.	
Количество сессий гемосорбции	5		3		4		3		2	
Длительность гемосорбции, ч	120		72		96		72		56	
Перерыв между сессиями гемосорбции, ч	8		8		0		0		0	
Тромбоз колонки	1		0		0		0		0	
Показатели	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)	До начала (D0)	После окончания (D1)
ЧСС, в мин	58	78	72	62	88	74	82	77	108	80
ЧД, в мин	19	22	20	24	20	18	20	18	24	22
АД, мм рт. ст.	122/72	128/79	130/80	108/65	120/80	125/65	122/70	132/69	154/92	140/75
Длительность госпитализации в ОРИТ	13		13		32		13		30	
Длительность пребывания в стационаре	24		13		46		18		42	

процессов при применении гемосорбции [16]. Это согласуется с данными, полученными нами ранее, об оказании гемосорбцией CytoSorb иммуномодулирующего действия и о росте числа антител IgM и IgG в плазме крови описываемых нами больных. Так, по нашим наблюдениям, специфический иммунный ответ на вирус начинает формироваться после снижения уровня цитокинов в крови параллельно с ростом числа лимфоцитов [17].

Заключение

Наблюдаемые нами эффекты подтверждают выводы Berlot *et al.*, Maritati *et al.*, Rieder *et al.* и Tay *et al.* и позволяют предположить, что раннее применение гемосорбции на фоне неинвазивных методов респираторной поддержки у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной инфекцией COVID-19 и цитокиновым штормом, позволяет стабилизировать газообмен и остановить дальнейшее прогрессирование ОРДС. Проведение гемосорбции способствует снижению концентраций провоспалительных цитокинов, предотвращает вторичное легочное повреждение. Кроме того, согласно результатам наших наблюдений, применение гемосорбции способствует формированию специфического иммунного ответа на коронавирусную инфекцию.

Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. CytoResc – 'CytoSorb' Rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 Cytokine Storm: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial June 2020 *Trials* 21 (1): 577. DOI: 10.1186/s13063-020-04501-0.
2. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loebl M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, DuB, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Mailland K, Alshamsi F, Belle-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Bow B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May; 46 (5): 854–887. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222812; PMCID: PMC7101866.
3. Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics*. 2014; 8: 141–153. Published 2014 Apr 7. DOI: 10.2147/BTT.S37509

4. Gouveia PA, Ferreira ECG, Cavalcante Neto PM. Organizing Pneumonia Induced by Tocilizumab in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. 2020; 12 (2): e6982. Published 2020 Feb 13. DOI: 10.7759/cureus.6982.
5. Silva S, Amarasekera R, Moorcroft J, Rajakulenthiran T, Singh R. Tocilizumab-induced pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20 (Suppl 2): s57. DOI: 10.7861/clinmed.20-2-s57.
6. Gómez CS, Robles B, Chinarro BJ, Malpartida ME, Mateos CB. Acute Pneumonitis in a Patient with Adult-Onset Disease After Tocilizumab Treatment with Good Response to Anakinra. *Reumatol Clin*. 2016; 12 (6): 345–347. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.08.005.
7. Iannaccone G, Scacciavillani R, Del Buono MG, Camilli M, Ronco C, Lavie CJ, Abbate A, Crea F, Massetti M, Aspromonte N. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med* 2020; 10: 277–287. DOI: 10.1159/000509483.
8. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar; 63 (3): 364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8. Epub 2020 Feb 9. PMID: 32048163; PMCID: PMC7088566.
9. Kogelmann K, Druener M, Jarczok D. Observations: early vs late use of CytoSorb haemoadsorption therapy in critically ill patients *Critical Care* 2016, 20 (Suppl 2): P195 DOI: 10.13140/RG.2.1.1583.8480.
10. Mehta Y, Mehta C, Kumar A, George JV, Gupta A, Nanda S, Kochhar G, Raizada A. Experience with hemoadsorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients. *World J Crit Care Med*. 2020 Jan 31; 9 (1): 1–12. DOI: 10.5492/wjccm.v9.i1.1. PMID: 32104647; PMCID: PMC7031623.
11. Esmaili Vardanjani A, Moayed S, Golitaleh M. COVID-19 Pandemic Hemoperfusion Therapy Versus Plasma Exchange Therapy in Intensive Care. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 19 (S1): 7–9. DOI: 10.18502/ijaa.v19i(s1.r1).2848.
12. Kogelmann K, Jarczok D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017 Mar; 21 (1): 74. PMID: 28343448. PMCID: PMC5366999. DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9.
13. Maritati F, Cerutti E, Zuccatosta L, Fiorentini A, Finale C, Ficoresco M, Cristiano F, Capestro A, Balestra E, Taruscia D, Vivarelli M, Donati A, Perna GP, Giacometti A, Tavio M, Onesta M, Di Sante L, Raghino A. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients: Experience of the Italian Marche region. *Transpl Infect Dis*. 2020 Oct; 22 (5): e13377. DOI: 10.1111/tid.13377. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32573895; PMCID: PMC7361066.
14. Berlot G, Tomasini A, Roman Pognuz E, Randino A, Chiella F, La Fata C, Piva M, Amato P, di Maso V, Bianco F, Gerini U, Tomietto P, Trenti T. The Combined Use of Tocilizumab and Hemoadsorption in a Patient with SARS-CoV-2-Associated Pneumonia: A Case Report. *Nephron*. 2020; 144 (9): 459–462. DOI: 10.1159/000509738. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32694244; PMCID: PMC7445375.
15. Rieder *et al.* Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation *Critical Care* (2020) 24: 435.
16. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun; 20 (6): 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672.
17. Rybalko *et al.* CytoSorb Use of CytoSorb in the treatment of severe ARDS in the course of suspected SARS-CoV-2 infection February 2021 DOI: 10.13140/RG.2.2.23390.77122.

