

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ТОМ 12

№ 3-4

2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)



**ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

**РИСК РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

**ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ЭПИЗОДЫ
НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ

Журнал включен в перечень изданий ВАК (Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук).

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

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

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 3-4 ^{ТОМ 12} '18

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостаk Надежда Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (РНИМУ им. Н. И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru
Редактор М.Ю. Андрианова
Корректор А.М. Султанова
Дизайн Е. В. Степанова
Верстка О. В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И. В. Шургаева,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А. В. Донских, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Клиницист» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статье представлена

точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)

Клиницист. 2018.
Том 12. № 3-4. 1-64.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколог»
Тираж 10000 экз.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, заместитель главного врача по терапевтической помощи Городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Жиляев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный врач АО «Юроплан Медикал Сентер» (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, ВРИО директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олего Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия)

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, почетный Президент Всероссийского научного общества кардиологов, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный терапевт, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С. Х. Авдалбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Виноградова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заслуженный педагог РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лиляна Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемицану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением абдоминальной онкопатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Стоянов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рильски (София, Болгария)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБНУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алеся Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Клиницист» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт — Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья — не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев — не более 8 страниц.

Обзор литературы — не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме — не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими ис-

следованиями и описаниями клинических случаев),

— при наличии финансирования исследования — указать его источник (грант и т. д.),

— благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, артериальное давление (АД)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 20-25, в обзорах литературы — не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу klinitsist@gmail.com или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2008, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

№ 3-4 VOL. 12
'18

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the of Acad.A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy Medical Faculty, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, State Institute of Improvement of Doctors of the Ministry of Education of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Acad.A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2006

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse,
Build. 15, Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor **M. Yu. Andrianova**
Proofreader **A.M. Sultanova**
Designer **E. V. Stepanova**
Maker-up **O. V. Goncharuk**
Subscription & Distribution Service

I. V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A. V. Donskih, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
PI № FS 77-36931 dated
21 July 2009.

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must
necessarily be made to the
"Klinisist". The editorial board is
not responsible

for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the
editorial board.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)

The Clinician. 2018. Vol. 12.
№ 3-4. 1-64.

© PH «ABV-Press», 2018
Printed at the Mediicolor LLC
10,000 copies

<http://klinisist.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Gilyarov, MD, PhD, Head of the Regional Vascular Center, Deputy Chief Physician for therapeutic care, N. I. Pirogov City Clinical Hospital, Associate Professor of Department of Preventive and Emergency Cardiology, Professor of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia, Professor of Department of Faculty Therapy No 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy V. Zhilyaev, MD, PhD, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Physician of «European Medical Center» (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Family Medicine, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Institute of Postgraduate Education, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Inter-disciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, MD, PhD, Professor, Head of Urology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology Anatomy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Dmitry A. Napalkov, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of Therapeutic Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Rheumatology Department of the Institute of Professional Education, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Therapeutic Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Raphael G. Oganov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorable President of the Russian National Scientific Society of Cardiologists, Chief Research Scientist, State Research Center of National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Director of Clinic of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N. I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of Department of Skin Diseases and Cosmetology of Additional Professional Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy, I. P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S. H. Avdalbekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Tatiana L. Vinogradova, MD, PhD, Professor, Honored Teacher of the Russian Federation, Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology and Nephrology, Chisinau state N. Testemitanu University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail ogly Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physiotherapist Rheumatological Center «AYAN», Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Director of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of Moscow, Chief General Practitioner of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E. E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareyev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M. V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Abdominal Oncopathology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Member of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

SCIENTIFIC EDITORS

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Arfenya E. Karamova, PhD, Lead Researcher of the Scientific Division, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alesya A. Klimentko, PhD, Associate Professor Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А. С. Шилова, А. В. Шерашов, Е. С. Першина, Д. Ю. Щекочихин, М. Ю. Гиляров

**Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий:
современное состояние проблемы и подходы к диагностике** 10

ОБЗОР

Д. П. Котова, В. С. Шеменкова

Факторы риска респираторных осложнений у пациентов в периоперационном периоде 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. В. Матвеев, А. Е. Крашенинников, Е. А. Егорова, А. Г. Дормидор

**Анализ нежелательных реакций антигипертензивных препаратов,
зарегистрированных в Республике Крым за период 2011–2016 гг.** 21

В. Ю. Шило, И. Ю. Драчев

**Гипотензивные эпизоды на программном гемодиализе в ходе диализной процедуры:
современный подход к диагностике, профилактике и коррекции** 30

*Т. М. Мураталиев, В. К. Звенцова, З. Т. Раджапова, И. В. Калиничева, Н. Ж. Жанышбекова,
Султан у. Э., С. Ю. Мухтаренко*

**Возрастная и гендерная характеристика распространенности дислипидемии
среди жителей г. Бишкек** 37

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В. А. Фомина, О. В. Евсина, Е. А. Глазкова, В. С. Агафонова, К. А. Ткаченко

**Клинический случай перипаргальной кардиомиопатии, возникшей
в III триместре беременности** 45

Д. П. Котова, В. С. Шеменкова, Н. Н. Семенов, А. А. Удовиченко, А. А. Богданова

Кардиотоксические эффекты химиотерапевтического лечения у онкологического больного 51

Е. Ф. Махнырь, Н. О. Инасаридзе

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: путь к диагнозу 56

НОВОСТИ ПАРТНЕРОВ

«Мы открыты для всех врачей!» 62

CONTENTS

EDITORIAL

A.S. Shilova, A.V. Sherashov, E.S. Pershina, D.Yu. Shekochikhin, M.Yu. Gilyarov

**Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries:
current state of the problem and diagnostic approaches 10**

REVIEW

D.P. Kotova, V.S. Shemenkova

Risk factors for respiratory complications in patients in the perioperative period 15

ORIGINAL INVESTIGATIONS

A.V. Matveev, A.E. Krashennikov, E.A. Egorova, A.G. Dormidor

**Analysis of adverse reactions of antihypertensive drugs registered
in the Republic of Crimea for the period 2011–2016. 21**

V.Yu. Shilo, I.Yu. Drachev

**Hypotensive episodes on program hemodialysis during dialysis procedure:
modern approach for diagnostics, prophylaxis and correction. 31**

*T.M. Murataliev, V.K. Zventsova, Z.T. Radzhapova, I.V. Kalinicheva, N.Zh. Zhanyshbekova,
Sultan u.E., S.Yu. Mukhtarenko*

Age and gender characteristics of dyslipidemia prevalence among the Bishkek city residents 37

CASE REPORT

V.A. Fomina, O.V. Evsina, E.A. Glazkova, V.S. Agafonova, K.A. Tkachenko

Clinical case of peripartum cardiomyopathy in the third trimester of pregnancy 45

D.P. Kotova, V.S. Shemenkova, N.N. Semenov, A.A. Udovichenko, A.A. Bogdanova

Cardiotoxic effects of chemotherapeutical treatment in oncological patient 51

E.F. Makhnyr, N.O. Inasaridze

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the path to diagnosis 56

PARTNERS NEWS

“We are open for all doctors!” 62

ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

А.С. Шилова^{1,2}, А.В. Шерашов¹, Е.С. Першина¹, Д.Ю. Шекочихин^{1,2}, М.Ю. Гиляров^{1,2}
¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»;
 Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;
²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
 Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1
Контакты: Александра Сергеевна Шилова a.s.shilova@gmail.com

Актуальность проблемы инфаркта миокарда (ИМ) без обструктивного атеросклероза коронарных артерий (ИМБОКА) возрастает с каждым годом по мере накопления все большей статистической информации. Согласно текущим представлениям, ИМБОКА отмечается в среднем в 6 % всех случаев ИМ. Диагноз ИМБОКА, согласно 4-му универсальному определению ИМ и согласительному документу рабочей группы по ИМБОКА, может быть установлен при сочетании критериев ИМ с незначимым поражением коронарного русла при проведении коронароангиографии и при отсутствии другой значимой причины повышения уровня тропонина. Как известно, к повышению уровня тропонина в анализах крови могут приводить разнообразные патологические состояния как кардиальной, так и внесердечной природы. Таким образом, возникает потребность уточнения каждого отдельного подозрения на ИМБОКА. Среди методов диагностики ИМБОКА, кроме электрокардиографии, эхокардиографии и коронароангиографии, необходимых для верификации диагноза ИМ, особую значимость имеет магнитно-резонансная томография миокарда с внутривенным контрастным усилением гадолинием, позволяющая отличить ишемическое поражение миокарда от других поражений миокарда различного генеза. Также с целью уточнения причин каждого отдельного случая ИМБОКА информативными являются методы внутрисосудистой визуализации (оптическая когерентная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование). С учетом вазоспазма как одного из механизмов развития ишемии миокарда, лежащего в основе ИМБОКА, определенный интерес может иметь проведение фармакологических проб с ацетилхолином, эргоновином. Отдельную значимость в генезе ИМ и ИМБОКА имеет тромбофилия. Анализ полиморфизмов генов, участвующих в синтезе белков свертывающей системы крови, имеет особое значение. Необходимость уточнения причин каждого клинического случая ИМБОКА продиктовано необходимостью назначения адекватной терапии, различной для каждого патогенетического варианта.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атеросклероз, диагностика инфаркта миокарда, MINOCA, инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, магнитно-резонансная томография сердца, миокардит, синдром такоцубо, алгоритм диагностики инфаркта миокарда

Для цитирования: Шилова А.С., Шерашов А.В., Першина Е.С. и др. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике. Клиницист 2018;12 (3–4):10–4.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-10-14

MYOCARDIAL INFARCTION WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND DIAGNOSTIC APPROACHES

A.S. Shilova^{1,2}, A.V. Sherashov¹, E.S. Pershina¹, D. Yu. Shekochikhin^{1,2}, M. Yu. Gilyarov^{1,2}
¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
 Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The importance of the problem of myocardial infarction (MI) with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) increases yearly with accumulation of more statistical data. According to current knowledge, MINOCA on average comprises 6 % of all MI cases. According to the Fourth Universal Definition of MI and the consensus document of the MINOCA task team, MINOCA diagnosis can be made for combination of MI criteria with insignificant coronary artery disease established using coronary angiography and absence of another significant cause of elevated troponin level. As it is known, elevated troponin level in blood test can be caused by various pathological states of the cardiac and extra-cardiac nature. Therefore, every suspected MINOCA case must be confirmed. Among MINOCA diagnostic methods, apart from electrocardiography, echocardiography and coronary angiography necessary for MI verification, the most important are magnetic resonance imaging with intravenous Gadolinium contrast which allows to differentiate ischemic heart disease from other myocardial

disorders of varied genesis. Additionally, the causes of every case of MINOCA can be determined using intravascular visualization methods (optical coherence tomography, intravascular ultrasound imaging). Considering vasospasm is one of the mechanisms of myocardial ischemia underlying MINOCA, pharmacological tests with acetylcholine, ergonovine can be of certain interest. Thrombophilia plays a significant role in MI and MINOCA genesis. Analysis of polymorphisms of genes participating in expression of blood coagulation proteins is of special importance. The necessity of determination of the causes of every MINOCA clinical case is based on the requirement for adequate therapy different for every pathological type.

Key words: myocardial infarction, atherosclerosis, myocardial infarction diagnosis, MINOCA, myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, cardiac magnetic resonance imaging, myocarditis, takotsubo syndrome, myocardial infarction diagnosis algorithm

For citation: Shilova A.S., Sherashov A.V., Pershina E.S. et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: current state of the problem and diagnostic approaches. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12 (3–4):10–4.

Введение

В последние годы все больше внимания в согласительных документах, посвященных диагностике и лечению инфаркта миокарда (ИМ), стало уделяться ИМ без обструктивного атеросклероза коронарных артерий (ИМБОКА). Несмотря на относительную терминологическую новизну, попытки осмысления причин, приводящих к данному состоянию, предпринимались уже во 2-й половине XX в. Следует отметить, что в эру до массового внедрения ангиографии основным субстратом исследований являлся секционный материал [1]. За последующие несколько десятилетий шагнули вперед диагностические возможности, были накоплены достаточные статистические данные по проблеме, был побежден изначальный терминологический плюрализм, и в 2017 г. в свет вышел первый согласительный документ Европейского общества кардиологов, посвященный проблеме ИМБОКА (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries, MINOCA) [2].

Современные представления о проблеме и критерии диагноза

Согласно текущим представлениям средняя распространенность ИМБОКА составляет около 6 % всех случаев ИМ [3]. По сравнению с пациентами с типичным ИМ больные с ИМБОКА моложе, чаще встречаются пациенты женского пола [3, 4]. Несмотря на гетерогенность причин, клиническая картина ИМБОКА не отличается от ИМ с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

Диагноз ИМБОКА, согласно 4-му универсальному определению ИМ и согласительному документу рабочей группы по ИМБОКА, может быть установлен при сочетании критериев ИМ с незначимым поражением коронарного русла при проведении коронароангиографии и при отсутствии другой значимой причины повышения уровня тропонина (см. таблицу) [2, 5].

Патогенез ИМБОКА

Как известно, к повышению уровня тропонина могут приводить как внутрисердечные (включая острую коронарную патологию, заболевания миокарда и др.),

Диагностические критерии инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарного русла [5]

Diagnostic criteria for myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries [5]

I. Наличие критериев ИМ (4-е универсальное определение)

Повышение и/или снижение уровня маркеров повреждения миокарда (предпочтительно тропонина) в серии измерений при хотя бы одном значении, превышающем 99 перцентиль

и наличие хотя бы одного дополнительного признака ИМ:

- симптомы ишемии;
- изменения на ЭКГ: «новые» значимые изменения сегмента ST–T или блокада левой ножки пучка Гиса, образование патологических зубцов Q;
- возникновение новой зоны нарушения локальной сократимости миокарда или признаки уменьшения объема жизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методов исследования;
- внутрисердечный тромбоз по данным ангиографии или аутопсии

I. MI criteria (Fourth Universal Definition)

The detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker (preferably cardiac troponin) at least one value in a series of tests above the 99th percentile

and presence of at least one additional sign of MI:

- ischemia symptoms;
- ECG changes: “new” significant ST–T wave changes or left bundle branch block, development of pathological Q waves;
- imaging evidence of loss of viable myocardium or regional wall motion abnormalities;
- identification of an intracoronary thrombus by angiography or autopsy

II. Отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии:

- a) интактные коронарные артерии (отсутствие стенозов более 30 %);
- b) нетяжелый атероматоз коронарных артерий (стеноз от 30 до 50 %)

II. Nonobstructive coronary arteries per coronary angiography:

- a) intact coronary arteries (stenosis less than 30 %);
- b) non-severe coronary atherosclerosis (stenosis between 30 and 50 %)

III. Отсутствие другой доказанной причины развития острого повреждения миокарда

III. No clinically overt cause of acute myocardial infarction presentation

так и внесердечные причины. Среди возможных коронарных механизмов ИМБОКА следует выделять: изъязвление или разрыв эксцентричных атеросклеротических бляшек, спонтанные диссекции коронарных артерий, окклюзии коронарных артерий вследствие расслаивающей аневризмы аорты с вовлечением коронарного синуса, спонтанный внутрикоронарный тромбоз при тромбофилиях, коронарный эмболизм, вазоспазм, расстройства коронарной микроциркуляции [6].

Анализ патогенетических механизмов ИМБОКА в условиях одной популяции был выполнен на основе испанского регистра острого коронарного синдрома IMACORN в 2015–2017 гг. Из 95 человек, соответствовавших критериям диагноза, 27,4 % приходилось на синдром такоубо, в 18,9 % был выявлен разрыв эксцентричной атеросклеротической бляшки, в 10,5 % был обнаружен ИМ 2-го типа, в 10,5 % был подтвержден миокардит, в 8 % ИМБОКА был обусловлен коронарным спазмом, в 5 % выявлена эмболизация коронарных артерий, в 3 % случаев ИМБОКА был обусловлен диссекцией коронарной артерии, в 1,1 % случаев были визуализированы аномалии коронарного русла, в 2,1 % случаев имела место экзогенная интоксикация, приведшая к ИМ. Интересно отметить, что в 11,6 % случаев причина ИМБОКА не была установлена, а еще в 1,1 % случаев имел место не выявленный ранее ИМ с обструктивным поражением коронарного русла [7].

Поскольку одним из критериев диагноза ИМБОКА является отсутствие другой причины повреждения миокарда, возникает необходимость в проведении дополнительных исследований для уточнения этиологии каждого случая повышения уровня тропонина. Также диагноз ИМБОКА применим на время осуществления диагностического поиска.

Способы диагностики

Переходя к обсуждению диагностики ИМБОКА, нельзя обойти вниманием методы, лежащие в основе диагностики ИМ. Изменения на электрокардиограмме при ИМБОКА соответствуют изменениям на электрокардиограмме при ИМ с обструктивным поражением коронарного русла (значимые изменения сегмента ST–T или блокада левой ножки пучка Гиса, образование патологических зубцов Q), при этом в 1/3 случаев отмечается элевация сегмента ST, а в 2/3 случаев – депрессия сегмента ST [3].

При проведении коронароангиографии одним из критериев ИМБОКА, как отмечалось выше, является незначимое поражение коронарного русла (стенозы <50 %). Под малоизмененными коронарными артериями подразумевают интактные коронарные артерии (отсутствие стенозов <30 %) и умеренный атероматоз коронарных артерий (стеноз от 30 до 50 %). Также следует рассмотреть возможность использования дополнительных диагностических модальностей с целью внутрисосудистой визуализации – оптической коге-

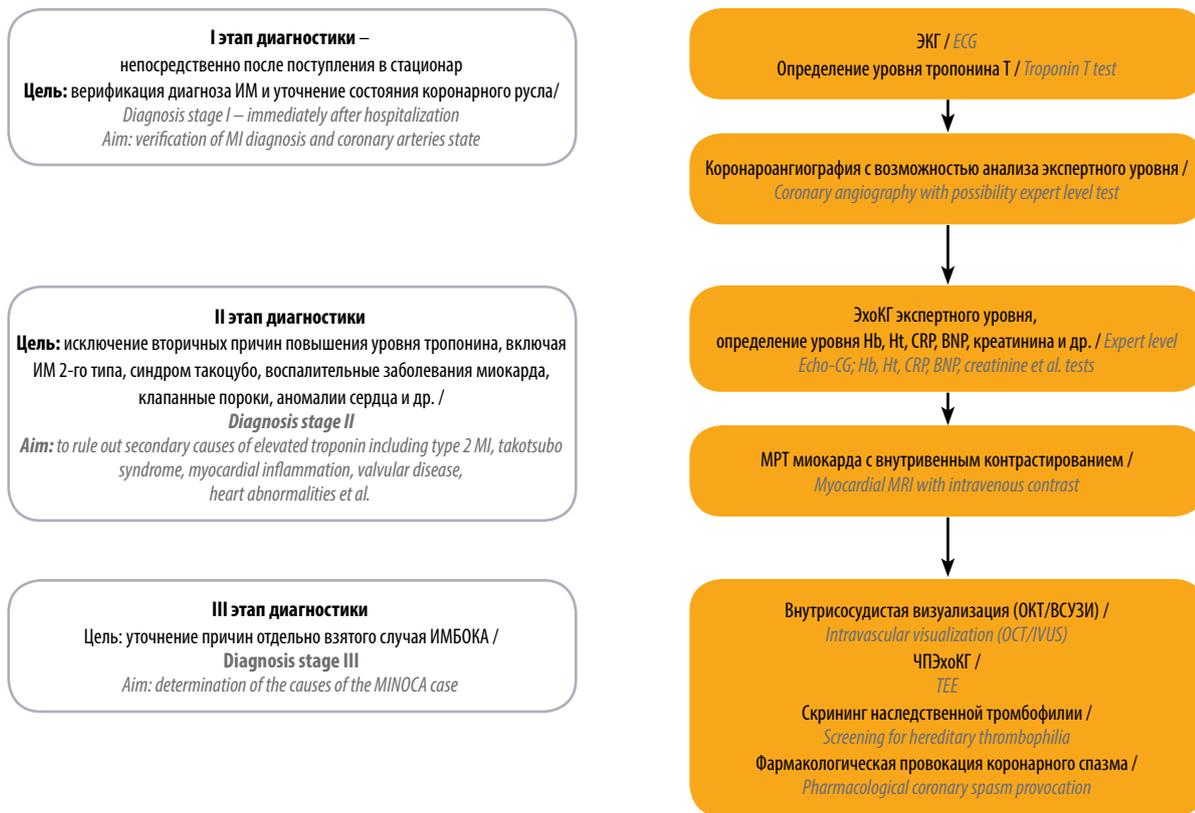
рентной томографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования. Данные методики позволяют достоверно определить наличие внутрикоронарного тромбоза, разрыва и эрозирования атеросклеротической бляшки даже при незначительной степени их выраженности [8–10].

Применение эхокардиографии помогает не только в дифференциальной диагностике состояний, ведущих к повышению уровня маркеров повреждения миокарда, но и позволяет уточнить причины эмболического ИМ. Дополнительной возможностью является чреспищеводная эхокардиография. Данный метод исследования позволяет достаточно четко визуализировать внутрисердечные структуры, избегая привычных сложностей, с которыми сталкивается исследователь при трансторакальном ультразвуковом доступе [11]. Также следует отметить возможную пользу от использования внутривенного эхоконтрастирования в выявлении патологического межкамерного сообщения и тромбозов [12, 13].

Безусловно значимым методом дифференциальной диагностики ИМБОКА, обладающим достаточной чувствительностью и специфичностью, является магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с внутривенным контрастированием гадолинием. Наиболее полные данные о применении МРТ в диагностике ИМБОКА, иллюстрирующие ценность метода, опубликованы в систематическом обзоре S. Pasupathy и соавт. в 2015 г. В обзор были включены данные 1801 больного. В результате анализа причины ИМБОКА распределились следующим образом: у 24 % пациентов был подтвержден ИМ, в 33 % случаев был диагностирован миокардит, в 18 % был выявлен синдром такоубо, у 3 % пациентов по данным МРТ установлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии, у 2 % – дилатационная кардиомиопатия, у 7 % пациентов верифицированы другие заболевания миокарда, в том числе амилоидоз, перикардит. При этом следует отметить, что у 26 пациентов значимых изменений при МРТ выявлено не было [3].

Дискутабельной является возможность использования мультиспиральной компьютерной томографии с отсроченным контрастированием. Эффективность данного метода близка к МРТ в диагностике перенесенного ИМ [14]. Также мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий имеет преимущество перед коронароангиографией в визуализации миокардиальных мостиков – возможной причины транзиторной ишемии миокарда [15]. Однако следует отметить, что применение данного метода в диагностике ИМБОКА недостаточно освещено в публикациях и, возможно, требует дальнейших исследований.

Как уже упоминалось выше, одним из коронарных механизмов развития ИМ является вазоспазм. Достоверную возможность верификации коронарного вазоспазма дает проведение специфических проб



Алгоритм диагностики ИМБОКА. ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОКТ – оптическая когерентная томография; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; СРБ – С-реактивный белок; BNP – мозговой натрийуретический пептид

MINOCA diagnosis algorithm. ECG – electrocardiography; Echo-CG – echocardiography; ОКТ – optical coherence tomography; IVUS – intravascular ultrasound; TEE – transesophageal echocardiography; Hb – hemoglobin; Ht – hematocrit; CRP – C-reactive protein; BNP – brain natriuretic peptide

с ацетилхолином или эргоновином. По данным наиболее крупного систематического обзора по ИМБОКА от 2015 г., проба была положительна в 28 % случаев [3]. Однако в связи с отсутствием зарегистрированных фармакологических препаратов на территории Российской Федерации проведение провокационных тестов не представляется возможным.

Отдельным независимым фактором риска развития ИМ как в случае ИМ с обструктивным поражением коронарного русла, так и при ИМБОКА являются наследственные тромбофилии. Мутации генов, приводящих к тромбофилии, были выявлены у 14 % пациентов с ИМБОКА [3]. Данный факт делает скрининг наследственных тромбофилий немаловажным дополнительным методом диагностики ИМБОКА.

Резюмируя вышеописанное, несложно сформировать алгоритм диагностики ИМБОКА в современном стационаре (см. рисунок).

Заключение

Уточнение причин каждого случая повышения уровня тропонина, и ИМБОКА в частности, важно

не столько из академических целей, сколько потому, что позволяет определиться с дальнейшей тактикой ведения пациента, что сказывается на качестве жизни больного и прогнозе. Особенно актуально это в свете необходимости назначения антитромбоцитарных препаратов, одного из краеугольных камней терапии ИМ, и в связи с этим пропорционально возрастающим риском геморрагических осложнений и экономическими затратами на лечение. Также становится очевидной необходимость дальнейшего изучения возможностей диагностики данной патологии с оптимизацией и стандартизацией алгоритмов. К сожалению, несмотря на распространенность ИМБОКА в популяции, в большинстве лечебно-профилактических учреждений на территории Российской Федерации возможности диагностики на этапе стационарной помощи остаются достаточно ограниченными в связи с невозможностью рутинной внутрисосудистой визуализации, ограничений в проведении МРТ миокарда с внутривенным контрастированием. Остается надеяться на дальнейшее улучшение организации диагностики и лечения пациентов с ИМБОКА на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheitlin M.D., McAllister H.A., de Castro C.M. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 1975;231(9):951–9. DOI: 10.1001/jama.1975.03240210031015.
- Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R. et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38(3):143–53.
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131(10):861–70.
- Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y. et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J* 2009;158(4):688–94. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Agewall S., Giannitsis E., Jernberg T., Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32(4):404–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq456.
- Pais J.L., Izquierdo Coronel B., Galán Gil D. et al. Psycho-emotional disorders as incoming risk factors for myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Cardiol J* 2018;12(1):24–31. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0139.
- Bogale N., Lempereur M., Sheikh I. et al. Optical coherence tomography (OCT) evaluation of intermediate coronary lesions in patients with NSTEMI. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17(2):113–8. DOI: 10.1016/j.carrev.2015.12.007.
- Ouldzein H., Elbaz M., Roncalli J. et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012;61(1):20–6. DOI: 10.1016/j.ancard.2011.07.011.
- Opolski M.P., Spiewak M., Marczak M. et al. Mechanisms of myocardial infarction in patients with nonobstructive coronary artery disease: results from the Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 Oct 12. pii: S1936-878X(18)30750-2. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.022.
- Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P. et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(6):461–76. DOI: 10.1093/ejehococard/jeq045.
- Soliman O.I., Geleijnse M.L., Meijboom F.J. et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007;8(3):S2–12. DOI: 10.1016/j.euje.2007.03.006.
- Abdelmoneim S.S., Mulvagh S.L. Techniques to improve left atrial appendage imaging. *J Atr Fibrillation* 2014;7(1):85–94. DOI: 10.4022/jafib.1059.
- Першина Е.С., Синецын В.Е., Мершина Е.А. и др. Оценка диагностической значимости статической перфузии в ангиографическую фазу (КТА) и отсроченного контрастирования миокарда (ДЕСТ) при двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) в визуализации рубцовых изменений миокарда. Сравнение с отсроченным контрастированием при МРТ. Медицинская визуализация 2017;21(4):10–8. [Pershina E.S., Sinitsyn V.E., Merzhina E.A. et al. Myocardial dual-energy (DE) perfusion and delayed enhancement in detection of chronic myocardial scar tissue. Comparison with late gadolinium enhancement MRI. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2017;21(4):10–8. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-10-18.
- Brolin E.B., Brismar T.B., Collste O. et al. Prevalence of myocardial bridging in patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries. *Am J Cardiol* 2015;116(12):1833–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.017.

ORCID авторов/ORCID of authors:

A.С. Шилова/A.S. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-4092-5222>
 A.В. Шерашов/A.V. Sherashov: <https://orcid.org/0000-0003-2220-5990>
 Е.С. Першина/E.S. Pershina: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>
 Д.Ю. Шекочихин/D.Yu. Shekochikhin: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>
 М.Ю. Гиляров/M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.02.2019. **Принята в печать:** 15.02.2019.
Article received: 10.02.2019. **Accepted for publication:** 15.02.2019.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Д.П. Котова^{1,2}, В.С. Шеменкова^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

²кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Павловна Котова doc.kotova@mail.ru

Заболевания дыхательной системы (как острые, так и обострения хронических) остаются наиболее частыми нехирургическими осложнениями после проводимых оперативных вмешательств различного объема, увеличивая длительность пребывания пациента в стационаре, повышая экономические затраты и процент летальных исходов. Показано, что респираторные осложнения, развившиеся после абдоминальных операций, повышают риск 30-дневной смертности в 10 раз. К наиболее частым осложнениям относят реинтубацию, острую дыхательную недостаточность, отек легких, ателектазы и пневмонию. Развитие респираторных осложнений обусловлено как патологией самой дыхательной системы, так и дыхательных мышц. Доказано, что использование препаратов, подавляющих нервно-мышечное проведение, в 75 % случаев обуславливает развитие ателектазов, дисфункцию дыхательной мускулатуры и снижает показатели дыхательных объемов. Респираторные осложнения чаще всего обусловлены развитием гипоксии или гиперкапнии. Гипоксия характеризуется снижением парциального давления кислорода и хорошо поддается коррекции путем дополнительной оксигенации. В первые часы после проведенного оперативного вмешательства гипоксемия возникает в 50–55 % случаев со снижением сатурации до 80 %. Полная нормализация дыхательной дисфункции, как правило, происходит через 4–6 ч после экстубации. Гиперкапния, наоборот, характеризуется повышением парциального давления кислорода, явлениями гиперкалиемии и респираторного ацидоза. Необходима коррекция электролитных и буферных нарушений. Врачу-клиницисту важно помнить о необходимости выделения возможных факторов риска развития респираторных осложнений (модифицируемых и немодифицируемых) и пути их коррекции. Осмотр пациента терапевтом перед планируемой операцией, возможная предоперационная подготовка в терапевтических отделениях многопрофильного стационара помогают снизить частоту послеоперационных осложнений. В данной статье авторы описывают рекомендации по оценке, профилактике и диагностике респираторных осложнений в периоперационном периоде у пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: периоперационные осложнения, дыхательная недостаточность, факторы риска, респираторные осложнения, пневмония, бронхообструкция, предоперационная подготовка, коморбидная патология, гипоксемия, гиперкапния

Для цитирования: Котова Д.П., Шеменкова В.С. Факторы риска респираторных осложнений у пациентов в периоперационном периоде. Клиницист 2018;12(3–4):15–20.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-15-20

RISK FACTORS FOR RESPIRATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

D.P. Kotova^{1,2}, V.S. Shemenkova^{1,2}

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

²Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Diseases of the respiratory system (both acute and exacerbations of chronic ones) remain the most frequent non-surgical complications after surgical interventions of various sizes, increasing the duration of the patient's hospital stay, increasing economic costs and the percentage of deaths. It was shown that respiratory complications developed after abdominal operations increased the risk of 30-day mortality by 10 times. The most common complications include: reintubation, acute respiratory failure, pulmonary edema, atelectasis and pneumonia. The development of respiratory complications is due to the pathology of the respiratory system and respiratory muscles. It is proved that the use of drugs that inhibit neuromuscular conduction in 75 % of cases provokes the development of atelectasis, respiratory muscle dysfunction and reduces respiratory volumes. Respiratory complications are most often caused by hypoxia or hypercapnia. Hypoxia is characterized by a decrease in the partial pressure of oxygen and is well corrected by additional oxygenation. In the first hours after surgery hypoxemia occurs in 50–55 % of cases with a decrease in saturation up to 80 %. Complete normalization of respiratory dysfunction usually occurs 4–6 hours after extubation. Hypercapnia, on the contrary, is characterized by an increase in the partial pressure of oxygen, the phenomena of hyperkalemia

and respiratory acidosis. Correction of electrolyte and buffer disturbances is necessary. It is important for the Clinician to remember the need to identify possible risk factors for respiratory complications (modifiable and unmodified) and ways to correct them. Examination of the patient by a therapist before the planned operation, including possible preoperative preparation in the therapeutic departments of a multidisciplinary hospital helps to reduce the frequency of postoperative complications. In this article the authors describe recommendations for evaluation, prevention and diagnosis of respiratory complications in the perioperative period in patients with comorbid pathology.

Key words: perioperative complications, respiratory failure, risk factors, pulmonary complications, pneumonia, bronchial obstruction, preoperative preparation, comorbidity, hypoxemia, hypercapnia

For citation: Kotova D.P., Shemenkova V.S. Risk factors for respiratory complications in patients in the perioperative period. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(3–4):15–20.

Введение

К периоперационным респираторным осложнениям относят осложнения со стороны дыхательной системы, возникающие во время и после операции, а также при использовании анестезиологического пособия при ряде диагностических процедур [1]. Основные виды периоперационных респираторных осложнений представлены в табл. 1.

Респираторные инфекционные заболевания, дыхательную недостаточность, плевральный выпот, пневмоторакс, ателектаз, явления бронхоспазма и аспирационного пневмонита относят к общим возможным осложнениям после проведенного оперативного вмешательства вне зависимости от индивидуальных особенностей пациента, в то время как развитие пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии и острого дистресс-синдрома относят к индивидуальным осложнениям конкретного больного с определенными факторами риска [1, 2].

Осложнения со стороны дыхательной системы встречаются достаточно часто и вносят значимый вклад в структуру заболеваемости и смертности после проведенного оперативного вмешательства. По данным зарубежной литературы, частота встречаемости респираторных осложнений в периоперационном периоде составляет 1–23 % [2]. В исследовании, включившем 8372 пациента, было продемонстрировано, что респираторные осложнения возникали в 2,2 % случаев при проведении эндотрахеального наркоза, наиболее часто – десатурация, аспирация и обструкция верхних дыхательных путей [3]. При оценке 90-дневной смертности после проведенного оперативного вмешательства было показано, что развитие респираторных осложнений повышает частоту летальных исходов с 1,2 до 24,4 % [4].

Факторы риска развития респираторных осложнений

Выделение и оценка факторов риска респираторных осложнений перед планируемым оперативным вмешательством может снизить частоту их развития, что и обуславливает актуальность данной проблемы для терапевта. Множество представленных как в зарубежной, так и в отечественной литературе работ описывают различные шкалы прогнозирования риска

респираторных осложнений. Тем не менее все они оценивают только некоторые из возможных видов осложнений (пневмония, дыхательная недостаточность и т.д.) [2]. Развитие послеоперационных респираторных осложнений обусловлено совокупностью ряда показателей: соматическим состоянием пациента, эффектами проводимого анестезиологического пособия и наличием оперативного вмешательства на органах дыхательной системы [1–4]. Все эти факторы условно можно подразделить на 2 группы: модифицируемые и немодифицируемые (табл. 2).

Рассмотрим перечисленные факторы риска более подробно.

Немодифицируемые факторы риска

Возраст старше 60–65 лет и мужской пол являются независимыми факторами риска респираторных осложнений, при этом частота их развития прямо пропорционально увеличивается с возрастом пациента [5, 6]. Класс риска II и выше по ASA-классификации (система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов), а также вид, объем и продолжительность операции тоже необходимо учитывать при оценке имеющихся факторов риска. Торакальные и абдоминальные операции (включая большие сосудистые вмешательства) приводят к развитию дисфункции диафрагмы, увеличивая риски развития дыхательной недостаточности. Локализация и характер операционной раны, длительность операции более 3 ч, объем кровопотери – независимые факторы риска респираторных осложнений в послеоперационном периоде, преимущественно за счет участия в развитии системной воспалительной реакции, что может приводить к появлению реактивности дыхательных путей, бронхоспазму и пневмонии [3, 7].

Модифицируемые факторы риска

Курение, гипоальбуминемия <30 г/л, анемию с уровнем гемоглобина <100 г/л и наличие коморбидной патологии (хронические заболевания дыхательной системы, застойная сердечная недостаточность и нервно-мышечная патология) условно можно отнести к модифицируемым факторам риска развития респираторных осложнений [2, 3].

Таблица 1. Виды периоперационных респираторных осложнений [1]

Table 1. Types of perioperative respiratory complications [1]

| Вид осложнений Complication type | Характеристика осложнений Complication characteristics |
|--|---|
| Респираторная инфекция Respiratory infection | Появление лихорадки, мокроты (или изменения характера мокроты), лейкоцитоз в крови $>12 \times 10^9/\text{л}$ Development of fever, sputum (or sputum changes), blood leukocytosis $>12 \times 10^9/\text{l}$ |
| Дыхательная недостаточность Respiratory failure | Уровень $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст., $\text{SpO}_2 < 90$ %, что требует дополнительной оксигенации PaO_2 level < 60 mmHg, $\text{SpO}_2 < 90$ % requiring additional oxygenation |
| Плевральный выпот Pleural effusion | Аускультативно – ослабление или отсутствие проведения дыхания, выявление уровня жидкости по данным инструментальных методов исследования Auscultatory: weakened or absent breathing, fluid levels detected by instrumental examination |
| Ателектаз Atelectasis | Чаще всего является обтурационным. Отмечается появление у пациента кашля и одышки; ослабления дыхания с признаками инфильтрации по данным инструментальных методов исследования Most commonly, obturative. Patients develop cough and shortness of breath; weakened breathing with signs of infiltration detected by instrumental examination |
| Пневмоторакс Pneumothorax | Наличие воздуха между листками плевры с возможной компрессией легкого Air between pulmonary pleurae with possible lung compression |
| Бронхоспазм Bronchospasm | Обратимое сужение бронхов в ответ на раздражающий фактор Reversible narrowing of the bronchi in response to irritant |
| Пневмония, в том числе аспирационная Pneumonia including aspiration pneumonia | Появление или прогрессирование следующих симптомов: гипертермия, кашель, одышка, лейкопения или лейкоцитоз, аускультативно – ослабление дыхания и/или появление влажных хрипов Development or progression of the following symptoms: hyperthermia, cough, shortness of breath, leukopenia and leukocytosis, auscultatory weakened breath and/or development of moist rales |
| Другие осложнения Other complications | Трахеит, бронхит, венозные тромбозы, отек легких Tracheitis, bronchitis, venous thromboembolism, pulmonary edema |

Примечание. PaCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом.

Note. PaCO_2 – carbon dioxide partial pressure stands in arterial blood; SpO_2 – hemoglobin oxygen saturation.

Отказ от курения должен быть рекомендован всем пациентам. Элиминация продуктов никотина из организма происходит через 12–48 ч после курения, а реактивность дыхательных путей начинает снижаться примерно через 1 нед. В ряде исследований показано, что отказ от курения за 4–6 нед до оперативного вмешательства значительно уменьшает частоту периоперационных осложнений: за 4 нед до операции – на 23 %, более 8 нед – на 47 % [1–3].

Очень важна оценка сопутствующей патологии. Почти у 1/3 всех пациентов в Европе перед планируемой операцией выявлялась анемия различной степени тяжести [8]. Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациента до операции повышает риск развития респираторных осложнений в послеоперационном периоде в 3 раза вне зависимости от вида оперативного вмешательства [2].

Частые обострения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с эпизодами госпитализации и проведение искусственной вентиляции легких у таких пациентов повышают риск бронхоспазма, развития пневмонии и дыхательной недостаточности. T. Numata и соавт. в своем исследовании показали, что эозинофилия $> 200/\text{мм}^3$ и индекс курения более 20 пачка/лет обуславливают более высокий риск развития респираторных осложнений после проведенной операции, в то время как вид анестезиологического пособия не влияет на данные риски [9]. Необходимо продолжение приема базисной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в периоперационном периоде. При выраженной бронхообструкции возможно добавление ингаляционных бронходилататоров через небулайзер за несколько дней до планируемого оперативного вмешательства [2]. Также особую группу пациентов составляют пациенты с обструктивным апноэ сна. Развитие респираторных осложнений у данной группы больных происходит в 2 раза чаще, чем у остальных [10]. Использование опиоидных анальгетиков может приводить к явлениям обструкции, удлиняя продолжительность эпизодов обструктивного апноэ сна [11, 12].

На частоту развития периоперационных осложнений влияет и выбор вида анестезиологического пособия. В ряде исследований было показано, что при проведении одной и той же манипуляции или операции риски респираторных осложнений возрастали у пациентов, которым проводили общую анестезию, за счет снижения жизненных объемов легких на 20 % и более и развития ателектазов [2, 13]. Таким образом, у пациентов высокого риска необходимо делать выбор в пользу региональной анестезии при наличии возможности [13]. Резидуальное действие анестетиков, анальгетиков и седативных препаратов снижает чувствительность дыхательных рецепторов, что приводит к дополнительной гиповентиляции и гипоксемии [12, 14]. На большой выборке пациентов (600 тыс. человек)

Таблица 2. Факторы риска развития периоперационных респираторных осложнений [2]

Table 2. Risk factors for perioperative respiratory complications [2]

| Факторы риска со стороны пациента Patient risk factors | Факторы, связанные с проводимой операцией Surgery risk factors | Лабораторные показатели Lab characteristics |
|---|---|--|
| Возраст Age | Вид операции Surgery type | Высокие уровни креатинина и мочевины* High levels of creatinine and urea* |
| Мужской пол Male sex | Сроки проведения операции Surgery timing | Повышение печеночных трансаминаз* Elevated liver transaminases* |
| Класс риска по ASA-классификации \geq II ASA classification risk class \geq II | Продолжительность операции Operative time | Низкая сатурация* Low saturation* |
| Острая респираторная инфекция в предшествующий месяц Acute respiratory infection in the previous month | Необходимость повторного оперативного вмешательства Requirement for repeat surgery | Низкий уровень альбумина* Low albumin level* |
| Онкология Oncology | Используемый вид анестезии* Used anesthesia type* | Анемия с уровнем гемоглобина <100 г/л* Anemia with hemoglobin <100 g/l* |
| Длительный прием гормонов Long-term hormone administration | Необходимость постановки назогастрального зонда* Requirement for nasogastric tube* | ОФВ ₁ <80 % от должных величин* FEV ₁ <80 % from predicted value* |
| Предшествующая длительная госпитализация Previous prolonged hospitalization | Гемотрансфузия во время операции* Blood transfusion during surgery* | |
| Курение, употребление алкоголя* Smoking, drinking* | | |
| Сопутствующая коморбидная патология* Concomitant comorbid pathology* | | |

*Потенциально модифицируемые факторы риска.

*Potentially modifiable risk factors.

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ASA – Американское общество анестезиологов.**Note.** FEV₁ – force dexpiratory volume in one second; ASA – American Society of Anesthesiologists.

было доказано, что использование данных препаратов в 63 % случаев приводило к развитию респираторных осложнений [2]. Наиболее часто в данной ситуации возникает обструкция верхних дыхательных путей за счет снижения тонуса дыхательной мускулатуры и дыхательных рефлексов. При наличии фарингеальной обструкции (за счет западения языка и снижения глоточного рефлекса) необходимо наклонить голову вниз и выдвинуть нижнюю челюсть, что обеспечит восстановление проходимости дыхательных путей [3, 15]. Другой причиной обструкции верхних дыхательных путей может быть ларингоспазм (за счет отека слизистой или пареза гортани). Наиболее часто парез гортани возникает при повреждении возвратного гортанного нерва или механического повреждения голосовых связок. Данные осложнения могут возникнуть при проведении операций на щитовидной и паращитовидных железах, торакальных вмешательствах, а также при выполнении бронхоскопии жестким эндоскопом и интубации [16].

Необходимо помнить о возможном развитии гиперкапнии (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови >45 мм рт. ст.) с респираторным

ацидозом или гипоксемии. Тяжелый респираторный ацидоз может вызвать гипотензию и ишемию миокарда. Даже легкая гиперкапния не должна допускаться у пациентов с наличием в анамнезе респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, например при легочной гипертензии [3]. Для оценки данных явлений необходимо проведение пульсоксиметрии, которая является простым, дешевым и удобным методом оценки. J. Sanet и соавт. показали, что при пульсоксиметрии насыщение гемоглобина кислородом, равное 91–95 %, повышает риск развития респираторных осложнений в 2 раза, а насыщение гемоглобина кислородом ≤ 90 % – в 10 раз [4]. Наиболее простым методом коррекции в данной ситуации является пролонгирование искусственной вентиляции легких до момента полного элиминирования препаратов. При необходимости возможно использование своеобразных антидотов: налоксон в дозе от 0,04 до 0,08 мг (более высокие дозы могут вызывать артериальную гипертензию, отек легких, ишемию миокарда), флумазенил (нейтрализация седативного эффекта бензодиазепинов) в дозе от 0,2 до 1 мг внутривенно каждые 5 мин, максимально – до 5 мг [17].