Статья поступила / Received 11.05.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.05.2021

Принята к публикации / Accepted 24.05.2021

Сведения об авторах

Рыбалко Андрей Сергеевич, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 3¹

Воронин Александр Викторович, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 4¹

Вагулин Александр Олегович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 4¹

Сарыглар Айдыс Сергеевич, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3¹

Заболотская Людмила Владимировна, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3¹

Переходов Сергей Николаевич, д.м.н., проф., гл. врач¹

Карпун Николай Александрович, д.м.н., зам. гл. врача по мед. части¹, проф. кафедры анестезиологии и неотложной медицины²

Чоус Николай Иванович, к.м.н., зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии¹, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины²

Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины²

¹Московский клинический центр инфекционных болезней «Воронцовское» ГБУЗ «Городская больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Рыбалко Андрей Сергеевич, E-mail: rybalko_a@internet.ru

About authors

Rybalko Andrei S., head of Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3¹

Voronin Alexander V., head of Resuscitation and Intensive Care Unit No. 4¹

Vagulin Alexander O., anesthesiologist-resuscitator of Dept of Resuscitation and Intensive Care No. 4¹

Saryglar Aydis S., anesthesiologist-resuscitator of Dept of Resuscitation and Intensive Care No. 3¹

Zabolotskaya Lyudmila V., anesthesiologist-resuscitator of Dept of Resuscitation and Intensive Care No. 3¹

Perekhodov Sergey N., PhD Med, professor, chief physician¹

Karpun Nikolay A., DM Sci, deputy chief physician for medical part¹, professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

Chaus Nikolay I., PhD Med, deputy chief physician for anesthesiology and intensive care¹, associate professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

Evdokimov Evgeny A., DM Sci, professor, head of Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

¹Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases 'Voronovskoye' of City Hospital n.a. V.P. Demikhov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Rybalko Andrei S., rybalko_a@internet.ru

Для цитирования: Рыбалко А.С., Воронин А.В., Вагулин А.О., Сарыглар А.С., Заболотская Л.В., Переходов С.Н., Карпун Н.А., Чоус Н.И., Евдокимов Е.А. Опыт раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19-ассоциированном респираторном дистресс-синдроме. *Медицинский алфавит*. 2021; (17): 71–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-71-75>

For citation: Rybalko A.S., Voronin A.V., Vagulin A.O., Saryglar A.S., Zabolotskaya L.V., Perekhodov S.N., Karpun N.A., Chaus N.I., Evdokimov E.A. Early use of cytokine adsorption in treatment of COVID-19 associated respiratory distress Syndrome. *Medical alphabet*. 2021; (17): 71–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-71-75>

Современные представления о патофизиологических механизмах перипартальной кардиомиопатии

В. Д. Казанцева¹, Л. Д. Хидирова², Н. А. Кокоулина²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва

²ГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ данных литературы с целью изучения патофизиологических механизмов развития перипартальной кардиомиопатии.

Методы и материалы исследования. Был проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной патогенетическим механизмам развития ИРАН. Учитывались публикации не старше 6 лет, опубликованные в специализированных медицинских журналах и руководствах.

Результаты. Согласно данным современных исследований, посвященных особенностям развития перипартальной кардиомиопатии, большое внимание уделено факторам риска заболевания, в частности возрастному акушерскому анамнезу, беременностью двойней и более, артериальной гипертензии. Кроме этого, доказано значение генетической предрасположенности, воспалительного синдрома и изучается васкуло-гормональная теория. Обсуждаются сложные вопросы этиопатогенеза заболевания, включая миокардит, роль системы «пролактин – катепсин – пролактин 16 kDa», нарушение питания.

Заключение. Патофизиологический механизм развития перипартальной кардиомиопатии представляется как сложное сочетание воспалительных изменений в миокарде с участием кардиотоксического субфрагмента – пролактина 16 kDa, вызывающего поражение и дисфункцию эндотелия при гемодинамическом стрессе на фоне возможных генетических изменений, что приводит к повреждению кардиомиоцитов и снижению сократительной способности миокарда. В изучении факторов риска развития этой кардиомиопатии следует отметить, что все они так или иначе связаны с возрастом матери и количеством беременностей, а также оказывают негативное влияние на эндотелий и циркуляторное русло в целом. Вполне вероятно, что более старший возраст или длительный акушерский анамнез обуславливают снижение компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы женщины, предрасполагая к развитию ПКМП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перипартальная кардиомиопатия, патогенетические особенности, пролактин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Current understanding of pathophysiological mechanisms of peripartum cardiomyopathy

V. D. Kazantseva¹, L. D. Khidirova², N. A. Kokoulina²

¹Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To analyze literature data in order to study the pathophysiological mechanisms of development of peripartum cardiomyopathy.

Research methods and materials. A review of modern Russian and foreign, mainly English-speaking, literature on the pathogenetic mechanisms of IPAH development was carried out. We took into account publications not older than 6 years, published in specialized medical journals and guidelines.

Results. According to the data of modern studies devoted to the peculiarities of the development of peripartum cardiomyopathy, much attention is paid to the risk factors of the disease, in particular the age-related obstetric history, pregnancy with twins or more, and arterial hypertension. In addition, the significance of genetic predisposition, inflammatory syndrome has been proven, and the vasculo-hormonal theory is being studied. Difficult issues of the etiopathogenesis of the disease, including myocarditis, the role of the prolactin-cathepsin-prolactin 16 kDa system, and malnutrition are discussed.

Conclusion. Pathophysiological mechanism of development of peripartum cardiomyopathy, appears as a complex combination of inflammatory changes in the myocardium with the participation of a cardiotoxic subfragment – prolactin 16 kDa, which causes damage and dysfunction of the endothelium under hemodynamic stress against the background of possible genetic changes, which leads to damage to cardiomyocytes and a decrease in myocardial contractility.

KEY WORDS: peripartum cardiomyopathy, pathogenetic features, prolactin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was not sponsored.

Согласно определению Европейского общества кардиологов, кардиомиопатия (КМП) – заболевание миокарда, сопровождающееся его структурными и функциональными изменениями при отсутствии наличия ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), врожденных пороков сердца, приобретенных пороков сердца, болезней накопления [1]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения,

КМП – заболевание миокарда неизвестной этиологии с преобладанием кардиомегалии и сердечной недостаточности (СН) [2]. Наиболее распространенными КМП являются гипертрофическая и дилатационная. К первичным приобретенным КМП относятся воспалительная, стрессовая, перипартальная, тахикардия-индуцированная и КМП детей от матерей с инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) [3].

Этиология КМП, возникающих *de novo* в связи с беременностью, разнообразна. КМП – редкие заболевания, которые, однако, могут вызывать серьезные осложнения, внося существенный вклад в материнскую заболеваемость и смертность во время беременности и в послеродовом периоде [4].

Перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) – это потенциально опасное для жизни заболевание, обычно проявляющееся в виде СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в III триместре беременности или в послеродовом периоде у женщин без какой-либо другой причины развития СН [5].