Заключение

Правильная оценка и обследование пациента с возможной коррекцией имеющихся факторов риска позволяет уменьшить частоту развития респираторных осложнений в периоперационном периоде, сократить сроки стационарного лечения пациента и необходимые экономические затраты, а также снизить частоту летальных исходов. При проведении оперативного вмешательства в условиях многопрофильного стационара целесообразны осмотр и наблюдение пациента терапевтом как в пред-, так и в послеоперационном периоде. У пациентов с наличием в анамнезе бронхолегочных заболеваний (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) следует контроли-

ровать функцию внешнего дыхания, при необходимости (явления бронхообструкции) назначать комбинированную ингаляционную терапию, глюкокортикоидные препараты с продолжением их приема и в раннем послеоперационном периоде. У пациентов пожилого возраста необходимы ранняя активизация для профилактики развития пневмонии, дыхательная гимнастика. Доказано, что отказ от курения за несколько недель до планового оперативного вмешательства снижает риск развития бронхообструкции и пневмонии. Таким образом, ведение пациента в периоперационном периоде мультидисциплинарной командой врачей может позволить значимо снизить риски возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jammer I., Wickboldt N., Sander M. et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint task force on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(2):88–105. DOI: 10.1097/EJA.000000000000118. PMID: 25058504.
- Miskovic A., Lumb A.B. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017;118(3):317–34. DOI: 10.1093/bja/aex002. PMID: 28186222.
- Lumb A.B. Pre-operative respiratory optimization: an expert review. *Anaesthesia* 2019;74(1):43–8. DOI: 10.1111/anae.14508. PMID: 30604419.
- Canet J., Gallart L., Gomar C et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010;113(6):1338–50. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a. PMID: 21045639.
- Smetana G.W., Lawrence V.A., Cornell J.E. et al. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144(8):581–95. PMID: 16618956.
- Li C., Yang W.H., Zhou J. et al. Risk factors for predicting postoperative complications after open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: results from a single vascular center in China. *J Clin Anesth* 2013;25(5):371–8. DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.01.013. PMID: 23965198.
- Haines K.L., Agarwal S. Postoperative pulmonary complications – a multifactorial outcome. *JAMA Surg* 2017;152(2):166–7. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4102. PMID: 27829075.
- Treschan T.A., Kaisers W., Schaefer M.S. et al. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth* 2012;109(2):263–71. DOI: 10.1093/bja/aes140. PMID: 22661750.
- Numata T., Nakayama K., Fujii S. et al. Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):4. DOI: 10.1186/s12890-017-0570-8. PMID: 29316890.
- Hwu D.W., Lin K.D., Lin K.C. et al. The association of obstructive sleep apnea and renal outcomes – a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017;18(1):313–731. DOI: 10.1186/s12882-017-0731-2. PMID: 29037156.
- Gaddam S., Gunukula S.K., Mador M.J. Post-operative outcomes in adult obstructive sleep apnea patients undergoing non-upper airway surgery: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2014;18(3):615–33. DOI: 10.1007/s11325-013-0925-1. PMID: 24337834.
- Gupta K., Naqappa M., Prasad A. et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8(12):1–10. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024086. PMID: 30552274.
- Lu X.H., Zhang X.M., Liu S.L. et al. Clinical research on prevention and treatment of respiratory tract complications with acupoint application after operation under general anesthesia. *J Craniofac Surg* 2018;30(1):e85–e92. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005018. PMID: 30507881.
- Yan G., Chen J., Yang G. et al. Effects of patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil on postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery: a quasi-experimental study. *BMC Anesthesiol* 2018;18(1):192. DOI: 10.1186/s12871-018-0657-7. PMID: 30567490.
- Khirani S., Pierrot S., Leboulanger N. et al. Work of breathing as a tool to diagnose severe fixed upper airway obstruction. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(3):35–9. DOI: 10.1002/ppul.22772. PMID: 23401484.
- Lee J.H., Lee M.H., Cho H.O. et al. Postoperative negative pressure pulmonary edema following repetitive laryngospasm even after reversal of neuromuscular blockade by sugammadex: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2017;70(1):95–9. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.1.95. PMID: 28184275.
- Chidambaran V., Pilipenko V., Spruance K. et al. Fatty acid amide hydrolase-morphine interaction influences ventilatory response to hypercapnia and postoperative opioid outcomes in children. *Pharmacogenomics* 2017;18(2):143–53. DOI: 10.2217/pgs-2016-0147. PMID: 27977335.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Д.П. Котова/D.P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

В.С. Шеменкова/V.S. Shemenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ ЗА ПЕРИОД 2011–2016 гг.

А.В. Матвеев^{1,2}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², А.Г. Дормидор³

¹АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора»; Россия, 127051 Москва, Малая Сухаревская площадь, 2, к. 2;

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, 295 051 Симферополь, бульвар Ленина 5/7;

³Центр патологии органов кровообращения; Россия, 190 000 Москва, Банный переулок, 2, стр. 2

Контакты: Елена Александровна Егорова elena212007@rambler.ru

Цель исследования – анализ и изучение степени тяжести нежелательных реакций (НР) на препараты, применяемые при артериальной гипертензии, у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, за период 2011–2016 гг.

Материалы и методы. Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе спонтанных сообщений ARCADE. Всего было проанализировано 211 карт-извещений о НР у пациентов с установленным диагнозом артериальной гипертензии (код МКБ I10–I15).

Результаты. Наиболее часто НР вызывают препараты групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов медленных кальциевых каналов, среди которых абсолютными лидерами стали эналаприл и амлодипин. Реже НР возникали при применении препаратов групп β-адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Изучение клинических проявлений НР показало, что большинство из них были аллергическими реакциями различной степени тяжести (кожный зуд, крапивница, отеки губ, век, языка). Количество таких случаев составило 70 или 33,2 % всех зарегистрированных случаев НР на препараты, применяющиеся при артериальной гипертензии. Рассмотрение исходов нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих препараты для снижения уровня артериального давления, показало, что развитие временной нетрудоспособности наблюдалось в 19 (9 %) случаях, госпитализация амбулаторных больных в результате развития НР на лекарственные средства потребовалась в 7 (3,3 %) случаях, а в 2 случаях пациентам потребовалось продление сроков госпитализации. Угрожающие жизни состояния в виде отека Квинке были зарегистрированы у 13 больных. В остальных 170 (80,6 %) случаях НР были несерьезными и не вызвали вышеперечисленных последствий. Оценка степени тяжести НР выявила, что наиболее часто встречаются НР легкой степени, значительно реже антигипертензивные средства вызывали НР тяжелой степени (частота их встречаемости составила от 5 до 13 % в зависимости от использованного метода оценки тяжести).

Заключение. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные нашим центром данные о том, что в структуре НР на средства, применяемые при лечении артериальной гипертензии, основная доля сообщений приходится на препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. При этом наиболее часто антигипертензивные препараты вызывали НР легкой степени тяжести.

Ключевые слова: нежелательные реакции, карта-извещение о нежелательной реакции, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, аллергические реакции, метод Карча–Лазань, балльная шкала LDS, критерии Хартвига–Зигеля

Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Дормидор А.Г. Анализ нежелательных реакций антигипертензивных препаратов, зарегистрированных в Республике Крым за период 2011–2016 гг. Клиницист 2018;12(3–4):21–9.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-21-29

ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS REGISTERED IN THE REPUBLIC OF CRIMEA FOR THE PERIOD 2011–2016

A.V. Matveev^{1,2}, A.E. Krasheninnikov¹, E.A. Egorova², A.G. Dormidor³

¹ANO "National Pharmacovigilance Research Center"; 2, build. 2 Malaya Sukharevskaya Square, Moscow 127051, Russia;

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
5/7 Lenina Boulevard, Simferopol 295 051, Russia;

³Center of the Blood Circulation Pathology; 2, build. 2 Bath Lane, Moscow 190 000, Russia

The aim of study was to analyze and investigate the severity of adverse reactions (AR) on drugs used for arterial hypertension treatment in patients living in the Republic of Crimea for the period 2011–2016.

Materials and methods. We studied notification cards about AR registered in the regional database of spontaneous messages ARCADe. We analyzed 211 notification cards about AR in patients with proven arterial hypertension diagnosis (ICD code I10–I15).

Results. Drugs from the groups of angiotensin-converting enzyme inhibitors and slow calcium channel blockers most often cause AR, among them enalapril and amlodipine are the absolute leaders. AR occurred less frequently in application of drugs from the groups of β -blockers and angiotensin II receptor blockers. The study of the clinical manifestations of AR showed that most of them were allergic reactions of varying severity (skin itch, urticaria, swelling of lips, eyelids, tongue). The number of such cases was 70 (33.2 %) from all registered cases of AR on antihypertensive drugs. Examination of the outcomes of AR in patients taking antihypertensive drugs showed that the development of temporary disability was observed in 19 (9 %) cases, the hospitalization of outpatients as a result of AR development on drugs was required in 7 (3.3 %) cases, and in 2 cases patients had to prolong hospitalization. Life-threatening conditions in the form of Quincke's edema were reported in 13 patients. In the remaining 170 (80.6 %) cases AR were not serious and did not cause the above consequences. Assessment of AR severity revealed that mild AR were most common, much less often antihypertensive drugs caused severe AR (the incidence ranged from 5 to 13 %, depending on the method for severity assessment).

Conclusion. The obtained results confirm our previously published data that in the structure of AR on antihypertensive drugs, bulk of the reports associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Most often antihypertensive drugs caused mild AR.

Key words: adverse reactions, notification cards about adverse reaction, arterial hypertension, antihypertensive drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, slow calcium channel blockers, β -blockers, allergic reactions, Karch–Lasagni method, LDS point scale, Hartwig–Siegel criteria

For citation: Matveev A.V., Krashennnikov A.E., Egorova E.A., Dormidor A.G. Analysis of adverse reactions of antihypertensive drugs registered in the Republic of Crimea for the period 2011–2016. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(3–4):21–9.

Введение

В настоящее время в структуре общей смертности в Российской Федерации на долю сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности – приходится более 55 % [1], при этом вклад АГ составляет 35,5 %. АГ занимает лидирующие позиции среди факторов, вызывающих наибольшее количество лет потерянной жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности, уступая лишь группе факторов, обусловленных приемом алкоголя [2]. Распространенность АГ в РФ в 2009 г. составила 40,8 % среди взрослого населения, из них 70 % пациентов получают антигипертензивную терапию, при этом эффективное лечение при проведении фармакотерапии наблюдается лишь у 21 % из данной категории лиц [3].

Для лечения АГ рекомендуется использовать 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (ББ)) и диуретики [4]. Выбор медикаментозной терапии для больного АГ должен основываться на значениях артериального давления, наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [5–7]. В зависимости от тяжести АГ лекарственные средства могут быть использованы в виде монотерапии либо в виде фиксированных комбинаций.

Следует помнить, что лечение АГ требует проведения длительной, в большинстве случаев пожизненной фармакотерапии, поэтому выбранные гипотензивные

средства должны быть эффективными, хорошо переноситься пациентом, быть удобными в приеме и доступными для потребителя. В связи с этим особенно актуальной становится проблема изучения нежелательных реакций (НР), возникающих при применении препаратов указанных групп.

Цель исследования – изучение НР на препараты, применяемые при АГ у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

Материалы и методы

Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2011–2016 гг. Всего было проанализировано 211 карт-извещений о НР, зарегистрированных у пациентов с установленным диагнозом АГ (код МКБ I10–I15).

Задачи исследования:

- 1) определение фармакотерапевтических групп препаратов, использование которых наиболее часто приводит к развитию НР у пациентов с диагнозом АГ;
- 2) изучение основных клинических проявлений НР;
- 3) изучение тяжести НР, возникающих при применении препаратов групп иАПФ, БРА, АК, β -адреноблокаторов и диуретических средств.

Анализ проводили с учетом кодов анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств (ЛС) Всемирной организации здравоохранения.

Серьезность НР устанавливали в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61–ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [8].

Для оценки тяжести НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, использовали следующие методики: метод Карча—Лазаньи [8], балльную шкалу LDS [9], предложенную университетским госпиталем в Солт-Лейк-Сити (США), и критерии Хартвига—Зигеля [8, 10–12]. Согласно этим методам выделяют реакции легкой, средней и тяжелой степени тяжести, при этом 2 последних метода отдельно выделяют летальные реакции (как самые тяжелые), а метод LDS вследствие использования балльного подхода дополнительно позволяет провести сравнение тяжести разных НР, попадающих в 1 группу. Согласно количеству баллов шкалы LDS, НР, набравшие от 0 до 4 баллов, считаются легкими, от 5 до 7 баллов — средней степени тяжести, 8 баллов и более — тяжелыми реакциями. Аналогичный подход применяют в методике Хартвига—Зигеля, однако вместо баллов авторы метода предложили использовать уровни тяжести НР, которых выделили 7; при этом 1 из них, 4-й, имеет подразделение на 2 подуровня — А и В. По Хартвику—Зигелю реакциями легкой степени считаются те, которые имеют уровень от 1 до 2, средней степени — от 3 до 4В, а тяжелые соответствуют уровню 5 и выше. Отметим, что использование специализированных терминов, связанных с характеристиками НР, в отечественной литературе не унифицировано; в связи с этим в данной работе мы пользовались определениями, данными в книге J. Talbot [9].

Методология исследования (анализ данных реестра) не подразумевала проведения сравнений и определения корреляций данных между собой. Определение частоты НР проводили в программе Microsoft Excel 2016 пакета Microsoft Office.

Результаты

Для проведения анализа НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, было отобрано 211 карт-извещений о НР, зарегистрированных в региональной базе спонтанных сообщений ARCADE за 2011–2016 гг. Таким образом, количество зарегистрированных НР на антигипертензивные препараты составило 4,1 % от общего числа карт-извещений о НР, зарегистрированных за этот период (5047 карт).

Проведение анализа фармакотерапевтических групп в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией ЛС Всемирной организации здравоохранения показал, что наибольшее количество НР было зарегистрировано при применении препаратов группы иАПФ (125 случаев, 59,2 %) и блокаторов медленных кальциевых каналов (51 случай, 24,2 %). Реже НР возникали при применении препаратов группы ББ (19 случаев, 9 %) и БРА (16 случаев, 7,6 %). Представители отдельных групп препаратов представлены на рис. 1. Изучение суточных доз препаратов групп иАПФ, БРА, ББ и АК, применяющихся при АГ,

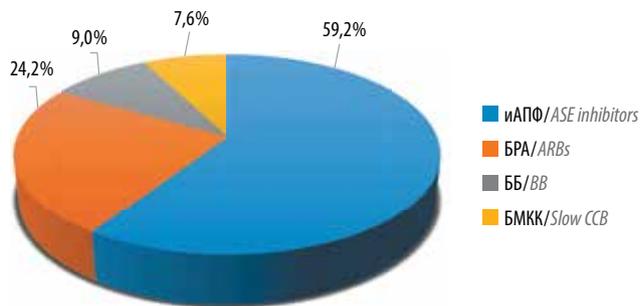


Рис. 1. Частота развития нежелательных реакций при применении различных групп антигипертензивных препаратов в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией лекарственных средств. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ББ — β-адреноблокаторы; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов

Fig. 1. The incidence of adverse reactions in application of various groups of antihypertensive drugs according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System of drugs. ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin II receptor blockers; BB — β-blockers; Slow CCB — slow calcium channel blockers

показало, что назначение максимальных доз выявлено лишь в 1 случае, когда пациенту был назначен атенолол в суточной дозе 200 мг. В остальных случаях развития НР при применении антигипертензивных препаратов передозировки не наблюдали. Анализ путей введения препаратов показал, что все случаи НР были связаны с пероральным применением ЛС.

Анализ частоты обусловленности НР конкретными препаратами в каждой из групп показал, что среди монокомпонентных и комбинированных лекарственных препаратов, содержащих в своем составе иАПФ, наибольшее количество НР возникало при использовании эналаприла (37 случаев, 29,6 %) и лизиноприла (31 случай, 24,8 %). Среди комбинированных лекарственных препаратов данной группы наиболее часто НР вызывала комбинация каптоприла и гидрохлортиазида (18 случаев, 14,4 %) (рис. 2). Реже НР были вызваны применением периндоприла (11 случаев), рамиприла (5 случаев), комбинированным препаратом, содержащим эналаприл и гидрохлортиазид (9 случаев). Единичные случаи НР возникали при применении каптоприла, квинаприла и фозиноприла. Стоит отметить, что разовые дозы ЛС, наиболее часто вызывающих НР, были следующие: эналаприл — 10 мг, лизиноприл — 10 мг, периндоприл — 5 мг.

Среди препаратов группы блокаторов медленных кальциевых каналов препаратом-«лидером» был АК дигидропиридинового ряда 3-го поколения — амлодипин (разовая доза — 5 или 10 мг), прием которого вызывал развитие НР в 36 (70,6 %) случаях. В 11 случаях развитие НР было связано с приемом нифедипина, а в 4 случаях — с использованием лерканидипина.

В группе ББ наиболее часто НР были связаны с применением бисопролола (разовая доза — 5 или 10 мг) — 7 (36,8 %) случаев и метопролола — 6 (31,6 %) случаев.

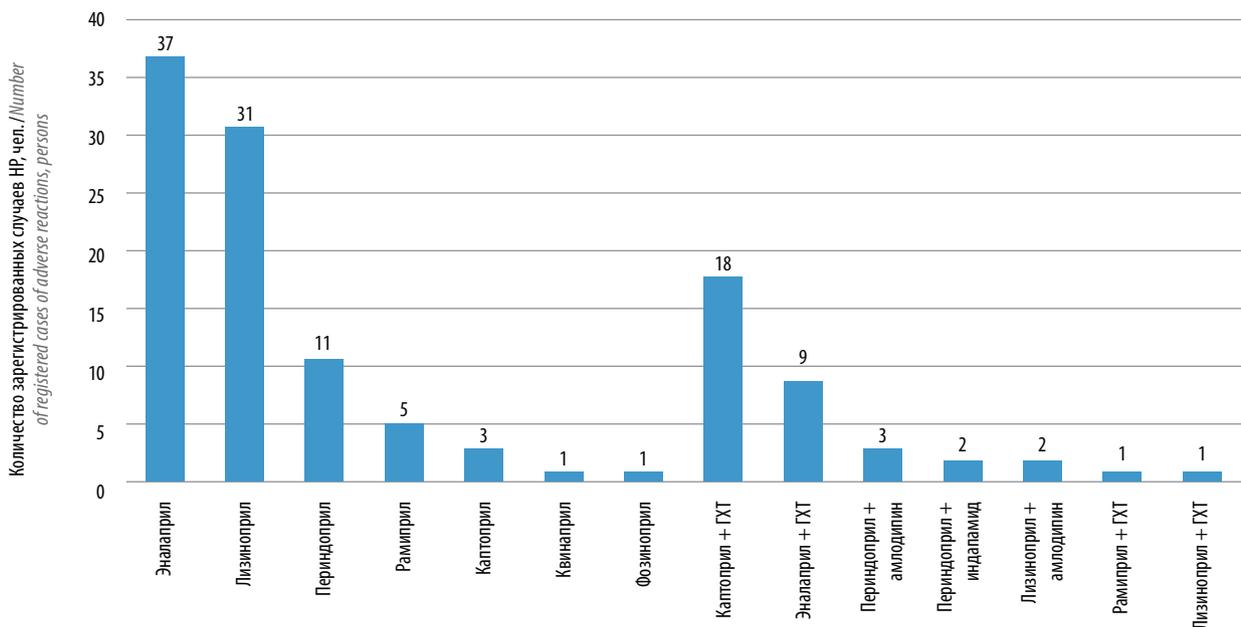


Рис. 2. Распределение отдельных препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента по частоте возникновения нежелательных реакций (НР). ГХТ — гидрохлортиазид

Fig. 2. The distribution of some drugs from group of angiotensin-converting enzyme inhibitors according to incidence of adverse reactions. ГХТ — hydrochlorothiazide

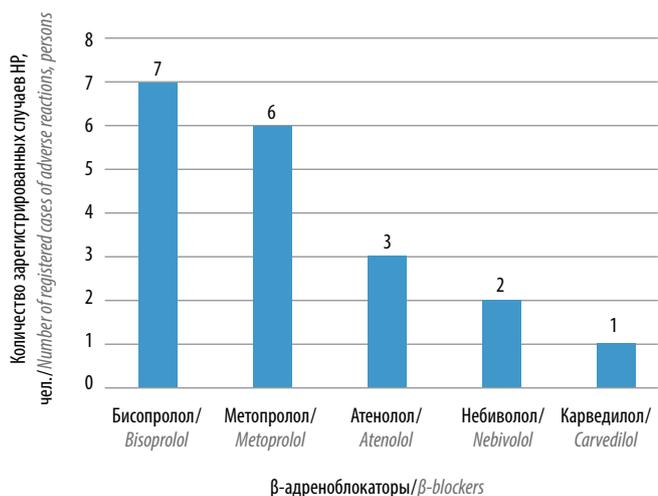


Рис. 3. Распределение отдельных препаратов группы β -адреноблокаторов по частоте возникновения нежелательных реакций (НР)

Fig. 3. Distribution of some drugs from β -blockers group according to the incidence of adverse reactions

случаев (рис. 3). Реже наблюдали НР при применении атенолола (3 случая), небиволола (2 случая) и карведилола (1 случай).

Комбинированный препарат валсартана и гидрохлортиазид наиболее часто вызывал НР среди препаратов группы БРА (6 случаев, 37,5 %). Среди препаратов этой группы реже НР вызывали лозартан (4 случая), валсартан (2 случая), олмесартан (2 случая), а также комбинированные ЛС (азилсартан + хлорталидон — 1 случай; лозартан + гидрохлортиазид — 1 случай).

Анализ карт-извещений о НР на антигипертензивные средства показал, что случаев развития НР на диуретические средства зарегистрировано не было.