Согласно консенсусу, созданному Национальным институтом сердца, легких и крови США (NHLBI) в 1990-х годах, ППКМ определена как СН, которая развивается на последнем месяце беременности или до 5 месяцев после родов с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ) менее 45 % [6]. Основанием для исключения женщин с СН до последнего месяца беременности было избежать неправильной классификации ранее существовавших КМП, которые обычно становятся симптоматическими на ранних сроках беременности. Тем не менее большая часть пациентов, которые в остальном соответствуют критериям ППКМ, поступают до 36 недель беременности, вызывает опасения, что определение NHLBI может быть чрезмерно ограниченным и может привести к заниженной верификации диагноза ППКМ [7].

Поскольку алгоритм диагностики для подтверждения ППКМ до конца не разработан, заболевание остается диагнозом исключения, и необходимо дифференцировать его с другими заболеваниями. В частности, следует отличать обострение ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний в результате гемодинамических изменений, опосредованных беременностью, от ППКМ. Сообщалось о случаях синдрома Такоубо во время III триместра или после экстренного родоразрешения, что требует тщательной дифференциальной диагностики от ППКМ [8].

Заболеваемость ППКМ сильно различается в зависимости от этнического, расового и регионального происхождения женщин. Согласно эпидемиологическим данным, африканки и афроамериканки подвержены более высокому риску развития ППКМ с частотой 1:100 беременностей в Нигерии и 1:299 в Гаити, тогда как заболеваемость среди жителей Германии колеблется от 1:1500 беременностей, в Дании до 1:10000 [9, 10, 11]. В США за последние годы описан рост заболеваемости ППКМ. В крупном исследовании, проведенном в США, афроамериканским женщинам был поставлен диагноз ППКМ, а также установлена более высокая вероятность ФВЛЖ менее 30 % по сравнению с женщинами европейского происхождения [9]. В когорте японцев заболеваемость составила всего 1:20000 [12].

В 2008 году Эллиотт и соавт. определили ППКМ как форму ДКМП во время беременности, которая может быть обусловлена гемодинамическими изменениями, воспалением или генетической предрасположенностью [13]. Рабочая группа Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК описала ППКМ как идиопатическую КМП, возникающую

во время или вскоре после беременности, связанную с СН и систолической дисфункцией ЛЖ, сниженной до ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ [14].

Этиология ППКМ неясна, и в настоящее время нет единого мнения об оптимальных методах лечения. В этой статье изложено текущее понимание его патогенеза, диагностики и лечения.

Факторы риска

Возраст беременной старше 30 лет является хорошо известным независимым фактором риска для ППКМ [15]. Согласно недавнему анализу в США, частота ППКМ составляла один случай на 1200 живорождений среди женщин в возрасте 20–29 лет, один случай на 790 живорождений среди женщин в возрасте 30–39 лет и один случай на 270 живорождений среди женщин в возрасте 40–54 лет [16]. Крупное общенациональное популяционное исследование показало, что частота встречаемости является наибольшей в возрасте 40–54 лет и составляет 36,7 случая на 10 тысяч рождений [17].

Артериальная гипертензия (АГ) и преэклампсия (ПЭ) – хорошо известные факторы риска ППКМ. Данные международного метаанализа, включающего 979 пациентов, показали, что АГ и ПЭ присутствуют у 22 % пациентов с ППКМ по сравнению с 5 % пациентов в общей популяции [18]. В своем исследовании Као с соавт. выявили, что АГ присутствует у 46,9 % пациентов с ППКМ по сравнению с 6,4 % пациентов без ППКМ [19]. Гестационная АГ также является значимым фактором риска ППКМ [20]. Афана с соавторами в своем ретроспективном исследовании обнаружили, что гестационная АГ присутствует у 53,5 % пациентов с ППКМ по сравнению с контрольной группой – 9,9 % [21]. Другой ретроспективный анализ 187 пациенток с ППКМ показал, что гестационная АГ более распространена у афроамериканок (61 %) по сравнению с пациентками другой расы (41 %) и одновременно связана с более низкими показателями восстановления фракции выброса ЛЖ после беременности [22]. Крупные национальные регистры выявили несколько других сопутствующих заболеваний, связанных с ППКМ: сахарный диабет, анемия и аутоиммунные заболевания [23].

Патогенетические аспекты ППКМ

Васкуло-гормональная теория. Совсем недавно ангиогенный дисбаланс в перинатальном периоде был предложен в качестве возможного патофизиологического механизма ППКМ [24]. Во время беременности плацента секретирует растворимый вариант рецептора 1 фактора роста эндотелия сосудов, растворимую Fms-подобную тирозинкиназу 1 (sFlt 1), которая связывается с циркулирующим проангиогенным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и снижает уровень фактора роста плаценты [25]. При ПЭ или АГ нарушение гомеостаза изменяет функцию сосудистого русла в почках и приводит к АГ и протеинурии. Эта теория была подтверждена на моделях *in vivo*, у которых при разведении без специфических факторов VEGF развивается тяжелая ППКМ [5]. В клинических

исследованиях также было обнаружено, что через год после постановки диагноза у пациентов с ППКМ уровни VEGF в крови выше по сравнению с контрольной группой, в то время как соотношение рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1 и sFlt 1 снижено [26]. Этот фермент был задействован в нейтрализации неблагоприятных эффектов активных форм кислорода (АФК), повышение которых приводит к активации катепсина D – протеазы, ответственной за расщепление гормона пролактина на ангиостатический и проапоптотический субфрагмент 16 кДа. Это способствует апоптозу в эндотелиальных клетках и активирует эндотелиальные клетки miR-146a в экзосомы, которые затем секретируются и улавливаются кардиомиоцитами [27]. *In vivo* Hilfiker-Kleiner с соавт. показали, что АФК вызывают повышение уровня пролактина, что связано с дисфункцией эндотелиальных клеток сосудистого русла и дисфункцией кардиомиоцитов. В моделях *in vivo* наблюдалась высокая встречаемость ППКМ, что свидетельствует о важной роли, которую пролактин может играть в патофизиологических механизмах. Кроме того, применение бромкриптина у мышей не приводило к ППКМ [28]. Делеция активированного пролифератором рецептора гамма-коактиватора-1 α способствует васкулотоксичности двумя путями: активацией 16-кДа-опосредованного пролактином пути и потерей периваскулярного VEGF-опосредованного пути (который ограничивает местное производство VEGF в сердце). Следовательно, существует ангиогенный дисбаланс в сердце во время перипартального периода, вызванный системными антиангиогенными сигналами на поздних сроках беременности и восприимчивостью организма из-за недостаточной местной проангиогенной защиты в сердце [29].

Данная теория считается очень перспективной, поскольку прямо коррелирует с возникновением ППКМ в послеродовом периоде, когда гормональный дисбаланс наиболее выражен. Кроме того, sFlt 1 сильно взаимосвязан с ПЭ и многоплодной беременностью, оба из которых отмечены высокой секрецией данного белка.

Генетическая предрасположенность. О семейном анамнезе СН сообщается у 15 % пациентов с ППКМ, что указывает на генетический компонент [30]. Ретроспективное исследование изучало связь семейного ППКМ и обнаружило, что у подгруппы пациентов ППКМ с определенными генами было начальное проявление семейной кардиомиопатии [31]. Полногеномное исследование 79 пациентов с ППКМ выявило полиморфизм гена рядом с предполагаемым геном гомеостаза сосудов белковым препропротеином (PTNgr), связанным с паратиреоидным гормоном как с ППКМ. Генетическое тестирование рекомендовано в качестве инструмента скрининга для пациентов с семейным анамнезом ППКМ [32].

Генетически обусловленная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) может проявляться в раннем возрасте, и иногда ее трудно дифференцировать от ППКМ. Действительно, недавние наблюдения подтверждают мнение о том, что около 15–20 % пациентов с послеродовой СН несут мутации, которые, как известно, вызывают КМП,

то есть такие гены, как титин, тяжелая цепь бета-миозина, миозин-связывающий протеин C (MYBPC3), ламин A / C или альфа-субъединица 5 натриевого потенциал-зависимого канала (SCN5A) [33]. Одна из теорий состоит в том, что у женщин с положительным генотипом без клинических симптомов до беременности физиологический стресс во время беременности и родов может выявить скрытое течение ДКМП [34]. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования в отношении мутаций или полиморфизмов в генах, регулирующих метаболизм, реакцию на окислительный стресс, ангиогенез и иммунную систему, а также более высокую частоту ППКМ у женщин африканской расы.