Изучение распределения НР в зависимости от пола пациентов установило, что наиболее часто НР возникали у лиц женского пола — 152 (72 %) случая, при этом у мужчин НР были зарегистрированы в 59 (28 %) случаях.

Проведение анализа возрастных периодов, для которых было характерно возникновение НР, выявило следующее: наиболее часто осложнения фармакотерапии регистрировали у пациентов в возрасте 51–60 лет (73 случая, 34,6 %) и 61–70 лет (51 случай, 24,1 %) (рис. 4). Это сопоставимо с увеличением частоты диагностики АГ в этот возрастной период и временем начала приема антигипертензивных препаратов. В возрасте 30–40 лет НР были зарегистрированы у 11 (5,2 %) пациентов.

Из клинических проявлений НР при применении антигипертензивных препаратов наиболее часто отмечены аллергические реакции различной степени тяжести (кожный зуд, крапивница, отеки губ, век, языка). Количество таких случаев составило 70, что составляет 33,2 % всех зарегистрированных случаев НР на препараты, применяющиеся при АГ. Важно отметить, что в 13 случаях такие реакции носили угрожающий жизни характер (ангионевротический отек гортани). Изучение аллергологического анамнеза пациентов при этом показало, что в большинстве случаев аллергические реакции ранее не отмечались (в 188 случаях,

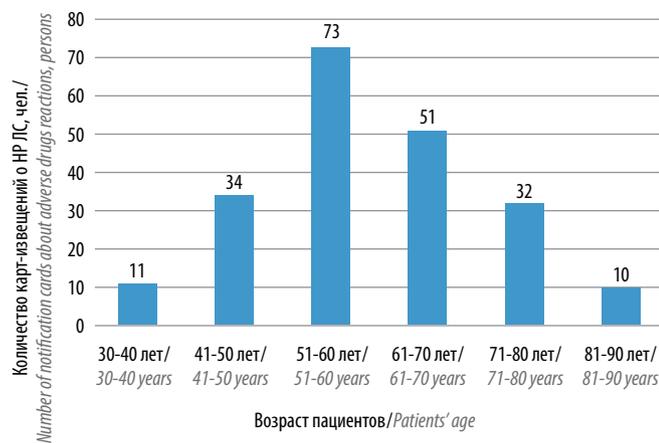


Рис. 4. Распределение пациентов с проявлениями нежелательных реакций (НР) на лекарственные средства (ЛС) по возрасту

Fig. 4. The distribution of patients with manifestations of adverse drugs reactions by age

89 %). В 23 случаях у пациентов установлен отягощенный аллергологический анамнез: лекарственная аллергия – 10 случаев, пищевая аллергия – 7 случаев, бытовая и смешанная аллергия – по 3 случая.

Дальнейшее изучение клинических проявлений НР выявило, что в 64 (30,3 %) случаях наблюдали НР со стороны дыхательной системы, проявляющиеся в виде сухого кашля вследствие приема иАПФ, либо приступов бронхоспазма. В 29 (13,7 %) картах-извещениях содержалась информация о НР со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, тахикардия, отеки нижних конечностей), а в 13 случаях – со стороны центральной нервной системы (головная боль, слабость, нарушение внимания). В 18 (8,5 %) случаях имело место отсутствие эффекта при применении антигипертензивных препаратов, что также представляет собой угрозу жизни пациента и требует замены препарата (рис. 5).

Анализ карт-извещений о НР показал, что с целью купирования клинических проявлений НР антигипертензивных препаратов проведение медикаментозной коррекции потребовалось в 86 (40,8 %) случаях, а в 125 (59,2 %) коррекции НР не потребовалось, они прошли самостоятельно.

Стоит уделить внимание и количеству ЛС, назначаемых одновременно с антигипертензивными препаратами, так как это важный момент для оценки причинно-следственной связи между приемом препарата и возникающей НР и может рассматриваться как свидетельство полипрагмазии. Анализ карт-извещений выявил, что в 81 (38,4 %) случае возникновения НР антигипертензивные препараты использовали в виде монотерапии; в 62 (29,4 %) случаях имело место одновременное назначение другого антигипертензивного средства. Значительно реже наблюдали назначение сразу 2 и 3 ЛС – в 30 (14,2 %) и 26 (12,3 %) случаях соответственно (рис. 6). Явление полипрагмазии

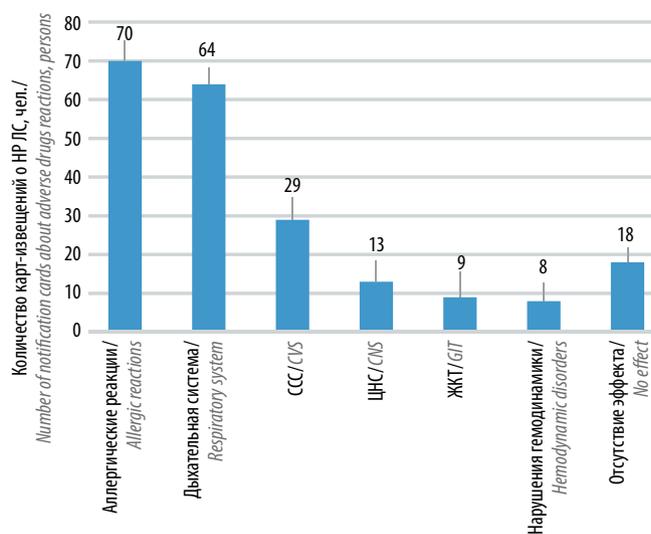


Рис. 5. Клинические проявления нежелательных реакций (НР) на антигипертензивные лекарственные средства (ЛС). ССС – клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы; ЦНС – клинические проявления со стороны центральной нервной системы; ЖКТ – клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта

Fig. 5. Clinical manifestations of adverse reactions to antihypertensive drugs. CVS – clinical manifestations of cardiovascular system; CNS – clinical manifestations of central nervous system; GIT – clinical manifestations of gastrointestinal tract

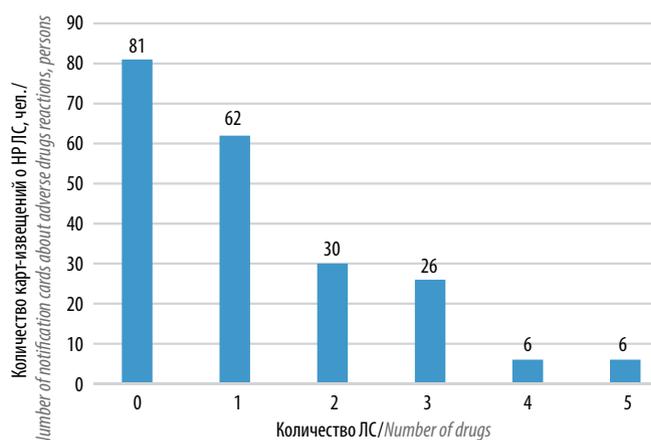


Рис. 6. Анализ карт-извещений о нежелательных реакциях (НР) по количеству сопутствующих лекарственных средств (ЛС)

Fig. 6. Analysis of notification cards about adverse reactions according to the number of concomitant drugs

(одновременное назначение более 5 ЛС) наблюдали у пациентов с АГ в 6 (2,8 %) случаях.

Рассмотрение исходов лекарственных НР у пациентов, принимающих препараты для снижения уровня артериального давления, показало, что развитие временной нетрудоспособности отмечалось в 19 (9 %) случаях, госпитализация амбулаторных больных в результате развития НР при применении ЛС потребовалась в 7 (3,3 %) случаях, а в 2 случаях пациентам потребовалось продление сроков госпитализации. Угрожающие жизни состояния в виде отека Квинке были зарегистрированы в 13 случаях. В остальных 170 (80,6 %)

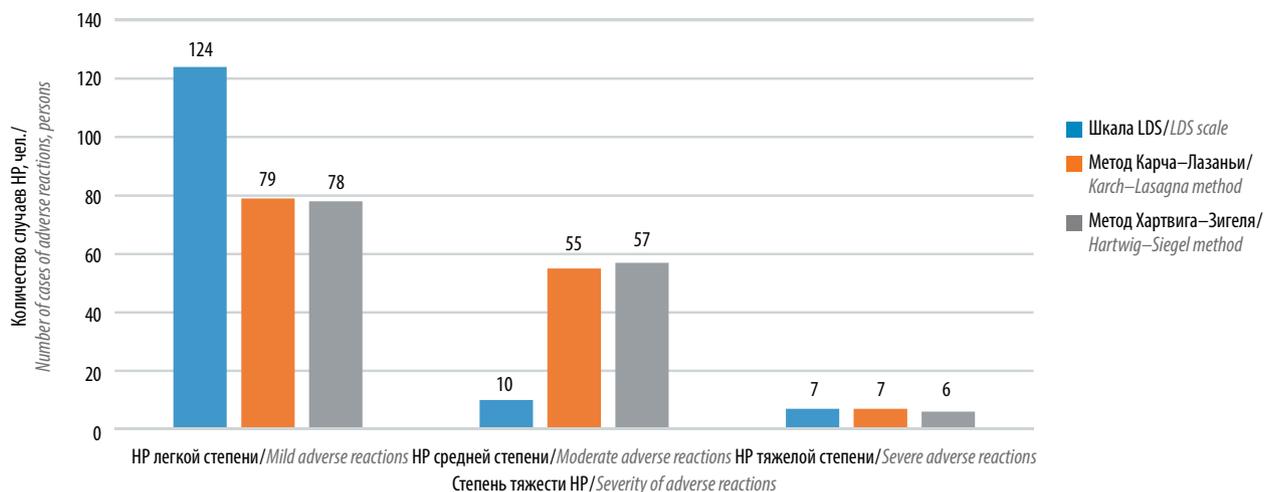


Рис. 7. Степень тяжести нежелательных реакций (НР), возникающих при применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Fig. 7. The severity of adverse reactions to drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system

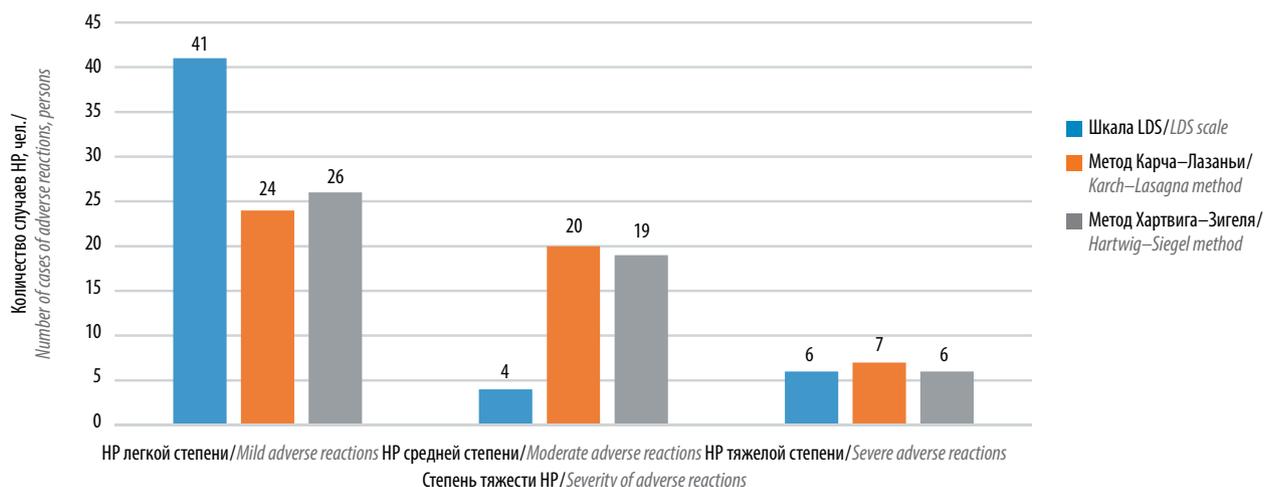


Рис. 8. Степень тяжести нежелательных реакций (НР) на препараты группы блокаторов медленных кальциевых каналов

Fig. 8. The severity of adverse reactions to drugs from slow calcium channel blockers group

случаях НР были несерьезными и не вызывали вышеперечисленных последствий.

Таким образом, результаты анализа карт-извещений о НР антигипертензивных средств показали, что наиболее часто НР возникают при применении препаратов группы иАПФ и блокаторов медленных кальциевых каналов. Препаратами-«лидерами» в каждой из групп стали эналаприл и амлодипин соответственно. Среди основных клинических проявлений НР антигипертензивных средств стоит выделить аллергические реакции и нарушения со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля и приступов бронхоспазма.

Дальнейшее исследование было направлено на оценку тяжести НР, возникающих при применении отдельных групп антигипертензивных препаратов.

Тяжесть НР, оцененная в баллах по шкале LDS, для группы ЛС, влияющих на ренин-ангиотензин-

альдостероновую систему (141 случай НР), варьировала от легкой до тяжелой степени (рис. 7). При этом большинство реакций (124 случая НР, 87,9 %) характеризовалось легкой степенью. Средняя степень тяжести НР была определена у 10 (7,1 %) пациентов. Тяжелые реакции наблюдали в остальных 7 (5 %) случаях.

Применение методики Карча–Лазаньи по оценке степени тяжести НР средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, отличалось от методики LDS и показало следующие результаты: малые (легкой степени тяжести) НР – 79 (56 %) случаев, НР средней тяжести – 55 (39 %) и тяжелые НР – 7 (5 %) случаев. Случаи развития летальных НР на препараты группы иАПФ и БРА отсутствовали.

Следующей методикой в нашем анализе был метод Хартвига–Зигеля для определения тяжести НР (рис. 7). При использовании этого метода для определения

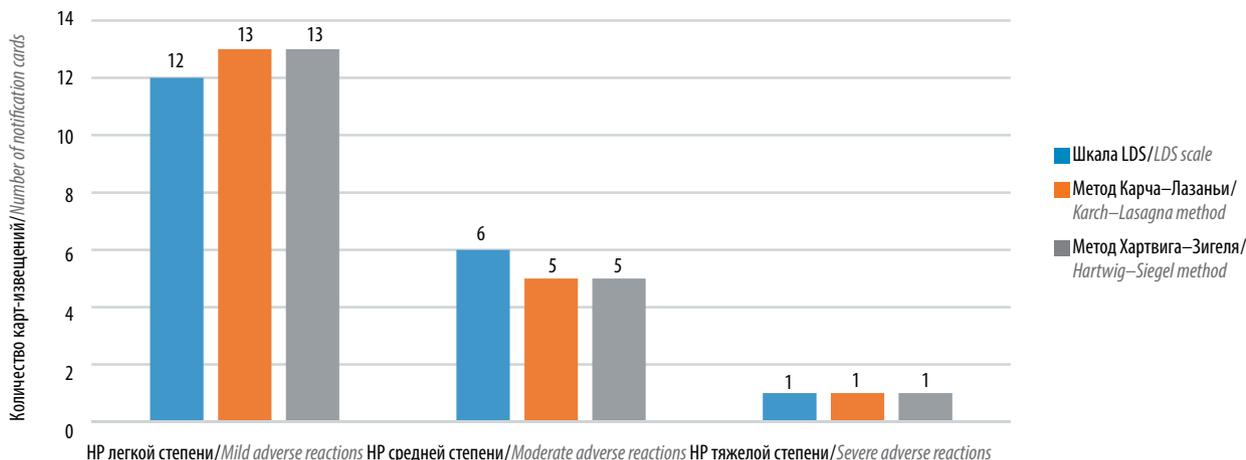


Рис. 9. Степень тяжести нежелательных реакций (НР) на препараты группы блокаторов медленных кальцевых каналов
 Fig. 9. The severity of adverse reactions to drugs from slow calcium channel blockers group

степени тяжести НР на препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, НР легкой степени оказались 55,3 % всех НР, средней степени – 40,4 %, а тяжелые реакции составили 4,3 % всех осложнений.

Аналогичный анализ был проведен по НР, возникающим при применении препаратов группы блокаторов кальцевых каналов – АК и ББ.

Так, тяжесть НР, оцененная в баллах по шкале LDS, для группы АК (51 случай НР) показала, что НР легкой степени наблюдали в 41 (80,4 %) случае, средней степени тяжести – в 4 (7,8 %), а тяжелые НР – в 6 (11,8 %) случаях.

Результаты анализа НР с помощью метода Карча–Лазаньи показали значительное отличие от таковых метода LDS: малые НР наблюдали в 24 (47 %) случаях, средней степени тяжести – в 20 (39,2 %), а НР тяжелой степени тяжести – в 7 (13,8 %) (рис. 8).

Анализ тяжести НР, проведенный в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля, выявил, что наиболее часто при применении АК имели место НР легкой степени тяжести (26 случаев), реже – средней степени тяжести (19 случаев), 6 случаев были отнесены к НР тяжелой степени тяжести.

Изучение тяжести НР на препараты группы ББ по балльной шкале LDS продемонстрировало следующие результаты: НР легкой степени наблюдали в 12 (63,2 %) случаях, средней степени – в 6 (31,6 %), тяжелой степени – в 1 (5,2 %) случае.

Анализ НР с помощью метода Карча–Лазаньи показал следующее: малые НР наблюдали в 13 (68,4 %) случаях, средней степени тяжести – в 5 (26,3 %), а НР тяжелой степени – в 1 (5,3 %) случае. Данные результаты были очень схожи с результатами анализа тяжести НР по балльной системе LDS. Анализ тяжести НР, проведенный в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля, показал аналогичные результаты (рис. 9).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные нашим центром данные о том, что в структуре НР средств, применяемых при лечении АГ, основная доля сообщений приходится на препараты группы иАПФ. При этом такое «лидерство» сохраняется неизменным как минимум с 2005 г. [14].

Изучение возрастных групп пациентов выявило, что в 5 % случаев НР регистрировали у пациентов в возрасте 30–40 лет, что может косвенно свидетельствовать о сообщаемом разными авторами феномене «омоложения» АГ [2]. Среди клинических проявлений НР наиболее часто имели место случаи развития аллергических реакций и нарушений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также случаи отсутствия фармакологического эффекта при применении антигипертензивных средств. Следует отметить, что в настоящий момент отсутствие эффективности рассматривается некоторыми авторами как отдельный тип НР [9].

Сравнение полученных результатов с данными зарубежных коллег показало, что в исследованиях, проведенных за рубежом, отмечалась меньшая частота НР, обусловленных препаратами группы иАПФ [15]. В этих работах наибольшее количество осложнений антигипертензивной терапии наблюдали при использовании диуретиков или же при назначении амлодипина. Отметим значительную роль в возникновении НР за рубежом и ББ, которые при анализе крымских данных уступают как иАПФ, так и АК.

В отношении амлодипина следует отметить, что при анализе НР, обусловленных приемом отдельных препаратов вне их принадлежности к фармакотерапевтической группе, данное средство как причина НР стабильно занимает 2-е место, а в 2013 г. являлось основной причиной осложнений антигипертензивной терапии в регионе.

На наш взгляд, такие различия в структуре НР могут быть объяснены отличиями в потреблении и назначении антигипертензивных препаратов в РФ и за рубежом. В то же время наш метод оценки спонтанных сообщений в отличие от методов, использованных в упомянутых работах зарубежных коллег, позволяет собирать большее количество извещений о развитии аллергических реакций, а именно они, как было показано выше, и отмечались в трети всех зарегистрированных случаев.

Необходимо подчеркнуть, что наше исследование имеет и другие ограничения. Метод спонтанных сообщений, к сожалению, не позволяет определить частоту возникновения НР в популяции, так как экспозиция лекарственных препаратов в регионе нам неизвестна. В связи с этим нельзя исключить факт того, что разница частоты встречаемости НР на применение различных групп лекарственных препаратов обусловлена различием в их потреблении. Также следует учитывать, что наши результаты основаны на данных реестра НР и оцениваемая информация сводилась

к данным, представленным в форме спонтанного сообщения, и анализировалась ретроспективно. Еще одно ограничение нашей работы – невозможность проведения статистического анализа связей и различий.

Заключение

Результаты изучения НР на антигипертензивные препараты у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, показали, что наиболее часто НР вызывают препараты группы иАПФ и АК. Лидерами в этих группах ЛС стали эналаприл и амлодипин. Большинство НР на антигипертензивные препараты проявлялись аллергическими реакциями, что требует от врачей соответствующих знаний и умений диагностики и купирования таких осложнений. Оценка степени тяжести НР выявила, что наиболее часто встречаются НР легкой степени, значительно реже антигипертензивные средства вызывали НР тяжелой степени (частота их встречаемости составила от 5 до 13 % в зависимости от использованного метода оценки тяжести НР).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Шальнова С. А. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006;(4):45–50. [Shalnova S. A. Hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and treatment efficacy among the population of the Russian Federation. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2006;(4):45–50. (In Russ.)].
2. Аксенов В. А., Власов В. В. Нужно ли лечить артериальную гипертензию 1 степени? *Терапия* 2016;1(5):58–66. [Aksenov V. A., Vlasov V. V. Is it necessary to treat arterial hypertension of I degree? *Terapiya = Therapy* 2016;1(5):58–66. (In Russ.)].
3. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Секция артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. М., 2010. 34 с. [Russian recommendations (4th revision). The section of arterial hypertension of the all-Russian scientific society of cardiologists. *Diagnosis and treatment of arterial hypertension*. Moscow, 2010. 34 p. (In Russ.)]. URL: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf>.
4. Клинические рекомендации. Артериальная гипертония у взрослых. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, 2016. 70 с. [Clinical guidelines. *Hypertension in adults*. Russian Medical Society for Arterial Hypertension, 2016. 70 s. (In Russ.)]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011–53. PMID: 12777938. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32.
6. Стуров Н. В., Кузнецов В. И. Антигипертензивные препараты: краткие сведения для врача общей практики. *Земский врач* 2010;(1):15–8. [Sturov N. V., Kuznetsov V. I. Antihypertensive drugs: brief information for the general practitioner. *Zemskiy vrach = Zemskiy Doctor* 2010;(1):15–8. (In Russ.)].
7. Живило И. А., Радченко А. Д., Сиренко Ю. Н. Создание государственного реестра больных с легочной гипертонией – требование современности? *Український кардіологічний журнал* 2016;(1):41–6. [Zhyvylo I. O., Radchenko G. D., Sirenko Yu. M. Is national registry of patients with pulmonary arterial hypertension currently required? *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal = Ukrainian Cardiology Journal* 2016;(1):41–6. (In Ukrainian)].
8. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61–ФЗ (ред. от 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law from 12.04.2010 № 61–FL (revision from 04.06.2018) “About circulation of medicines”. (In Russ.)]. URL: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob>.
9. Talbot J. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. John Wiley & Sons, Ltd., 2011. 752 p.
10. Classen D. C., Pestotnik S. L., Evans R. S. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1997;277(4):301–6. PMID: 9002492.
11. Hartwig S. C., Denger S. D., Schneider P. J. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm* 1991;48(12):2611–6. PMID: 1814201.
12. Петров А. В., Матвеев А. В., Крашенинников А. Е. и др. Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия 2018;(4):6–9. [Petrov A. V., Matveev A. V., Krashennnikov A. E. et al. Analysis of the severity of adverse reactions in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to reports received in 2011–2016 in the Republic of Crimea. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya*

- і ortopediya = Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology and Orthopedics 2018;(4):6–9. (In Russ.)].
13. Matvieiev O. V., Matvieieva N.V. Example of introduction of database in pharmacovigilance department practice (Abstract 662). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21(Suppl 3):309.
14. Matvieiev O., Konyaeva O., Koval O. Adverse reactions in Crimea in 2010(Abstract P81). Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011;109(Suppl 1):81.
15. Khurshid F, Aqil M., Alam M. S. et al. Monitoring of adverse drug reactions associated with antihypertensive medicines at a university teaching hospital in New Delhi. Daru 2012;20(1):34. DOI: 10.1186/2008-2231-20-34.