Гемодинамические изменения. В течение физиологически протекающей беременности сердечный выброс увеличивается на 30–50 % за счет увеличения ударного объема в течение первых двух триместров беременности. Во второй половине беременности сердечный выброс увеличивается за счет увеличения частоты сердечных сокращений на 10–15 ударов в минуту (вторично по отношению к повышению симпатического тонуса). Системное сосудистое сопротивление снижается в конце II триместра, а затем увеличивается в конце III триместра. Сердце претерпевает концентрическое ремоделирование и умеренную эксцентрическую гипертрофию. Во время родов сердечный выброс постепенно увеличивается на 80 %. Гемодинамические изменения полностью восстанавливаются через 6 месяцев. ППКМ может быть результатом сочетания окислительного стресса и физиологических изменений, связанных с беременностью. Однако важно отметить, что ППКМ представляет собой отдельный патофизиологический процесс, а не декомпенсацию, лежащую в основе СН. Следовательно, более вероятно, что многофакторный механизм является причиной ППКМ у этих пациентов [35].

Воспалительное заболевание. ППКМ имеет уникальный патогенез, отличный от других форм СН. Беременность сопровождается иммунодефицитным состоянием, что предрасполагает к риску возникновения инфекций, в том числе вируса Эпштейна-Барр, и других осложнений, включая миокардит. Воспаление и цитокин-опосредованные события связаны с ППКМ, которые могут влиять на беременных женщин иначе. СН и другие КМП также связаны с увеличением воспалительных маркеров, включая цитокины, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и С-реактивный белок (СРБ) [36]. Ретроспективное исследование с участием 64 пациенток выявило статистически значимое повышение маркеров воспаления при беременности у женщин с ППКМ по сравнению с женщинами без ППКМ [37]. Эти маркеры служили прогностическими индикаторами госпитальной летальности и сердечно-сосудистых осложнений при наблюдении в течение 6 месяцев после родов. Также в исследовании с участием 100 пациентов было выявлено, что повышение уровня СРБ напрямую коррелирует с уровнем ФВ ЛЖ [38].

Гормональные изменения. В исследовании показано, что уровень пролактина, белок 16 кДа, секретируемый передней долей гипофиза, играет роль в патогенезе ППКМ. Сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT (STAT3) активируется в сердце матери во время физиологически протекающей беременности и в послеродовой период [39]. Посредством различных механизмов окислительный стресс стимулирует кардиомиоциты к экспрессии катепсина D – фермента, который расщепляет пролактин на фрагмент 16 кДа, что вызывает эндотелиальную дисфункцию.

Последующие исследования той же группы показали, что пролактин 16 кДа оказывает кардиотоксическое действие за счет активации микроРНК-146a (miR-146a). Фрагмент 16 кДа способствует высвобождению экзосом эндотелиальными клетками, содержащими miR-146a и другие микроРНК. MiR-146a блокирует несколько путей, включая ErbB4, Nras и Notch1, которые приводят к гибели кардиомиоцитов. У женщин с ППКМ повышен уровень циркулирующей miR-146a, который нормализуется после приема бромокриптона [27]. Таким образом, miR-146a может быть как биомаркером, так и терапевтической мишенью ППКМ.

Аутоиммунные механизмы. Небольшие серии исследований показали, что аутоантитела против адренергических рецепторов и саркомерных белков чаще встречаются у пациентов с ППКМ [40, 41]. Однако клиническое значение этих результатов в настоящее время неизвестно.

Закключение

Патофизиологический механизм развития перипартальной кардиомиопатии представляется как сложное сочетание воспалительных изменений в миокарде с участием кардиотоксического субфрагмента – пролактина 16 кДа, вызывающего поражение и дисфункцию эндотелия при гемодинамическим стрессе на фоне возможных генетических изменений, что приводит к повреждению кардиомиоцитов и снижению сократительной функции миокарда. В изучении факторов риска развития данной КМП следует отметить, что все они так или иначе связаны с возрастом матери и количеством беременностей, в конечном итоге оказывая негативное влияние на эндотелий сосудов и циркуляторное русло в целом. Вполне вероятно, что более поздний возраст или отягощенный акушерский анамнез обуславливает снижение компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы женщины, предрасполагая к развитию ППКМ.

Список литературы / References

- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39 (34): 3165–3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- van Hagen IM, Boersma E, Johnson MR, et al. Global cardiac risk assessment in the Registry Of Pregnancy And Cardiac disease: results of a registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18 (5): 523–533. DOI: 10.1002/ehf.501.
- Masarone D, Kaski JP, Pacileo G, et al. Epidemiology and Clinical Aspects of Genetic Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin*. 2018; 14 (2): 119–128. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.12.007.

- Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy. *Heart*. 2019; 105 (20): 1543–1551. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313476.
- Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016; 133 (14): 1397–1409. DOI: 10.1161/circulationaha.115.020491.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000; 283 (9): 1183–1188. DOI: 10.1001/jama.283.9.1183.
- Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (7): 659–670. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.047.
- Citro R, Lyon A, Arbustini E, et al. Takotsubo Syndrome After Cesarean Section: Rare But Possible. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (16): 1838–1839. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.035.
- Irizarry OC, Levine LD, Lewey J, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Between African American and Non-African American Women. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (11): 1256–1260. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.3574.
- Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2013; 108 (4): 366. DOI: 10.1007/s00395-013-0366-9.
- Ersbøll AS, Johansen M, Damm P, Rasmussen S, Vejstrup NG, Gustafsson F. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19 (12): 1712–1720. DOI: 10.1002/ehf.882.
- Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ J*. 2011; 75 (8): 1975–1981. DOI: 10.1253/circj.10-1214.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29 (2): 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
- Silwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12 (8): 767–778. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq120.
- Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (7): 659–670. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.047.
- Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (3): e001056. Published 2014 Jun 4. DOI: 10.1161/JAHA.114.001056.
- Guldbrandt Hauge M, Johansen M, Vejstrup N, Gustafsson F, Damm P, Ersbøll AS. Subsequent reproductive outcome among women with peripartum cardiomyopathy: a nationwide study. *BJOG*. 2018; 125 (8): 1018–1025. DOI: 10.1111/1471-0528.15046.
- Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (18): 1715–1723. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.717.
- Kao DP, Hsieh E, Lindenfeld J. Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013; 1 (5): 409–416. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.011.
- Rana KF, Saeed A, Shamim SA, Tariq MA, Malik BH. The Association between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Peripartum Cardiomyopathy. *Cureus*. 2019; 11 (10): e5867. Published 2019 Oct 8. DOI: 10.7759/cureus.5867.
- Afana M, Brinjikji W, Kao D, et al. Characteristics and In-Hospital Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Diagnosed During Delivery in the United States From the Nationwide Inpatient Sample (NIS) Database. *J Card Fail*. 2016; 22 (7): 512–519. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.02.008.
- Goland S, Modi K, Hatamizadeh P, Elkayam U. Differences in clinical profile of African-American women with peripartum cardiomyopathy in the United States. *J Card Fail*. 2013; 19 (4): 214–218. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.03.004.
- Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016; 133 (14): 1397–1409. DOI: 10.1161/circulationaha.115.020491.
- Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (7): 827–843. DOI: 10.1002/ehf.1493.
- Honigberg MC, Cantonwine DE, Thomas AM, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia. *J Perinatol*. 2016; 36 (3): 172–177. DOI: 10.1038/jp.2015.170.
- Goland S, Weinstein JM, Zalik A, et al. Angiogenic Imbalance and Residual Myocardial Injury in Recovered Peripartum Cardiomyopathy Patients. *Circ Heart Fail*. 2016; 9 (11): e003349. DOI: 10.1161/circheartfailure.116.003349.
- Halkein J, Tabruyn SP, Rieke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013; 123 (5): 2143–2154. DOI: 10.1172/JCI64365.
- Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J*. 2017; 38 (35): 2671–2679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx355.
- Arany Z. Understanding Peripartum Cardiomyopathy. *Annu Rev Med*. 2018; 69: 165–176. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-090545.
- Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016; 374 (3): 233–241. DOI: 10.1056/NEJMoa1505517.

31. Lee YZJ, Judge DP. The Role of Genetics in Peripartum Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017; 10 (5-6): 437-445. DOI: 10.1007/s12265-017-9764-y.
32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 30;]. *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
33. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016; 374 (3): 233-241. DOI: 10.1056/NEJMoa1505517.
34. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2018; 114 (10): 1287-1303. DOI: 10.1093/cvr/cvy122.
35. Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17 (11): 718-731. DOI: 10.1038/s41569-020-0390-z.
36. Sarojini A, Sai Ravi Shanker A, Anitha M. Inflammatory Markers-Serum Level of C-Reactive Protein, Tumor Necrotic Factor- α , and Interleukin-6 as Predictors of Outcome for Peripartum Cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol India*. 2013; 63 (4): 234-239. DOI: 10.1007/s13224-013-0428-9.
37. Ekizler FA, Cay S. A novel marker of persistent left ventricular systolic dysfunction in patients with peripartum cardiomyopathy: monocyte count-to-HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 19 (1): 114. Published 2019 May 15. DOI: 10.1186/s12872-019-1100-9.
38. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006; 27 (4): 441-446. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi481.
39. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007; 128 (3): 589-600. DOI: 10.1016/j.cell.2006.12.036.
40. Liu J, Wang Y, Chen M, et al. The correlation between peripartum cardiomyopathy and autoantibodies against cardiovascular receptors. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e86770. Published 2014 Jan 23. DOI: 10.1371/journal.pone.0086770.
41. Haghighi A, Kaya Z, Schwab J, et al. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015; 110 (6): 60. DOI: 10.1007/s00395-015-0517-2.