ORCID авторов/ORCID of authors:

А. В. Матвеев/A. V. Matveev: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
А. Е. Крашенинников/A. E. Krashennnikov: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
Е. А. Егорова/E. A. Egorova: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
А. Г. Дормидор/A. G. Dormidor: <https://orcid.org/0000-0002-3763-2680>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ЭПИЗОДЫ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В ХОДЕ ДИАЛИЗНОЙ ПРОЦЕДУРЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ

В. Ю. Шило^{1,2}, И. Ю. Драчев^{2,3}

¹Кафедра нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 123 182 Москва, ул. Пехотная, 3/1;

²ООО «Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс»; Россия, 125 466 Москва, ул. Родионовская, 3/1;

³кафедра внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 170 100 Тверь, ул. Советская, 4

Контакты: Иван Юрьевич Драчев ivan-dr@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности различных подходов к коррекции и профилактике эпизодов артериальной гипотензии у больных, находящихся на программном гемодиализе.

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов, находящихся на программном гемодиализе в диализном центре. Всем пациентам проводили автоматическое неинвазивное измерение артериального давления (АД) при помощи опции, встроенной в аппарат «искусственная почка». До начала исследования всем пациентам была выполнена клиническая проба с оценкой «сухого веса» и биоимпедансный анализ. Дизайн исследования был перекрестным: вначале всем пациентам проводили стандартную коррекцию гипотензивных эпизодов (первые 4 процедуры программного гемодиализа); затем в дополнение к стандартным методам в последующие 4 процедуры применяли компьютерный алгоритм, автоматически регулирующий скорость ультрафильтрации при помощи автоматической системы контроля давления (АСКД) с постоянным мониторингом АД (АД фиксировали до и после процедур программного гемодиализа, а также как минимум 1 раз в 5 мин первые 3 процедуры; начиная с 4-й процедуры, интервалы определялись алгоритмом автоматически). Анализовали показатели усредненного АД в ходе процедур программного гемодиализа за весь срок наблюдения. Продолжительность исследования составила 3 нед для каждого больного.

Результаты. Усредненное преддиализное систолическое и диастолическое АД в группе при стандартном подходе составило $124,6 \pm 27,7$ и $74,5 \pm 21,1$ мм рт. ст., постдиализное АД — $114,4 \pm 24,4$ и $71,3 \pm 16,3$ мм рт. ст. соответственно. При использовании АСКД преддиализное и постдиализное АД было статистически значимо выше, чем при стандартном подходе и составило $133,2 \pm 21,3$ и $79,3 \pm 15,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$; $p = 0,009$), $125,7 \pm 23,9$ и $75,9 \pm 18,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$; $p < 0,001$). При детальном исследовании вариаций интрадиализного АД, измеренного при стандартном подходе, оно составило $110,2 \pm 17,3$ и $68,3 \pm 13,9$ мм рт. ст. При применении АСКД интрадиализное АД было статистически значимо выше: $124 \pm 20,5$ и $75,9 \pm 14,2$ мм рт. ст. ($p = 0,03$; $p = 0,02$). Также отмечены более высокие значения среднего АД: $82,5 \pm 13,9$ мм рт. ст. при стандартном подходе против $91,5 \pm 15,6$ мм рт. ст. ($p = 0,01$) при применении АСКД. При исследовании скорости ультрафильтрации выявлено, что без применения АСКД ее значение незначительно выше ($8,2$ мл/кг/ч против $7,9$ мл/кг/ч). Таким образом, установлено, что применение АСКД в дополнение к стандартным методам коррекции гипотензии является эффективным и безопасным. При этом не обнаружено значительных отличий в «эффективности дозы программного гемодиализа» (Kt/V) в обеих группах; однако в группе с применением АСКД отмечено достижение целевых значений неорганического фосфора (для диализного больного) в сыворотке крови, что является одним из важнейших параметров адекватности программного гемодиализа. Содержание неорганического фосфора с применением алгоритма контроля ультрафильтрации составило $1,5$ ммоль/л, при стандартном подходе к диализной программе — $1,8$ ммоль/л, что свидетельствует в пользу применения АСКД. Обращает на себя внимание тот факт, что эти данные не достигли статистической значимости ($p = 0,07$), что наиболее вероятно связано с малым количеством наблюдений.

Заключение. Интрадиализная гипотензия на фоне высоких темпов ультрафильтрации остается частым и потенциально опасным осложнением процедуры программного гемодиализа, которая ухудшает отдаленный прогноз больных главным образом вследствие роста сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Новый метод профилактики и коррекции гипотензии с применением АСКД позволяет своевременно уменьшать скорость ультрафильтрации, предупреждая развитие эпизода гипотензии, снижая ее частоту и улучшая достижение целевых значений АД (как пред-, так и постдиализных), а также его интрадиализных вариаций в период диализной процедуры.

Ключевые слова: гемодиализ, осложнения гемодиализа, интрадиализная гипотензия, темпы ультрафильтрации, адекватность диализа, хроническая болезнь почек, интрадиализные вариации артериального давления, диагностика гипотензии, клинические исходы, мониторинг артериального давления

Для цитирования: Шило В. Ю., Драчев И. Ю. Гипотензивные эпизоды на программном гемодиализе в ходе диализной процедуры: современный подход к диагностике, профилактике и коррекции. Клиницист 2018;12(3-4):30-6.

HYPOTENSIVE EPISODES ON PROGRAM HEMODIALYSIS DURING DIALYSIS PROCEDURE: MODERN APPROACH FOR DIAGNOSTICS, PROPHYLAXIS AND CORRECTION

V. Yu. Shilo^{1,2}, I. Yu. Drachev^{2,3}

¹Department of Nephrology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia; 3/1 Pekhotnaya St., Moscow 123 182, Russia;

²Braun Avitum Russland Clinic; 3/1 Rodionovskaya St., Moscow 125 466, Russia;

³Department of Internal Diseases, Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sovetskaya St., Tver 170 100, Russia

The study objective is to evaluate the effectiveness of different approaches to correction and prevention of arterial hypotension episodes in patients undergoing long-term hemodialysis (HD).

Materials and methods. The study included 35 patients undergoing long-term hemodialysis in the dialysis center. In all patients, automatic non-invasive measurement of arterial pressure (AP) was performed using a built-in option of the “artificial kidney” device. Prior to the study, all patients underwent clinical test with evaluation of “dry weight” and bioelectrical impedance analysis. Crossover design was used in the study: at the beginning, hypotensive episodes were corrected in all patients using the standard method (the first 4 hemodialysis procedures); then during the following 4 procedures in addition to standard methods a computer algorithm automatically controlling ultrafiltration rate using an automatic system of pressure control (ASPC) with constant AP monitoring (AP was measured prior to hemodialysis and after it and at least 1 time in the first 5 min of the procedure; from the 4th procedure onwards, intervals were determined by the algorithm automatically) was used. Values of mean AP during hemodialysis procedures for the whole monitoring period were analyzed. The duration of the study was 3 weeks for all patients.

Results. Mean pre-dialysis systolic and diastolic AP in the patients for the standard approach was 124.6 ± 27.7 and 74.5 ± 21.1 mm Hg, post-dialysis AP was 114.4 ± 24.4 and 71.3 ± 16.3 mm Hg, respectively. For ASPC, pre-dialysis and post-dialysis AP was statistically significantly higher than for the standard approach: 133.2 ± 21.3 and 79.3 ± 15.8 mm Hg ($p < 0.001$; $p = 0.009$), 125.7 ± 23.9 and 75.9 ± 18.3 mm Hg ($p < 0.001$; $p < 0.001$). Detailed analysis of intra-dialysis AP measured during the standard approach showed that it was 110.2 ± 17.3 and 68.3 ± 13.9 mm Hg. Using ASPC, intra-dialysis AP was significantly higher: 124 ± 20.5 and 75.9 ± 14.2 mm Hg ($p = 0.03$; $p = 0.02$). Mean AP was also higher: 82.5 ± 13.9 mm Hg for the standard approach versus 91.5 ± 15.6 mm Hg ($p = 0.01$) for ASPC. The ultrafiltration rates were slightly higher without ASPC (8.2 ml/kg/hour vs. 7.9 ml/kg/hour). Therefore, it was shown that the use of ASPC in addition to standard methods of hypotension correction is effective and safe. There weren't any significant differences in «hemodialysis-dose effectiveness» (Kt/V) in both groups; however, in the ASPC group target values of inorganic phosphorus in serum (for a dialysis patient) were reached which is one of the most important parameters of hemodialysis adequacy. Concentration of inorganic phosphorus for the ultrafiltration control algorithm was 1.5 mmol/l, for the standard dialysis program – 1.8 mmol/l which shows benefits of ASPC. This data didn't reach statistical significance ($p = 0.07$) which likely can be attributed to a low number of observations.

Conclusion. Intra-dialysis hypotension with high ultrafiltration rates is a frequent and potentially dangerous complication of hemodialysis which negatively affects patients' long-term prognosis mainly due to an increase in cardiovascular morbidity and mortality. A new method for prevention and correction of hypotension using ASPC allows to decrease ultrafiltration rate on time preventing a hypotensive episode, decreasing its rates and improving attainment of AP target values (both pre- and post-dialysis) as well as intra-dialysis variation during dialysis procedure.

Key words: hemodialysis, hemodialysis complications, intra-dialysis hypotension, ultrafiltration rate, dialysis adequacy, chronic kidney disease, intra-dialysis variations of arterial pressure, hypotension diagnosis, clinical outcomes, blood pressure monitoring

For citation: Shilo V. Yu., Drachev I. Yu. Hypotensive episodes on program hemodialysis during dialysis procedure: modern approach for diagnostics, prophylaxis and correction. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(3–4):30–6.

Введение

У пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), самым частым осложнением диализной процедуры является интрадиализная гипотензия (ИДГ). ИДГ считается актуальной клинической проблемой не только потому, что сопровождается до 20–30 % всех процедур ГД [1], но и еще потому, что примерно 17,8 % симптоматической ИДГ требует медицинского вмешательства [2]. Актуальность проблемы ИДГ обусловлена возникающими на ее фоне в ходе процедуры ГД эпизодами

ишемии жизненно важных органов, включая сердце и головной мозг, которые нередко протекают бессимптомно. Тяжелая синдиализная гипотензия (синоним: ИДГ) вызывает локальные нарушения сократимости миокарда и его «оглушение» или «станнинг», что при частом повторении таких эпизодов приводит к фиброзу, систолической дисфункции и повышению кардиоваскулярной смертности [3, 4]. Так, в работе J. O. Burton и соавт. говорится о прямой связи тяжелой ИДГ с нарушением локальной сократимости миокарда [5]. ИДГ является причиной возникновения

аритмий. Ухудшается переносимость процедур ГД, что нередко приводит к сокращению диализного времени. Не менее важным является повышение риска тромбозов и потери сосудистого доступа при возникновении ИДГ [6]. Наиболее тяжело эпизоды ИДГ протекают у людей с низким преддиализным систолическим артериальным давлением (АД) и повышенной жесткостью сосудов, что влечет за собой еще большую ишемию жизненно важных органов [7].

Симптомами ИДГ являются головокружение, тошнота, рвота, потливость. К наиболее опасным симптомам относят стенокардию, аритмии, потерю сознания, судороги и остановку сердца. Существуют различные определения ИДГ, включая основывающиеся на эпизодах снижения систолического АД (САД) ≤ 90 мм рт. ст. или снижения интрадиализного САД на 20–30 мм рт. ст., сопровождающиеся клиническими симптомами (слабость, потливость, тошнота, рвота, мелькание «мушек» перед глазами, в тяжелых случаях – потеря сознания), что наиболее полезно в клинической практике, поскольку в этом случае выявлена наиболее сильная связь с увеличением смертности.

Причины и факторы риска развития гипотензии во время процедуры ГД разнообразны (низкий преддиализный уровень АД, перегрев пациента при неадекватной температуре диализирующего раствора, ацетатный диализ, неправильная оценка «сухого веса», обильное принятие пищи во время диализной процедуры, прием антигипертензивных препаратов непосредственно перед процедурой ГД, диастолическая дисфункция миокарда, тяжелая анемия, возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, белково-энергетическая недостаточность, гипоальбуминемия). Однако наиболее частой причиной ИДГ является высокая скорость ультрафильтрации (УФ), которая возникает при слишком быстром удалении свободной жидкости из сосудистого русла, больших междиализных прибавках жидкости и коротком диализе. Согласно ряду исследований, существует связь между слишком быстрым удалением жидкости во время диализа и ухудшением самочувствия пациента, а также повышением смертности [8]. Интенсивная УФ приводит к гиповолемии, так как скорость УФ превышает скорость перехода жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло, вызывая эпизод ИДГ. Данные A.W. Yu и соавт. свидетельствуют о том, что ИДГ не развивается без УФ [9].

Существуют разные подходы к профилактике ИДГ: следует избегать приема обильной пищи во время ГД, необходимы индивидуализация температуры диализного раствора (на 0,5 °C ниже температуры тела), контроль нераспознанной дегидратации, использование бикарбонатного диализа вместо ацетатного, отмена антигипертензивной терапии. При этом самыми эффективными методами профилактики являются снижение темпов удаления жидкости в ходе диализной процедуры или скорости УФ: увеличение диализного

времени, контроль междиализной прибавки жидкости (ограничение потребления соли), назначение дополнительных процедур. В настоящее время все чаще используют новые подходы к профилактике ИДГ, такие как программно-аппаратные комплексы управления скоростью УФ. Данный подход основан на постоянном мониторинге АД пациента. Результаты измерения АД больного хранятся в личной карте пациента, что позволяет применять индивидуальный подход к каждому пациенту. Компьютерный самообучающийся алгоритм анализирует динамику АД нескольких первых процедур и в дальнейшем реагирует на его изменения, поддерживая АД в целевых значениях, управляя скоростью УФ. Если фиксируется тенденция к возникновению ИДГ, алгоритм либо уменьшает скорость УФ, либо полностью останавливает УФ на небольшой период времени, достаточный для восполнения внутрисосудистого объема из интерстициального пространства и стабилизации АД. При достижении целевых значений АД скорость УФ восстанавливается автоматически, по возможности достигая целевой УФ. Преимуществом такого подхода является постоянный онлайн мониторинг АД и немедленная реакция уже на тенденцию к возникновению ИДГ, т. е. акцент делается на профилактику эпизодов симптоматической синдиализной гипотензии. При этом компьютерный алгоритм не превышает заданной предельной скорости УФ, не допуская высоких темпов УФ (свыше 12,4 мл/кг/ч), что приводит к повышению смертности как по данным литературы, так и собственным данным [10]. Однако литературные данные по применению компьютерного алгоритма контроля УФ очень скудные. С целью проверки представленной гипотезы в реальной практике проведено настоящее исследование.

Цель исследования – оценка эффективности различных подходов к коррекции гемодинамики и профилактике эпизодов ИДГ; сравнение частоты возникновения эпизодов гипотензии при применении компьютерного метода управления УФ и без него.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные комплексного обследования пациентов Москвы и Московской области. Всего в анализ было включено 35 больных, находившихся на ГД в диализном центре в течение всего периода наблюдения. Средний возраст больных составил 52 года, среди них было 16 женщин и 19 мужчин. Обеспеченная доза диализа составляла $1,89 \pm 0,3$ (spKt/V), САД перед сеансом ГД – $124,6,6 \pm 27,7$ и $71,3 \pm 16,3$ мм рт. ст., эффективное время – $255,6 \pm 18,2$ мин, средняя скорость УФ – $8,03 \pm 3,6$ мл/кг/ч, средний объем УФ – $2351,2 \pm 1125,6$ мл, поток крови – $325,4 \pm 46$ мл/мин. У больных применяли различные подходы к профилактике ИДГ: стандартный подход (в первые 4 сеанса ГД регистрировали преддиализное АД, измеренное перед началом подключения пациента к аппарату;

далее АД измеряли регулярно в ходе сеанса ГД минимум 1 раз в час или чаще) и подход с применением компьютерного блока управления УФ (автоматическая система контроля давления – АСКД, опция BioLogic RR Comfort), встроенного в аппарат «искусственная почка» (В. Braun Dialog+ Evolution), который анализировал кривые изменения АД, применяя в последующих диализных сессиях систему интеллектуального подхода, автоматически задавая границы АД индивидуально у каждого конкретного пациента, что позволяло составить представление о данных АД, формируя интервалы измерений. При достижении нижней границы САД система частично либо полностью ограничивала скорость УФ, оповещая персонал, что позволяло оперативно реагировать на эпизоды ИДГ (рис. 1). При использовании блока управления УФ на протяжении 3 процедур АД измерялось 1 раз в 5 мин, что обусловлено необходимостью сбора статистических данных для составления кривых АД и прогнозирования эпизодов ИДГ. Начиная с 4-й процедуры, интервалы измерения АД выставлялись алгоритмом автоматически. Последнее измерение проводилось после отключения пациента от аппарата (постдиализное АД). Средний постдиализный вес составил $67,9 \pm 11,4$ кг, «сухой вес» по данным биоимпедансного анализа – $67,4 \pm 11,2$ кг. Средний постдиализный вес превышал

измеренный «сухой вес» на 0,52 кг, что является общепринятым («сухой вес» + 0,5 кг = постдиализный вес).

В исследовании были использованы усредненные данные АД, измеренные до, во время и после сеансов ГД за весь период наблюдения. В качестве переменных использовали усредненные значения измерений за весь период наблюдения. Эпизодом гипотензии считали снижение САД ≤ 90 мм рт. ст, снижение САД на протяжении процедуры на 20 мм рт. ст. и более и проявление клинических симптомов. Низким преддиализным уровнем САД, являющимся фактором риска развития ИДГ на ГД, считали значения < 100 мм рт. ст. Измерение проводили с помощью встроенного блока неизвазивного измерения АД в аппарате «искусственная почка» В. Braun Dialog+.

Статистический анализ был проведен с помощью статистической программы Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США). Использовали стандартные методы описательной и вариационной статистики: вычисление средних значений, интерквартильного размаха и стандартного отклонения при нормальном распределении величин, или определение медианы. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. При сравнении данных с распределением, отличным от нормального, использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. На проведение исследования получено одобрение этического комитета в 2018 г.



Рис. 1. Пример работы АСКД. Верхняя кривая отражает уровень САД. Нижняя кривая отражает скорость УФ. В середине процедуры была тенденция к развитию эпизода ИДГ. АСКД автоматически уменьшил скорость УФ, тем самым предотвратив эпизод ИДГ. При восстановлении уровня САД алгоритм установил меньшую скорость УФ, продолжив процедуру, достигнув целевых значений УФ. АСКД – автоматическая система контроля давления; САД – систолическое артериальное давление; УФ – ультрафильтрация; ИДГ – интрадиализная гипотензия

Fig. 1. An example of ASPC use. The upper curve shows SAP. Lower curve shows UF rate. In the middle of the procedure, there was a trend towards an IDH episode. ASPC automatically decreased UF rate preventing the IDH episode. When SAP was restored, the algorithm set a lower UF rate for the procedure, and target UF levels were reached. ASPC – automatic system of pressure control; SAP – systolic arterial pressure; UF – ultrafiltration; IDH – intra-dialysis hypotension

Результаты

В ходе исследования сравнили преддиализные, постдиализные уровни САД, диастолического АД (ДАД) и среднего АД, а также интрадиализные вариации АД у больных, у которых применяли различные подходы к коррекции гипотензии. В результате сравнения усредненное преддиализное САД и ДАД при стандартном подходе оказалось статистически значимо ниже, чем при применении АСКД: $124,6 \pm 27,74$ и $74,45 \pm 21,13$ мм рт. ст. и $133,2 \pm 25,8$ и $79,3 \pm 20,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$; $p = 0,009$ соответственно). Данные постдиализного САД и ДАД различались: АД при применении АСКД было выше, чем при стандартной терапии – $125,7 \pm 24$ и $75,9 \pm 18,3$ мм рт. ст. и $114,3 \pm 24,4$ и $71,2 \pm 16,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно). Данные интрадиализных вариаций показали статистическую значимость: при применении АСКД значения АД были выше ($p = 0,03$; $p = 0,02$) – $124 \pm 20,5$ и $75,9 \pm 14,2$ и $110,2 \pm 17,3$ и $68,3 \pm 17,9$ мм рт. ст. (рис. 2). Данные среднего АД при исследовании интрадиализных вариаций имели схожий результат: $82,5 \pm 13,9$ и $91,5 \pm 15,6$ мм рт. ст. ($p = 0,01$). Таким образом, применение системы контроля УФ привело к увеличению интрадиализного САД на 14 мм рт. ст., ДАД – на 8 мм рт. ст., а среднего АД – на 10 мм рт. ст. Частота ИДГ во время проведения процедур составила 26,2 % с консервативным подходом против 8,3 %

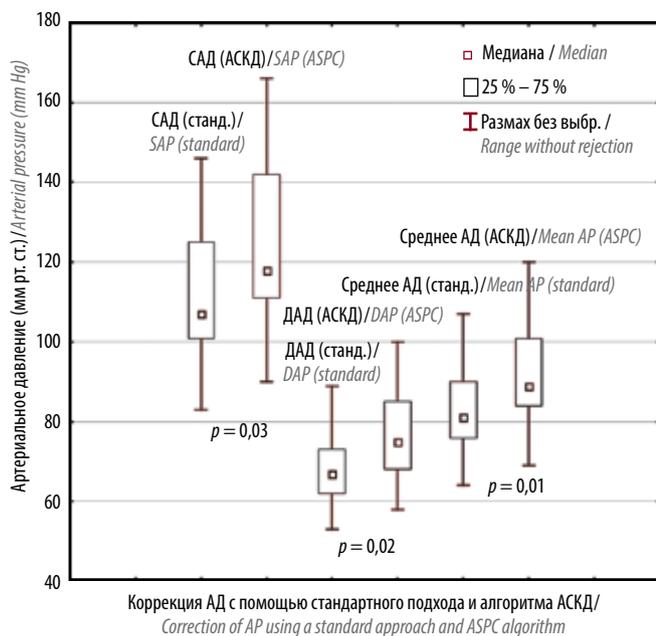


Рис. 2. Сравнение интрадиализных вариаций САД, ДАД, среднего АД при стандартном подходе коррекции ИДГ и при применении алгоритма АСКД скорости УФ. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; ИДГ — интрадиализная гипотензия; АСКД — автоматическая система контроля давления; УФ — ультрафильтрация

Fig. 2. Comparison of intra-dialysis variations of SAP, DAP, mean AP in the standard approach to IHP correction and ASPC control of UF rate. SAP — systolic arterial pressure; DAP — diastolic arterial pressure; AP — arterial pressure; IDH — intra-dialysis hypotension; ASPC — automatic system of pressure control; UF — ultrafiltration

с применением блока автоматического контроля скорости УФ (рис. 3). Усредненная скорость УФ не показала значительных отличий в значениях и составила 8,2 мл/кг/ч при стандартном подходе против 7,9 мл/кг/ч при применении алгоритма BioLogic RR Comfort. Среднее время процедуры при применении алгоритма контроля скорости УФ увеличилось незначительно — на 3 мин, что не повлекло за собой увеличения коэффициента Kt/V. У пациентов с применением алгоритма контроля скорости УФ уровень фосфора снизился и вошел в референсные значения — 1,8 ммоль/л против 1,5 ммоль/л; однако данные не достигли статистической значимости ($p = 0,07$). Закономерно снизилось количество интервенций гиперосмолярного раствора глюкозы — 86 против 27.

Обсуждение

Клиническая значимость ИДГ во время процедуры ГД на сегодняшний день является актуальной проблемой, которой посвящено большое количество публикаций в литературе. В свете имеющихся данных можно заключить, что значительные вариации АД во время сеанса ГД оказывают негативное влияние на клинические исходы [11]. При этом возникновение эпизодов гипотензии во время процедуры диализа, особенно

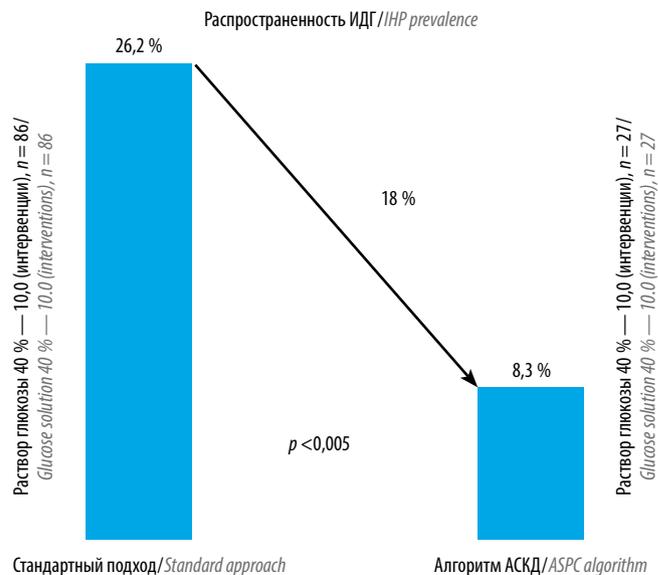


Рис. 3. Снижение частоты ИДГ. Сравнение отношения количества интрадиализных эпизодов гипотензии и клинических проявлений ИДГ к общему количеству измерений АД на протяжении всего периода наблюдения. При применении АСКД снижение распространенности ИДГ составляет 18%. Количество интервенций 40% раствора глюкозы по 10,0 мл уменьшается с 86 до 27. ИДГ — интрадиализная гипотензия; АД — артериальное давление; АСКД — автоматическая система контроля давления

Fig. 3. Decrease in IHP rate. Comparison of the ratio between intra-dialysis hypotension episodes and clinical signs of IHP and the number of AP measurement during the whole monitoring period. Use of ASPC leads to IHP rate decrease by 18%. Number of interventions with 40% glucose solution decreases from 86 to 27. IDH — intra-dialysis hypotension; AP — arterial pressure; ASPC — automatic system of pressure control

неоднократных, протекающих тяжело (снижение САД ≤ 30 мм рт. ст.), является не менее грозным осложнением и не только ухудшает переносимость ГД и требует вмешательства медицинского персонала (отключения УФ, проведения интервенций гиперосмолярного раствора глюкозы, инфузии физиологического раствора, прерывания процедуры ГД), что часто отражается на качестве лечения в целом [12], но и влияет на увеличение частоты кардиоваскулярных событий, включая смерть пациента [13]. ИДГ связана с повторными эпизодами ишемии и нарушениями локальной сократимости миокарда, что ведет к фиброзу миокарда и развитию сердечной недостаточности [14]. Это приводит к усилению вариаций АД и расширению границ АД у пациентов с высокой скоростью УФ, приводя к осложнениям [15]. Данный факт вызывал затруднения, так как при попытках достижения «сухого веса» для нормализации АД практикующие врачи агрессивно снижали АД до целевых значений, что могло приводить к повышению смертности.

Данное исследование посвящено изучению распространения, предупреждения и коррекции ИДГ. Мы провели анализ 2 групп пациентов, имея индивидуальные данные АД больных, включенных в исследование, за весь период наблюдения, которые фиксировали

во время процедур ГД и записывали в медицинскую информационную систему Nexadia. Проведено сравнение стандартного подхода в профилактике и коррекции ИДГ, системы автоматического управления скоростью УФ и метода коррекции «сухого веса» для достижения целевых цифр АД. Нам удалось продемонстрировать не только преимущество в профилактике ИДГ АСКД, непосредственно регулирующего скорость УФ: одним из побочных эффектов снижения распространенности ИДГ стало снижение числа интервенций гиперосмолярного раствора глюкозы для коррекции эпизода ИДГ, что снизило нагрузку на медицинский персонал. Вопреки ожиданиям, уровень Kt/V в исследованных группах значительно не различался. При этом среднее содержание фосфатов у пациентов, получавших лечение с применением алгоритма, находилось в референсных пределах в отличие от больных, получавших процедуру без алгоритма. Это может быть связано с увеличением эффективного диализного времени. Результаты нашей работы в этой части во многом совпадают с литературными данными, к примеру, с обзором С. Chazot и G. Jean, где длительность диализа напрямую была связана со снижением уровня фосфатов [16].

Обращает на себя внимание то, что в исследованной группе скорость УФ не отличалась значительно от больных с применением алгоритма и без него. При этом распространенность ИДГ была ниже именно у больных с применением АСКД. Уровни САД, ДАД и среднего АД тоже были в среднем выше при применении системы автоматической скорости УФ. Это может объясняться особенностями работы программы BioLogic RR Comfort, так как алгоритм постоянно мониторирует АД и имеет возможность немедленно реагировать на малейшие тенденции к гипотензии, корректируя скорость УФ на короткий промежуток, что не оказывало значительного влияния на общие усредненные данные, но позволяло предупредить эпизоды ИДГ. В исследовании SPRINT было рассмотрено влияние интенсивного контроля АД более чем у 9000 американских пациентов на протяжении 3,26 лет и показано, что у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний при снижении САД ≤ 120 мм рт. ст. можно достичь более низкой частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности:

в группе с АД ≤ 120 мм рт. ст. с интенсивным контролем АД наблюдали снижение общей смертности на 27 % и на 43 % более низкий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Тем не менее в этой группе отмечали более высокую частоту нежелательных явлений, таких как гипотензия, обмороки, острое повреждение почек или почечная недостаточность. Полученные нами данные (постдиализное САД при применении алгоритма BioLogic RR Comfort составляло 125,8 мм рт. ст.) были близки к целевым результатам этого исследования. Это свидетельствует о снижении кардиоваскулярного риска для этих больных, что актуально именно для диализной популяции. В нашем исследовании у больных со стандартным подходом к коррекции и профилактике ИДГ постдиализное САД составило 115,7 мм рт. ст., что провоцирует повышение кардиоваскулярной смертности и повышает риск гипотензии, что также совпадает с данными исследования SPRINT. Принимая во внимание снижение распространенности ИДГ на 18 % при использовании алгоритма BioLogic RR Comfort, можно говорить о хорошем клиническом результате. Наши данные совпадают с большим исследованием, включающим 15 диализных центров в Италии, в котором снижение распространенности ИДГ составило 25 % [18]. Сильной стороной работы считаем изучение проблемы в условиях реальной клинической практики и отсутствие селекции пациентов при включении в исследование (кроме склонности к гипотензии).

Заключение

ИДГ на фоне высоких темпов УФ остается частым и потенциально опасным осложнением процедуры ГД, которая ухудшает отдаленный прогноз пациентов на ГД главным образом вследствие роста сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Новый метод профилактики и коррекции гипотензии в ходе диализной процедуры с применением АСКД позволяет своевременно уменьшать скорость УФ, предупреждая развитие эпизода гипотензии, улучшая достижение целевых как пред-, так и постдиализных значений АД, а также его интрадиализных вариаций. Получены данные о снижении частоты ИДГ с 26 до 8 %. Отмечена связь между применением АСКД и снижением количества интервенций гипертонического раствора глюкозы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Руководство по диализу. Под ред. Даугирдас Дж. Т., Блейк П. Дж., Инг Т. С. 3-е изд. М.: Центр диализа; Тверь: Триада, 2003. 744 с. [Hand book of dialysis. Eds. Daugirdas J. T., Blake P.J., Ing T.S. 3rd edition. Moscow: Dialysis Center; Tver: Triad, 2003. 744 p. (In Russ.).]
2. Chang T. I., Friedman G. D., Cheung A. K. et al. Systolic blood pressure and mortality in prevalent hemodialysis patients in the HEMO study. *J Hum Hypertens* 2011;25(2): 98–105. DOI: 10.1038/jhh.2010.42.
3. Flythe J. E., Xue H., Lynch K. E. et al. Association of mortality risk with various definitions of intra-dialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(3):724–34. DOI: 10.1681/ASN.2014020222.
4. McIntyre C. W., Odudu A. Hemodialysis-associated cardiomyopathy: a newly

- defined disease entity. *Semin Dial* 2014;27(2):87–97. PMID: 24738144.
5. Burton J. O., Jefferies H. J., Selby N. M., McIntyre C. W. Hemodialysis induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(5):914–20. DOI: 10.2215/CJN.03900808.
 6. Chang T. I., Paik J., Greene T. et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(8):1526–33. DOI: 10.1681/ASN.2010101119.
 7. Драчев И. Ю., Джулай Г. С., Шило В. Ю. Выживаемость пациентов в зависимости от значений преддиализного пульсового давления и его вариаций в ходе процедуры гемодиализа в 5-летнем когортном исследовании. *Врач-аспирант* 2018;86(1):26–36. [Drachev I. Y., Julay G. S., Shilo V. Yu. Patient's survival associated with values of predialysis pulse pressure and its variations in hemodialysis procedure in 5-year cohort study. *Vrach-aspirant = Doctor-graduate Student* 2018;86(1):26–36. (In Russ.)].
 8. Machek P., Jirka T., Moissl U. et al. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):538–44. DOI: 10.1093/ndt/gfp487.
 9. Yu A. W., Nawab Z. M., Barnes W. E. et al. Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia. *Kidney Int* 1997;51(6):1986–90. PMID: 9186892.
 10. Movilli E., Gaggia P., Zubani R. et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis: a 5-year prospective observational multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3547–52. DOI: 10.1093/ndt/gfm466. PMID: 17890254.
 11. Гендлин Г. Е., Тронина О. А., Сторожаков Г. И. и др. Сравнение показателей гемодинамики и эластических свойств сосудов у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) и после аллотрансплантации почки (АТП). *Нефрология и диализ* 2005;7(3):343–4. [Gendlin G. E., Tronina O. A., Storozhakov G. I. et al. Comparison of hemodynamics and elastic properties of blood vessels in patients on programmed hemodialysis (PHD) and after kidney allotransplantation (KAT). *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2005;7(3):343–4. (In Russ.)].
 12. Assimon M. M., Wenger J. B., Wang L., Flythe J. E. Ultrafiltration rate and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2016;68(6):911–22. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.06.020.
 13. Шило В. Ю., Драчев И. Ю. Влияние показателей пред- и постдиализного артериального давления и его вариаций в ходе процедуры гемодиализа на выживаемость пациентов в 5-летнем когортном исследовании в условиях реальной клинической практики. *Клиническая нефрология* 2017;(3):14–22. [Shilo V. Yu., Drachev I. Yu. The effect of pre- and post-dialysis blood pressure and its variations during the hemodialysis procedure on patient survival in a 5-year cohort study in real clinical practice. *Klinicheskaya nephrologia = Clinical Nephrology* 2017;(3):14–22. (In Russ.)].
 14. Burton J. O., Jefferies H. J., Selby N. M., McIntyre C. W. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):1925–31. DOI: 10.2215/CJN.04470709.
 15. Flythe J. E., Inrig J. K., Shafi T. et al. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):966–74. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.12.023.
 16. Chazot C., Jean G. The advantages and challenges of increasing the duration and frequency of maintenance dialysis sessions. *Nat Clin Prac Nephrol* 2009;5(1):34–44. DOI: 10.1038/ncpneph0979.
 17. SPRINT Research Group; Wright J. T., Williamson J. D., Whelton P. K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
 18. Mancini E., Mambelli E., Irpinia M. et al. Prevention of dialysis hypotension episodes using fuzzy logic control system. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(5):1420–7. DOI: 10.1093/ndt/gfl799.

ORCID авторов/ORCID of authors:

В. Ю. Шило/V. Yu. Shilo: <https://orcid.org/0000-0001-9025-8061>

И. Ю. Драчев/I. Yu. Drachev: <https://orcid.org/0000-0001-9911-3889>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.07.2018. **Принята в печать:** 17.12.2018.

Article received: 19.07.2018. **Accepted for publication:** 17.12.2018.

ВОЗРАСТНАЯ И ГЕНДЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ г. БИШКЕК

Т.М. Мураталиев^{1,2}, В.К. Звенцова¹, З.Т. Раджапова², И.В. Калининичева³, Н.Ж. Жанышбекова¹, Султан у.Э.¹, С.Ю. Мухтаренко¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова;
Кыргызская Республика, 720040 Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3;

²Кыргызско-российский славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина;
Кыргызская Республика, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44;

³ОсОО «Интелмед» – «Лаборатория Бонецкого»; Кыргызская Республика, 720082 Бишкек, ул. Шабдан Баатыра, 6

Контакты: Зульфия Тулкуновна Раджапова mztzmr@gmail.com

Цель исследования — изучить распространенность дислипидемии среди населения г. Бишкек в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы. Результаты однократных исследований липидного спектра проанализированы у 2088 жителей г. Бишкек в возрасте 18–65 лет, обратившихся в «Лабораторию Бонецкого» в период с января по декабрь 2016 г.

Результаты. Из 2088 отобранных жителей города мужчин было 938 (44,9 %), женщин — 1150 (55,1 %). В общей выборке 48,4 % обследованных имели повышенный уровень общего холестерина ($\geq 5,2$ ммоль/л). Распространенность гиперхолестеринемии (ГХ) среди женщин была выше (52,3 %), чем среди мужчин (43,6 %). С возрастом как у мужчин, так и у женщин частота ГХ нарастала. Наибольший пик ГХ у мужчин наблюдали в возрасте 50–59 лет (50,3 %), а у женщин — в 60 и старше (61,2 %). ГХ, связанная с содержанием липопротеидов низкой плотности $> 2,58$ ммоль/л, встречалась у 80 %, у женщин чаще, чем у мужчин (81,6 и 78,1 % соответственно). У лиц обоих полов наибольший рост уровня липопротеидов низкой плотности отмечен в возрасте 30–39 лет, затем выявлено монотонное увеличение частоты ГХ у женщин (86,0 %) в возрасте > 60 лет, а у мужчин последующего роста ГХ, начиная с возраста 30–39 лет, не наблюдали. Сниженный уровень липопротеидов высокой плотности до 30-летнего возраста чаще наблюдали у женщин, чем у мужчин (46,4 % против 29,0 %). Пик частоты сниженного уровня липопротеидов высокой плотности регистрировали в возрасте 40–49 лет, чаще у женщин. Гипертриглицеридемия ($> 1,7$ ммоль/л) до 30-летнего возраста установлена в одинаковой степени независимо от пола и возраста (у 36,0 % женщин и у 37,0 % мужчин). Двухфакторный дисперсионный анализ липидного профиля установил высокую статистическую значимость пола и возраста.

Заключение. Исследование показало высокую распространенность дислипидемии среди населения г. Бишкек. Представленные данные обосновывают необходимость проведения активных мероприятий по первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца среди населения.

Ключевые слова: дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипоальфахолестеринемия, возраст, гендерные различия, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, липидный профиль

Для цитирования: Мураталиев Т.М., Звенцова В.К., Раджапова З.Т. и др. Возрастная и гендерная характеристика распространенности дислипидемии среди жителей г. Бишкек. Клиницист 2018;12(3–4):37–44.

DOI: 10.17 650/1818-8338-2018-12-3-4-37-44

AGE AND GENDER CHARACTERISTICS OF DYSLIPIDEMIA PREVALENCE AMONG THE BISHKEK CITY RESIDENTS

T.M. Murataliev^{1,2}, V.K. Zventsova¹, Z.T. Radzhapova², I.V. Kalinicheva³, N.Zh. Zhanyshebekova¹, Sultan u.E.¹, S.Yu. Mukhtarenko¹

¹National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov;
3 Tologok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyz Republic;

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyz Republic;

³“Intelmed” LLC – “Bonetsky Laboratory”; 6 Shabdan Baatyr St., Bishkek 720082, Kyrgyz Republic

Aim: to study the prevalence of dyslipidemia among the population of Bishkek city depending on gender and age.

Materials and methods. The results of lipid profile cross-sectional study of 2088 Bishkek residents aged 18–65 years who came to “Bonetsky Laboratory” from January to December 2016 were analyzed.

Results. Among 2088 examined residents there were 938 (44.9 %) men and 1150 (55.1 %) women; 48.4 % of them had an increased level of total cholesterol (≥ 5.2 mmol/l). The prevalence of hypercholesterolemia (HC) in women was higher (52.3 %) than in men (43.6 %).

With age in both men and women, the increased frequency of HC was found, in men the peak was observed at the age of 50–59 years (50.3 %), and in women >60 years (61.2 %). HC associated with lipoprotein content (low-density lipoprotein >2.58 mmol/l) was found in 80.0 %, and in women more often than in men (81.6 and 78.1 % respectively). In both male and female, the greatest rise in HC dynamics was observed at the age of 30–39 years, then a monotonous rise of HC frequency was observed in women (86.0 %) >60 years, and in men the subsequent rise of HC from the age of 30–39 years was not observed. Reduced levels of high density lipoproteins up to 30 years of age were more common in women than in men (46.4 % vs 29.0 %). The peak in the frequency of low level of high density lipoproteins was found at the age of 40–49 years and was more often in women. Hypertriglyceridemia (>1.7 mmol/l) up to 30 years of age was registered with the same frequency regardless of gender and age (36.0 % in women, 37.0 % in men). Two-factor variance analysis for the lipid profile showed a high statistical significance of gender and age.

Conclusion. *The study showed a high prevalence of dyslipidemia among the population of Bishkek city. The presented data justify the necessity of active prophylaxis for primary and secondary prevention of ischemic heart disease among the population.*

Key words: *dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypoalphasterolemia, age, gender differences, low density lipoproteins, high density lipoproteins, cardiovascular diseases, coronary heart disease, lipid profile*

For citation: *Murataliev T.M., Zventsova V.K., Radzhapova Z.T. et al. Age and gender characteristic of dyslipidemia prevalence among the Bishkek city residents. Klinitsist = The Clinician 2018;12(3–4):37–44.*

Введение

Повышенный уровень холестерина является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом [1]. Распространенность гиперхолестеринемии (ГХ), по данным различных эпидемиологических исследований, существенно варьирует. Так, в исследовании EUROASPIRE IV распространенность ГХ (уровень общего холестерина (ОХС) в крови $\geq 5,0$ ммоль/л) в странах Европы достигала 69 % [2]. По данным эпидемиологического исследования ОСКАР, распространенность ГХ в России при ОХС $>6,2$ ммоль/л составила 44 %, при ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л – 6 % [3], а по результатам Всероссийской кардиологической программы АРГО ГХ (ОХС $>5,0$ ммоль/л) была выявлена у 81,3 % женщин и 78,9 % мужчин [4].