Статья поступила / Received 24.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 14.05.2021
Принята к публикации / Accepted 17.05.2021

Сведения об авторах

Казанцева Валерия Дмитриевна, клинический ординатор II года обучения¹.
E-mail: shapee08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4011-3195
Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины². E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Кокорулина Наталья Анатольевна, студентка IV курса 1-й группы лечебного факультета². E-mail: ncocoulina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2422-7683

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва
² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Автор для переписки: Казанцева Валерия Дмитриевна. E-mail: shapee08@mail.ru

About authors

Kazantseva Valeriya D., resident physician¹. E-mail: shapee08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4011-3195
Khidirova Lyudmila D., DM Sci, associate professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: shapee08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Kokoulina Natalia A., 4th year student of the 1st group of the medical faculty². E-mail: ncocoulina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2422-7683

¹ Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia
² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Kazantseva Valeriya D. E-mail: shapee08@mail.ru

Для цитирования: Казанцева В.Д., Хидирова Л.Д., Кокорулина Н.А. _ Современное представление о патофизиологических механизмах перипартальной кардиомиопатии. *Медицинский алфавит*. 2021; (17): 76-80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-76-80>

For citation: Kazantseva V.D., Khidirova L.D., Kokoulina N.A. Current understanding of pathophysiological mechanisms of peripartum cardiomyopathy. *Medical alphabet*. 2021; (17): 76-80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-76-80>



**Подписка на журнал
2021 год**



**Медицинский
алфавит**

«Медицинский алфавит». Серия «Кардиология и неотложная медицина»

Печатная версия – 500 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 350 руб. за номер.
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфамед»

ИНН 7716213348
Р/с № 40702810738090108773
ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит

Серия «Кардиология и неотложная медицина» – 4 выпуска в 2021 году.

Цена (за год) 2000 руб. печатная версия или 1 400 руб. электронная версия.

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Федеральное государственное бюджетное учреждение
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ
Министерства здравоохранения Российской Федерации



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Национальное Общество
Профилактической кардиологии



КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021

Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция
и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России



7-9 сентября 2021 года, Москва

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021» и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID - 19. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Научная программа Конференции будет включать пленарные заседания, научные симпозиумы, научные сессии «Завтрак в Кардиоцентре», сателлитные симпозиумы, встречи с экспертами, круглые столы, телеконференции, мастер-классы, кардиологические «баттлы», постерные доклады, а также Конкурс молодых ученых, Конкурс на лучший постерный доклад, Конкурс на лучшие клинические практики в кардиологии, Конкурс на лучший волонтерский проект для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Победители Конкурсов будут награждены дипломами и ценными призами.

Научная программа Конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru.
Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно.
Электронная регистрация проводится на сайте www.cardioweb.ru.

ПЕРИНДОПРИЛ ПЛЮС

(Индапамид + Периндоприл)



Формы выпуска: 1,25 мг + 4 мг № 30; 2,5 мг + 8 мг № 30

Фармгруппа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + иАПФ)

Показания к назначению: эссенциальная гипертензия

Основное действие:

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ

ДИУРЕТИЧЕСКОЕ

ВАЗОДИЛАТИРУЮЩЕЕ

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНАЦИИ ИНДАПАМИД + ПЕРИНДОПРИЛ:

Комбинированный препарат с фиксированными дозами 2 веществ с различными механизмами действия

Комбинация индапамида и периндоприла **усиливает антигипертензивное действие каждого из них**

Комбинированное применение не изменяет фармакокинетические параметры по сравнению с раздельным приемом препаратов периндоприл и индапамид

- Эффекты Периндоприла и Индапамида не суммируются, а взаимно усиливают действие друг друга за счет влияния одновременно на несколько точек приложения
- Позволяет добиться целевых цифр АД, используя более низкие дозы каждого из препаратов, чем необходимо при монотерапии
- Риск развития неблагоприятных побочных эффектов и осложнений уменьшается