В Кыргызской Республике ССЗ занимают 1-е место в структуре общей смертности, ежегодно составляя более половины (51,9 %) всех случаев смерти, при этом основной вклад в смертность от ССЗ вносит коронарная болезнь сердца – 65,3 % [5]. Учитывая данный факт и патофизиологическую роль нарушений липидного обмена в развитии ССЗ атеросклеротического генеза, в 1980-х годах в республике были проведены широкомасштабные исследования по изучению распространенности дислипидемий и их связи с коронарной болезнью сердца, основные результаты которых отражены в работах К.А. Айтбаева и соавт. [6, 7]. Однако с распадом СССР и обретением Кыргызской Республикой независимости эпидемиологические исследования по распространенности коронарной болезни сердца и факторов риска ее развития в стране были приостановлены в связи с кризисными явлениями в экономике. Свидетельством тому является тот факт, что за период после 2000 г. в республике проведено лишь 1 исследование по изучению уровня липидов в популяции, по результатам которого частота ГХ (ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л) составила 41,4 % [8]. Данное обстоятельство и послужило аргументом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – изучение распространенности дислипидемии среди населения г. Бишкек в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 2088 жителей г. Бишкек в возрасте 18–65 лет (средний возраст $51,4 \pm 9,68$ года), обратившихся в «Лабораторию Бонечского» для исследования липидного профиля крови в период с января по декабрь 2016 г. Определение ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) проводили прямым методом на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbot Diagnostics Abbot Park IL, США).

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи программы Statistica 6.0. Результаты представлены как относительные величины (%) и в виде $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm ошибка средней арифметической). Значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Статистическую значимость различий рассматривали при $p < 0,05$. Анализ проведен как для лиц обоих полов, так и отдельно, а также по 5 возрастным категориям: <30 лет, 30–39, 40–49, 50–59, ≥ 60 лет. Сравнение возрастной динамики показателей с учетом пола проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с факторами «Возрастная группа» (5 градаций) и «Пол» (2 градации: мужчины и женщины) (табл. 1, 2).

Результаты

Из 2088 включенных в исследование мужчин было 938 (44,9 %), женщин – 1150 (55,1 %); в возрасте до 30 лет – 66 (3,2 %) обследованных, среди них мужчин – 38 (4,0 %), женщин – 28 (2,4 %) (см. табл. 1). В возрастной группе 30–39 лет было 192 (9,2 %) обследованных, из них мужчин – 126 (13,4 %), женщин – 66 (5,7 %) ($p < 0,1$).

Следует отметить, что среди обследованных наибольшую часть ($n = 1343$, 64,3 %) составили лица в возрасте 40–59 лет. При гендерном анализе в данной

Таблица 1. Распределение обследованных лиц в зависимости от пола и возраста

Table 1. The distribution of the examined persons according to gender and age

| Возраст, лет Age, years | Всего Total (n = 2088) n (%) | Мужчины Men (n = 938) n (%) | Женщины Women (n = 1150) n (%) | Различия 95% ДИ) Differences (95% CI) Значение p p level |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| <30 | 66 (3,2) | 38 (4,0) | 28 (2,4) | Не значимы Not significant |
| 30–39 | 192 (9,2) | 126 (13,4) | 66 (5,7) | Не значимы Not significant |
| 40–49 | 491 (23,5) | 252 (26,9) | 239 (20,8) | Не значимы Not significant |
| 50-59 | 852 (40,8) | 360 (38,4) | 492 (42,8) | |
| ≥60 | 487 (23,3) | 162 (17,3) | 325 (28,3) | 0,14 (0,5–0,7) p <0,01 |

Таблица 2. Влияние возраста и пола на липидные показатели крови по результатам двухфакторного дисперсионного анализа

Table 2. Effect of age and gender on blood lipid parameters according to the results of two-factor variance analysis

| Показатели Parameters | Липиды Lipids | F (степени свободы) F (degrees of freedom) | Значение p p level |
|--|------------------|---|-----------------------|
| Различия по фактору «Пол» Differences in «Gender» factor | ОХС TCL | 15,3 | <0,0001 |
| | ЛПНП LDL | 17,9 | <0,0001 |
| | ЛПВП HDL | 130,4 | <0,0001 |
| | ТГ TG | 20,9 | <0,0001 |
| | ОХС TCL | 4,50 | <0,0001 |
| Различия по фактору «Возраст» Differences in «Age» factor | ЛПНП LDL | 2,30 | <0,0001 |
| | ЛПВП HDL | 0,95 | >0,05 |
| | ТГ TG | 1,63 | <0,005 |
| | ОХС TCL | 3,19 | <0,0001 |
| | ЛПНП LDL | 1,89 | <0,0001 |
| Взаимодействие факторов «Пол × Возраст» Interaction of «Gender × Age» factors | ЛПВП HDL | 2,26 | <0,0001 |
| | ТГ TG | 1,77 | <0,0001 |

Примечание. ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Note. TCL — total cholesterol; LDL — low density lipoproteids; HDL — high density lipoproteids; TG — triglycerides.

возрастной группе число мужчин и женщин не различалось.

Число пожилых людей составило 487 (23,3 %), что в 3 раза меньше по сравнению с лицами трудоспо-

собного возраста (n = 1601, 76,7 %; p <0,05), при этом статистически значимо (p <0,01) число женщин превышало: 325 (28,3 %) против 162 (17,3 %) мужчин.

Двухфакторный дисперсионный анализ липидного профиля выявил высокую статистическую значимость пола и возраста (см. табл. 2). Высоко статистически значимым было взаимодействие факторов «Возрастная группа × Пол», что указывает на различия показателей возрастной динамики для мужчин и женщин.

Средние показатели липидного обмена обследованных составили для ОХС 5,16 ± 0,031 ммоль/л, для ЛПНП – 3,47 ± 0,024 ммоль/л, для ЛПВП – 1,20 ± 0,046 ммоль/л, для ТГ – 1,95 ± 0,026 ммоль/л. Гендерная характеристика показателей липидного обмена выявила, что у женщин средние значения ОХС, ЛПНП и ЛПВП были выше, чем у мужчин (p <0,0001) (табл. 3). При этом только содержание ТГ у мужчин значимо превалировало по сравнению с женщинами (p <0,0001).

Среди обследованных обоих полов 1010 (48,4 %) человек имели повышенный уровень ОХС (≥5,2 ммоль/л). Распространенность ГХ среди женщин была значимо выше (p <0,01), чем среди мужчин – 52,3 и 43,6 % соответственно (табл. 4).

При анализе распространенности ГХ по данным ЛПНП (>2,58 ммоль/л) отмечена более высокая частота встречаемости ГХ (80,0 %), при этом повышение значений ЛПНП как у мужчин, так и у женщин встречалось с одинаковой частотой – 78,1 и 81,6 % соответственно (p <0,001).

Гипоальфахолестеринемия (низкий уровень ХС-ЛПВП) является одним из факторов риска развития атеросклероза. В нашей выборке гипоальфахолестеринемия встречалась у 47,2 % лиц и чаще выявлялась у женщин – 51,0 % против 43,0 % (p <0,02).

Из 2088 лиц, включенных в исследование, гипертриглицеридемию (ГТГ) с ТГ >1,7 ммоль/л регистрировали у 997 (48,0 %) обследованных. В гендерном

Таблица 3. Гендерная характеристика основных липидных параметров крови

Table 3. Gender characteristics of the main lipid blood parameters

| Липиды, ммоль/л Lipids, mmol/l | Мужчины Men (n = 938) | Женщины Women (n = 1150) | Значение p p level |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| ОХС TCL | 5,02 ± 0,044 | 5,27 ± 0,044 | <0,0001 |
| ЛПНП LDL | 3,35 ± 0,034 | 3,57 ± 0,035 | <0,0001 |
| ЛПВП HDL | 1,06 ± 0,095 | 1,31 ± 0,083 | <0,0001 |
| ТГ TG | 2,09 ± 0,044 | 1,84 ± 0,031 | <0,0001 |

Примечание. ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Note. TCL — total cholesterol; LDL — low density lipoproteids; HDL — high density lipoproteids; TG — triglycerides.

Таблица 4. Гендерные различия в частоте липидных нарушений

Table 4. Gender differences in the frequency of lipid disorders

| Показатель, ммоль/л Parameter, mmol/l | Всего Total (n = 2088) n (%) | Мужчины Men (n = 938) n (%) | Женщины Women (n = 1150) n (%) | Различия (95% ДИ) Differences (95% CI) Значение p p level |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| ОХС ≥ 5,2 TCL ≥ 5,2 | 1010 (48,4) | 409 (43,6) | 601 (52,3) | 0,04 (1,01–1,25) p < 0,01 |
| ЛПНП > 2,58 LDL > 2,58 | 1671 (80,0) | 733 (78,1) | 938 (81,6) | Не значимы Not significant |
| ЛПВП: < 1,2 (ж); < 1,0 (м) HDL: < 1,2 (w); < 1,0 (m) | 985 (47,2) | 402 (43,0) | 583 (51,0) | 0,01 (0,8–1,04) p < 0,02 |
| ТГ > 1,7 TG > 1,7 | 997 (48,0) | 478 (51,0) | 519 (45,1) | Не значимы |

Примечание. ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Note. TCL — total cholesterol; LDL — low density lipoproteids; HDL — high density lipoproteids; TG — triglycerides.

отношении различий в частоте ГТГ выявлено не было — у 51,0 % мужчин и у 45,1 % женщин ($p < 0,1$).

Анализ частоты встречаемости ГХ свидетельствовал об увеличении ее с возрастом. Как у мужчин, так и у женщин до 40 лет ГХ встречалась реже в сравнении с возрастными категориями старше 40 лет. В возрасте до 30 лет ГХ встречалась у 18,4 % мужчин и у 14,3 % женщин ($p > 0,50$), в возрасте 30–39 лет отмечалось ее увеличение до 36,5 % у мужчин и до 32,0 % у женщин ($p < 0,05$). В возрастной группе ≥ 60 лет у мужчин частота встречаемости ГХ по сравнению с возрастной группой 50–59 лет была ниже — 43,0 и 50,3 % соответственно ($p < 0,05$), а у женщин продолжала расти до 61,2 % (рис. 1).

Анализ результатов частоты ГХ по уровню ЛПНП (> 2,58 ммоль/л) показал, что в группе до 30-летнего возраста распространенность ГХ была значительно

выше у мужчин, чем у женщин — 68,4 % против 43,0 % ($p < 0,05$); в последующие годы жизни до 60 лет частота ГХ достигла 78,0 и 84,3 % соответственно ($p < 0,04$). В возрастной категории ≥ 60 лет частота ГХ составила у женщин 86,0 % и несколько ниже (75,3 %; $p < 0,001$) у мужчин (рис. 2).

Гипоальфахолестеринемия (низкие концентрации ХС-ЛПВП) связана не только с ранним развитием атеросклероза, но и с худшим прогнозом пациентов с ССЗ. Частота гипоальфахолестеринемии в возрастной категории до 30 лет у женщин встречалась статистически значимо чаще — 46,4 % против 29,0 % у мужчин ($p < 0,01$); в группе 30–39 лет встречалась одинаково независимо от пола ($p > 0,5$) — у 37,3 % мужчин и 39,3 % женщин (рис. 3). В последующие десятилетия жизни частота гипоальфахолестеринемии увеличивалась до 51,0 % у женщин и до 44,0 % у мужчин. В двух

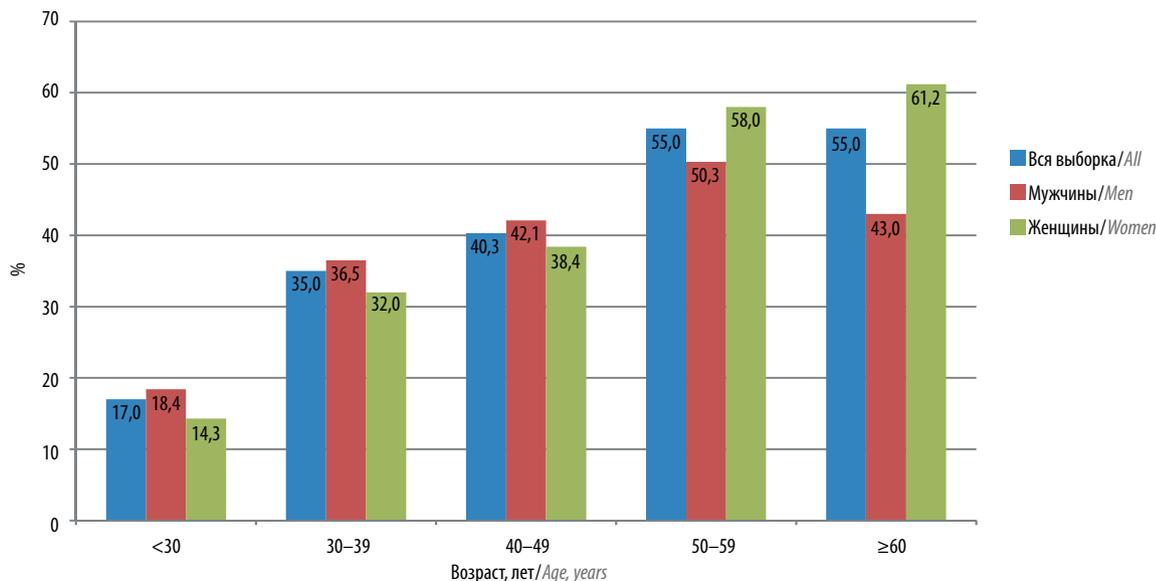


Рис. 1. Распространенность гиперхолестеринемии в зависимости от пола и возраста

Fig. 1. The prevalence of hypercholesterolemia according to gender and age

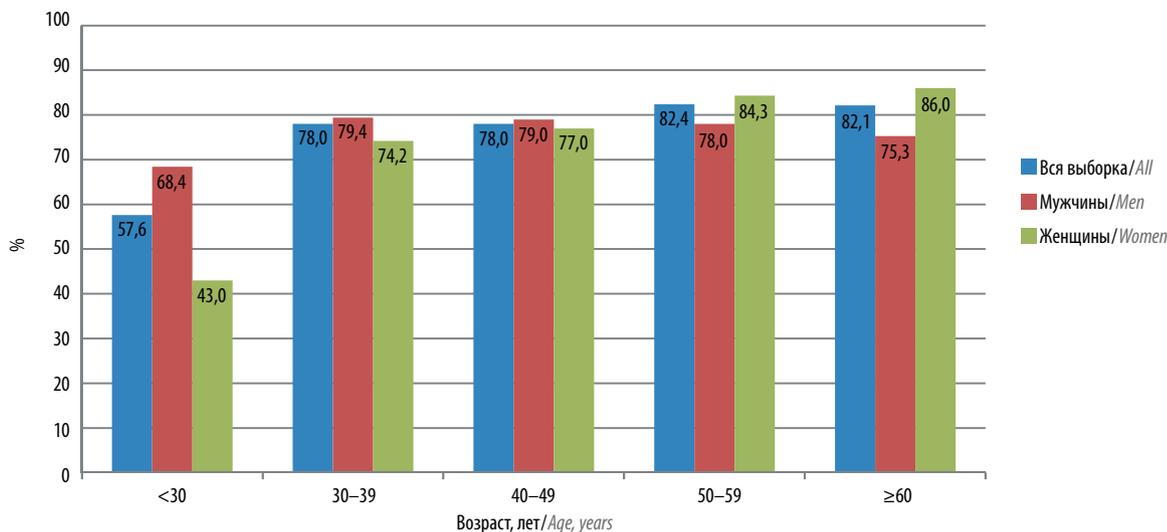


Рис. 2. Распространенность повышения ЛПНП в зависимости от пола и возраста

Fig. 2. The prevalence of increased LDL according to gender and age

старших возрастных группах распространенность гипоальфахолестеринемии колебалась в пределах 51,4–52,0 % у женщин и 41,4–46,3 % у мужчин ($p < 0,001$).

Частоту встречаемости ГТГ до 30-летнего возраста регистрировали в одинаковой степени независимо от пола ($p > 0,05$) – у 36,0 % женщин и 37,0 % мужчин (рис. 4). В возрасте 30–39 лет отмечали резкое увеличение частоты ($p < 0,001$) ГТГ как у мужчин (60,3 %), так и у женщин (51,5 %; $p < 0,05$). В последующем десятилетии выявлено снижение частоты встречаемости ГТГ и у мужчин (55,0 %), и у женщин (41,4 %; $p < 0,05$). В следующих двух старших возрастных группах распространенность ГТГ значимо не отличалась

от 40–49-летних ($p > 0,05$), составляя 48,0 и 44,5 % (у мужчин – 49,2 и 45,1 %, а у женщин – 47,1 и 44,3 % соответственно; $p > 0,05$). Уровень ТГ $> 10,0$ ммоль/л выявлен у 4 (0,4 %) обследованных – у 1 (0,2 %) женщины и 3 (0,6 %) мужчин, при этом средний уровень ТГ составил $11,3 \pm 0,38$ ммоль/л.

Обсуждение

Концентрация ОХС имеет четкую прямую связь с развитием ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом [9, 10]. В нашем исследовании среднее содержание ОХС (5,16 ммоль/л) почти приблизилось к значениям ГХ (5,2 ммоль/л). Анализ сравнения средних значений

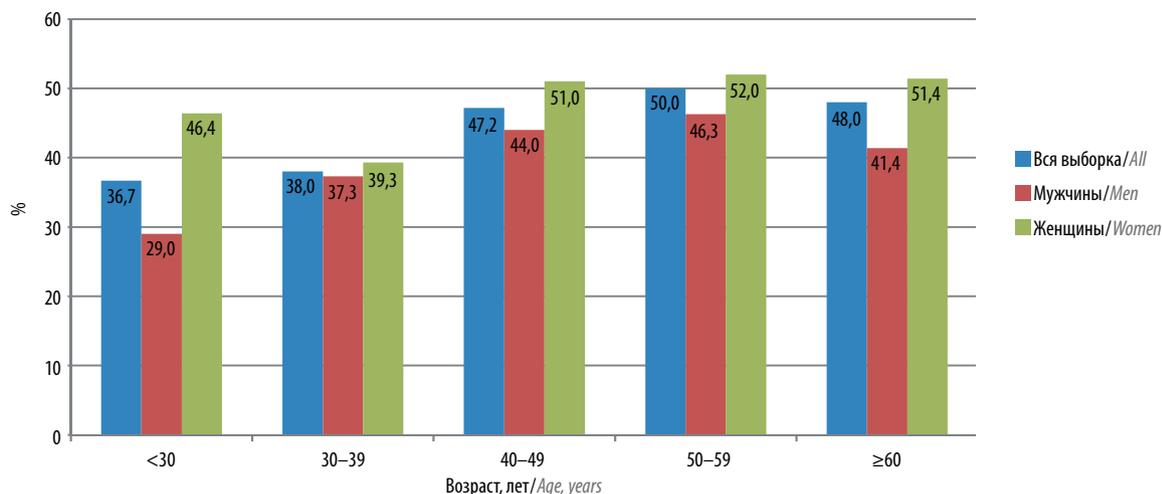


Рис. 3. Распространенность гипоальфахолестеринемии в зависимости от пола и возраста

Fig. 3. The prevalence of hypoalphacholesterolemia according to gender and age

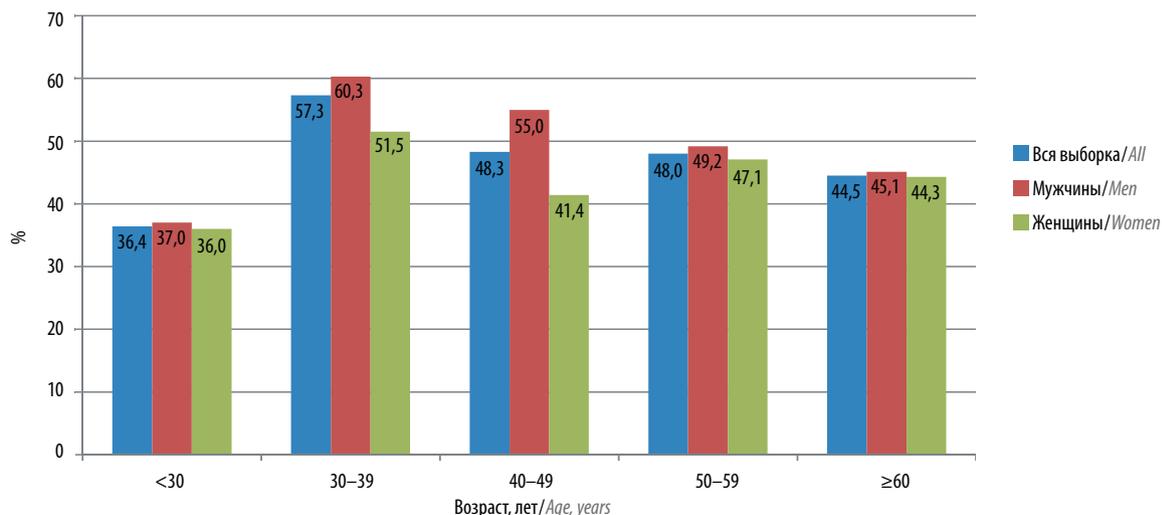


Рис. 4. Распространенность гипертриглицеридемии в зависимости от пола и возраста

Fig. 4. The prevalence of hypertriglyceridemia according to gender and age

липидных показателей, полученных нами, с данными эпидемиологического исследования, проведенными сотрудниками нашего центра в 1980-е годы [6, 7], показал значимый рост концентрации ОХС ($5,16 \pm 0,031$ ммоль/л против $4,80 \pm 0,012$ ммоль/л; $p < 0,05$), что сопоставимо с результатами международного эпидемиологического исследования ИНТЕРЭПИД, проведенного в 2012 г. [8].

В эпидемиологических исследованиях показана тесная взаимосвязь между высоким содержанием холестерина и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) [11, 12]. Сравнение результатов настоящей работы с данными ранее проведенных в 1980–1995 гг. под эгидой нашего центра исследований по распространенности основных факторов риска ССЗ, в частности ГХ, показало, что наряду с повышением средней концентрации ОХС наблюдается резкое увеличение распространенности ГХ – с 17,0–19,6 % до 48,4 %

в настоящем исследовании [6, 7]. Полученные нами данные по распространенности ГХ (48,4 %) оказались несколько выше по сравнению с результатами эпидемиологического исследования ИНТЕРЭПИД (41,4 %) [8].

Высокая частота встречаемости ГХ отмечена также в исследованиях, выполненных в РФ. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ, проведенном в 11 регионах, повышенный уровень ОХС ($\geq 5,0$ ммоль/л) выявлен более чем у 50 % взрослого населения обследованных регионов, составив в среднем $57,6 \pm 0,4$ %, в том числе у мужчин – $58,4 \pm 0,6$ % и у женщин – $56,3 \pm 0,5$ % [11]. По данным исследования АРГО также выявлена высокая частота ГХ у 80,1 % обследованных – у 81,3 % женщин и 78,9 % мужчин [4], а по результатам регистра сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКВАЗА) несколько ниже – в 44,0 % случаев [12].

Наряду с высоким содержанием ОХС наиболее атерогенным липопротеином крови считается ХС-ЛПНП [13]. В настоящее время как у мужчин, так и у женщин установлена независимая прямая связь между уровнем ХС-ЛПНП и риском ИБС не только у больных ИБС, но и у лиц без признаков ИБС. Повышение содержания ХС-ЛПНП на 1 % может привести к увеличению риска ИБС на 2–3 %. Проведенная нами оценка уровня ХС-ЛПНП показала аналогичные результаты анализа содержания ОХС. Средние значения ХС-ЛПНП были выше ($3,47 \pm 0,024$ ммоль/л), чем его значения в 1980–85 гг. ($2,98 \pm 0,07$ ммоль/л) [6, 7]. Частота встречаемости повышенной концентрации ЛПНП достигала 80,0 %, при этом у мужчин – 78,1 %, у женщин – 81,6 %, а в исследовании ИНТЕРЭПИД – несколько ниже (70,5; 65,3 и 74,3 % соответственно). В результате кросс-секционного исследования липидного спектра крови городских жителей европейской части РФ обнаружено 62,95 % лиц с уровнем ХС-ЛПНП $>3,0$ ммоль/л [14].

Известно, что ХС-ЛПВП является антиатерогенным фактором. По результатам больших эпидемиологических исследований доказана ассоциация низких значений ХС-ЛПВП с повышенным уровнем ССЗ и смертностью [15, 16]. ХС-ЛПВП <1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и $<1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) у женщин является маркером повышенного кардиоваскулярного риска [1]. В нашей работе средние значения ХС-ЛПВП были на 15 % ниже, чем в эпидемиологических исследованиях, проведенных нашими сотрудниками в 1980–85 гг. [6, 7]. В то же время средние значения данного показателя почти не отличались от таковых в эпидемиологическом исследовании ИНТЕРЭПИД в 2012 г., а частота встречаемости гипоальфахолестеринемии была несколько ниже (47,2 %), чем в исследовании ИНТЕРЭПИД (57,1 %) [8].

Что касается ТГ, то проведенный метаанализ 29 проспективных исследований показал, что имеется строгая и высоко значимая корреляция между концентрацией ТГ крови и риском ИБС [17]. В настоящем исследовании средние значения ТГ превышали верхние границы рекомендованных норм [1]. Эти данные

не исключают высокую вероятность анализа проб крови, взятых у обследованных не натощак, и их связи с увеличением частоты нарушения углеводного обмена в последние годы. Уровень ТГ у мужчин был на 5,9 % выше, чем у женщин. Наибольший пик распространенности ГТГ встречался как у мужчин, так и у женщин в возрастной группе 30–39 лет (60,3 и 51,5 % соответственно). В последующих десятилетиях частота встречаемости ГТГ колебалась в пределах 49,2–45,1 % у мужчин и 47,1–44,3 % у женщин. Отмечено, что распространенность ГТГ увеличивалась от года к году: в 1980-е годы – 3,65–3,8 % [6, 7], в 2012 г. – 30 % [8], а в 2016 г. (в нашем исследовании) – 48,0 %.

Ограничения исследования. Однократное определение липидного профиля проводили в течение 1 года без учета сезонных колебаний липидного обмена. Вместе с тем приведенные данные не могут полностью отражать картину распространенности дислипидемии среди жителей Кыргызстана, так как не исключается вероятность обращения в лабораторию преимущественно больных, страдающих сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями и/или с подозрением на наличие какого-либо отклонения. Кроме того, выявляемость ГХ может существенно меняться по результатам различных исследований и зависит от контингента обследованных. Для получения всесторонней картины дислипидемии и ее динамики необходимы широкомасштабные эпидемиологические исследования.

Заключение

Результаты исследования показали, что в г. Бишкек отмечается высокая (48,4 %) распространенность ГХ, при этом чаще у женщин (52,3 %), чем у мужчин (43,6 %). По данным анализа уровня ЛПНП ($>2,58$ ммоль/л) частота ГХ достигает 80,0 %. Частота ГХ увеличивается с каждым десятилетием жизни.

Представленные данные обосновывают необходимость проведения активных мероприятий по первичной и вторичной профилактике ИБС среди населения. Кроме того, они могут быть полезны в оценке динамики липидных показателей среди популяции и эффективности проводимых лечебно-профилактических вмешательств.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23 (6):636–48. DOI: 10.1177/2047487315569401.
- Шальнова С. А., Деев А. Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(5):58–63. [Shalnova S. A., Deev A. D. Characteristics of high risk patients. Results of the epidemiological part of the scientific and educational program OSCAR. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006;5(5):58–63. (In Russ.).]
- Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):253–60.

- [Akhmedzhanov N. M., Nebieridze D. V., Safaryan A. S. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study). *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(3):253–60. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
- Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР за 2017 год. РМИЦ: Бишкек, 2018. [The health of the population and activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic in 2017. RMIC: Bishkek, 2018. (In Russ.)].
 - Айтбаев К. А., Мураталиев Т. М. Атерогенные дислипидемии среди населения Кыргызской Республики: распространенность, связь с коронарной болезнью сердца, восприимчивость к липидкорректирующей терапии. *Центрально-азиатский медицинский журнал* 2007;13(1):40–5. [Aitbaev K. A., Murataliev T. M. Atherogenic dyslipidemia among the population of the Kyrgyz Republic: prevalence, association with coronary heart disease, susceptibility to lipid-correcting therapy. *Central'no-aziatskij medicinskij zhurnal = Central Asian Medical Journal* 2007;13(1):40–5. (In Russ.)].
 - Айтбаев К. А., Трюфанов В. Ф., Мейманалиев Т. С., Игембердиева Р. А. Липиды сыворотки крови мужчин, коренных сельских жителей предгорий Киргизии. *Вопросы медицинской химии* 1985;31(6):112–4. [Aitbaev K. A., Trufanov V. F., Meimanaliev T. S., Igemberdieva R. A. Blood serum lipids of men, indigenous villagers of the foothills of Kyrgyzstan. *Voprosy medicinskoj himii = Questions of Medical Chemistry* 1985;31(6):112–4. (In Russ.)].
 - Полупанов А. Г., Халматов А. Н., Алтымышева А. Т. и др. Распространенность дислипидемии среди жителей Кыргызской Республики трудоспособного возраста (по данным международного исследования «Интерэпид»). *Вестник КРСУ* 2014;14(5):128–32. [Polupanov A. G., Khalmatov A. N., Altymysheva A. T. et al. The prevalence of dyslipidemia among the residents of the Kyrgyz Republic of working age (according to the international study “Interepid”). *Vestnik KRSU = Vestnik of the KRSU* 2014;14(5):128–32. (In Russ.)].
 - Martin M. J., Hulley S. B., Browner W. S. et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2(8516):933–6. PMID: 2877128.
 - Willett W. C. The WHI joins MRFIT: a revealing look beneath the covers. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):829–30. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29347.
 - Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G. A., Kontsevaya A. V., Konstantinov V. V. et al. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(6):4–11. (In Russ.)].
 - Expert Dyslipidemia Panel, S. M. Grundy. Expert Dislipidemia Panel, An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2013;7(6):561–5. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.10.001
 - Уразгильдиева С. А., Нижегородцев М. Ю., Садовников П. С. и др. Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):637–44. [Urazgildieva S. A., Nizhegorodtsev M. Yu., Sadovnikov P. S. et al. Age and gender characteristics of the lipid blood spectrum of urban residents (according to the results of cross-cultural research). *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):637–44. (In Russ.)]. DOI: 10/20996/1819-6446-2017-13-5-637-644.
 - Abbott R. D., Wilson P. W., Kannel W. B., Castelli W. P. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988;8(3):207–11. PMID: 3370018.
 - Stamler J., Neaton J. D., Cohen J. D. et al. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. *J Am Heart Assoc* 2012;1(5):e003640. DOI: 10.1161/jaha.112.003640.
 - Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13(6):44–50. [Boyctsov S. A., Lukyanov M. M., Yakushin S. S. et al. The register of cardiovascular diseases (REKVAZA): diagnostics, combined cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the conditions of real out-patient polyclinic practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(6):44–50. (In Russ.)].
 - Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G. et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 2007;115(4):450–8. DOI: 10.1161/circulationaha.106.637793.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Т. М. Мураталиев/T. M. Murataliev: <https://orcid.org/0000-0002-8255>
 В. К. Звенцова/V. K. Zventsova: <https://orcid.org/0000-0004127-1021>
 З. Т. Раджапова/Z. T. Radzhapova: <https://orcid.org/0000-0002-8255-0473>
 Н. Ж. Жанышбекова/N. Zh. Zhanyshbekova: <https://orcid.org/0000-0001-5548-1997>
 У. Э. Султан/U. E. Sultan: <https://orcid.org/0000-0002-9677-067x>
 С. Ю. Мухтаренко/S. Yu. Mukhtarenko: <https://orcid.org/0000-0001-9277-9194>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.11.2018. **Принята в печать:** 28.01.2019.
Article received: 15.11.2018. **Accepted for publication:** 28.01.2019.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, ВОЗНИКШЕЙ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В. А. Фомина¹, О. В. Евсина², Е. А. Глазкова¹, В. С. Агафонова¹, К. А. Ткаченко²

¹ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, 390026 Рязань, ул. Стройкова, 96;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;
Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Контакты: Ольга Валерьевна Евсина ov.evsina@gmail.com

Цель работы: изучение клинического случая редкого заболевания сердца — перипартальной кардиомиопатии.

Материалы и методы. Родильница, 34 года, поступила в ГБУ РО ОКЖД из областного перинатального центра после экстренного кесарева сечения на сроке 37 нед беременности с жалобами на чувство нехватки воздуха, тяжесть в межлопаточной области, одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, кашель со светлой мокротой.

Результаты. На основании данных анамнеза (перенесенная инфекция на 22-й неделе беременности), клинической картины (симптомы сердечной недостаточности с 36-й недели беременности), данных инструментальных исследований был установлен клинический диагноз: перипартальная кардиомиопатия. Одним из основных методов диагностики, позволившим верифицировать диагноз, стала эхокардиография. Выявлены: дилатация левого предсердия и левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка до 40 %, легочная гипертензия. Восстановление систолической функции сердца произошло через 6 мес (увеличение фракции выброса левого желудочка до 58 %).

Заключение. Данный клинический случай интересен тем, что это редкое в России заболевание развилось в III триместре беременности (по данным литературы, чаще возникает после родов). В связи с нестабильным состоянием пациентки было проведено экстренное кесарево сечение, которое сохранило жизнь матери и ребенку. Восстановление систолической функции сердца произошло через 6 мес.

Ключевые слова: редкое заболевание, перипартальная кардиомиопатия, этиология, диагностика, эхокардиографическое исследование, фракция выброса левого желудочка, сердечная недостаточность, беременность, дифференциальный диагноз, миокардит, прогноз

Для цитирования: Фомина В. А., Евсина О. В., Глазкова Е. А. и др. Клинический случай перипартальной кардиомиопатии, возникшей в III триместре беременности. Клиницист 2018;12(3–4):45–50.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-45-50

CLINICAL CASE OF PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

V. A. Fomina¹, O. V. Evsina², E. A. Glazkova¹, V. S. Agafonova¹, K. A. Tkachenko²

¹Ryazan Regional Clinical Cardiologic Dispensary; 96 Stroykova St., Ryazan 390026, Russia;

²Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ministry of Health of Russia;
9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia

The aim of the work was to study the clinical case of a rare heart disease — peripartum cardiomyopathy.

Materials and methods. The puerperal, 34 years old, was admitted to the regional cardiologic dispensary from the regional perinatal center after an emergency cesarean section at 37 weeks of gestation with complaints on short of breath, heaviness in the interscapular region, dyspnea at little exertion and rest, cough with light colored phlegm.

Results. Based on anamnesis data (infection at the 22nd week of pregnancy), the clinical picture (symptoms of heart failure from the 36th week of gestation), instrumental research data, a clinical diagnosis was made: Peripartum cardiomyopathy. Echocardiography has become one of the main diagnostic methods that made it possible to verify the diagnosis. Dilatation of the left atrium and left ventricle, reduction of the left ventricular ejection fraction to 40 % and pulmonary hypertension were revealed. The recovery of heart systolic function occurred after 6 months (increasing of the left ventricular ejection fraction up to 58 %).

Conclusion. This clinical case is interesting because this rare for Russia disease developed in the third trimester of pregnancy (according to literary data, it often occurs after childbirth). Because of the unstable patient's condition, an emergency caesarean section was performed, that saved the life of the mother and child. Restoration of heart systolic function occurred after 6 months.

Key words: rare disease, peripartum cardiomyopathy, etiology, diagnosis, echocardiography, left ventricular ejection fraction, cardiac insufficiency, pregnancy, differential diagnosis, myocarditis, prognosis

For citation: Fomina V. A., Evsina O. V., Glazkova E. A. et al. Clinical case of peripartum cardiomyopathy in the third trimester of pregnancy. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(3–4):45–50.

Введение

Сердечная недостаточность, связанная с беременностью и послеродовым периодом, была описана еще в XIX в. Р. Вирховым [1]. Наибольшее количество наблюдений опубликовано в Новом Орлеане в 1937 г. [2]. В 1971 г. J. G. Demakis и соавт. на основании 27 случаев описали синдром, развивающийся в околородовой период. Ими и был предложен термин перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) [3]. Согласно определению Рабочей группы по ППКМ Европейского общества кардиологов в 2010 г. ППКМ – это кардиомиопатия со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), обычно <45 %, возникающая к концу беременности или в первые месяцы после родов у женщины без ранее известного структурного заболевания сердца [4].

Заболеваемость ППКМ составляет 1 на 1000–4000 беременностей [4, 5] с высокой частотой на Гаити (1 на 300 родов) и в Нигерии (1 на 100). Несмотря на то, что заболевание относительно редкое, его встречаемость растет. Следует также отметить, что в 50 % случаев функция сердца не восстанавливается и среди таких женщин отмечается высокая смертность [6, 7]. В России и странах ближнего зарубежья данные о ППКМ включают немногочисленные описания отдельных случаев. Крупные исследования этой патологии не проводились.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациентка Ж., 34 лет, европеоид, поступила в ГБУ РО ОККД из областного перинатального центра. Ухудшение состояния в течение 4 дней на сроке 37 нед беременности с жалобами на чувство нехватки воздуха,

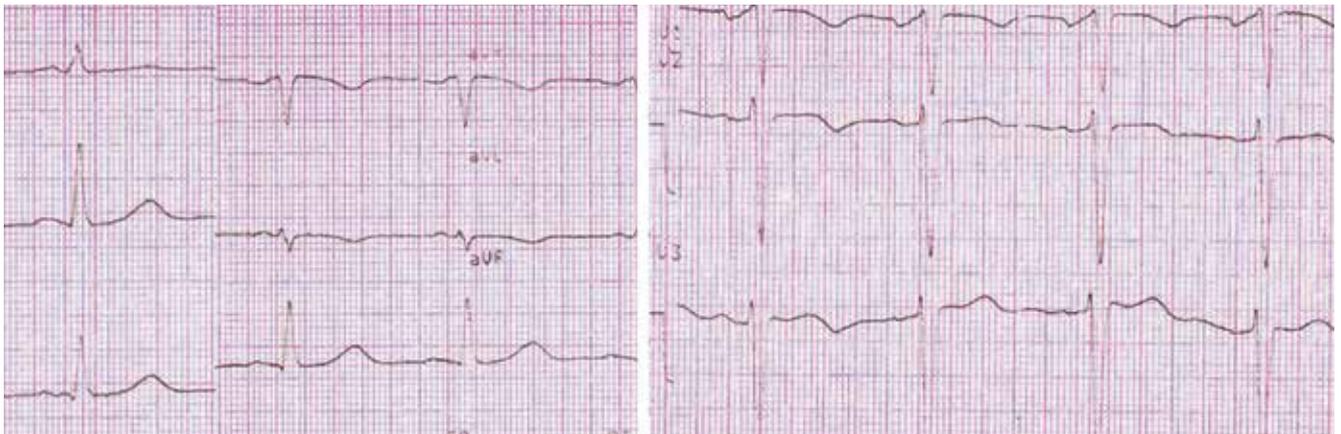
тяжесть в межлопаточной области, одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, кашель со светлой мокротой.

Из анамнеза известно, что данная беременность 9-я, были одни роды. На сроке 22 нед перенесла респираторную вирусную инфекцию с высокой температурой тела, в 34 нед диагностирована анемия беременных. В 36 нед внезапно появились головокружение, кашель, одышка при физической нагрузке. За помощью не обращалась, так как предполагала, что эти симптомы связаны с беременностью. Курит, индекс курения 10 пачка/лет. Наследственность неотягощена. Социально-бытовые условия удовлетворительные.

На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирована синусовая тахикардия (см. рисунок).

При проведении эхокардиографии диагностированы: дилатация левого предсердия до 5,2 см (норма <3,7 см); дилатация ЛЖ – конечный диастолический размер 6,2 см (норма <5,5 см), конечный систолический размер 5,0 см (норма <3,7 см); регургитация на митральном клапане III–IV степени; регургитация на трикуспидальном клапане III степени; снижение сократительной способности ЛЖ (ФВ ЛЖ – 40 %); легочная гипертензия (градиент давления на легочной артерии – 60 мм рт. ст.). В день госпитализации в перинатальный центр в связи с выраженной сердечной недостаточностью и преждевременным излитием вод было принято решение о проведении экстренного родоразрешения операцией кесарева сечения. Родился мальчик массой тела 2800 г, рост 50 см. Оценка по Апгар – 8/9 баллов. Кровопотеря составила 700 мл.

При поступлении в ГБУ РО ОККД сохранялись жалобы на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с мокротой.



ЭКГ при поступлении. 10 мм/мВ, 50 мм/с. Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100/мин
Electrocardiogram at admission. 10mm/mV, 50mm/s. Sinus tachycardia with a heart rate of 100 per minute.

При осмотре выявлены акроцианоз, одышка в покое, отеки голеней и стоп. В нижних отделах легких – сухие хрипы. Первый тон на верхушке ослаблен, акцент 2-го тона над легочной артерией, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 108/мин, ритм правильный, артериальное давление – 130/75 мм рт. ст.

При проведении лабораторных методов исследования диагностирована анемия: эритроциты – $2,69 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 77 г/л, умеренный лейкоцитоз ($11,63 \times 10^9/л$). В общем анализе мочи выявлена протеинурия (белок >3 г/л), эритроцитурия (6–8 в поле зрения). Биохимический анализ крови без значимой патологии. Незначительное увеличение тропонина I (0,05 нг/мл, норма <0,02 нг/мл) и мозгового натрийуретического пептида (140 пг/мл, норма <100 пг/мл).

Анализ ЭКГ показал синусовый ритм с единичными желудочковыми экстрасистолами. За время наблюдения существенной динамики не выявлено.

При проведении повторной эхокардиографии через 7 дней после госпитализации существенной динамики не отмечено.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру: синусовый ритм с ЧСС 64–96/мин, одиночные желудочковые экстрасистолы (n = 6), одиночные наджелудочковые экстрасистолы (n = 19).

Рентгенография грудной клетки позволила диагностировать картину застойных явлений и увеличение сердца за счет ЛЖ.

Сформулирован клинический диагноз: перипаритальная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность стадии II Б, ФК IV. Операция: кесарево сечение в 37 нед. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести.

Назначено лечение: спиронолактон, торасемид, эналаприл, препараты железа, метопролол – внутрь; окситоцин, эноксапарин внутримышечно; фуросемид внутривенно.

На фоне лечения состояние с положительной динамикой: одышка уменьшилась и стала возникать только при подъеме на 3-й этаж, исчезли периферические отеки, влажные хрипы в легких. На 17-й день выписана с рекомендациями продолжить прием диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, препаратов железа.

Через 6 мес обследована амбулаторно. Состояние удовлетворительное. Жалоб нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Периферических отеков нет. Печень не увеличена. При проведении эхокардиографии в динамике (см. таблицу) выявлено сокращение размеров полостей сердца: левое предсердие – 2,8 см (норма <3,7 см), конечный систолический размер ЛЖ – 3,6 см (норма <3,7 см), конечный диастолический размер ЛЖ – 5,4 см (норма <5,5 см). Уменьшение выраженности патологических потоков в полостях сердца: митральная регургитация I–II степени, трикуспидальная регургитация I степени, аортальная регургитация I степени. ФВ ЛЖ возросла до 58 %.

Также хотелось бы отметить, что ребенок с рождения находится на искусственном вскармливании, здоров и в развитии от сверстников не отстает.

Обсуждение

ППКМ – редко встречающееся в России заболевание. Этиология до конца неизвестна. Считается, что в развитии ППКМ участвуют следующие патогенетические механизмы:

Результаты эхокардиографии в динамике

Dynamics of echocardiography results

| Показатель Parameter | При поступлении At admission | На 17-й день госпитализации At 17 th day of hospitalization |
|---|---------------------------------|---|
| Левое предсердие, см (норма <3,7 см) Left atrium, cm (norm <3.7 cm) | 5,2 | 2,8 |
| Конечный диастолический размер ЛЖ, см (норма <5,5 см) The final diastolic size of the left ventricle, cm (norm <5.5 cm) | 6,2 | 5,3 |
| Конечный систолический размер ЛЖ, см (норма <3,7 см) The final systolic size of the left ventricle, cm (norm <3.7 cm) | 5,0 | 3,6 |
| Регургитация на митральном клапане, степень Mitral valve regurgitation, degree | III–IV | I–II |
| Регургитация на трикуспидальном клапане, степень Tricuspid valve regurgitation, degree | 3 | 1 |
| ФВ ЛЖ, % Left ventricular ejection fraction, % | 40 | 58 |
| Градиент давления на легочной артерии, мм рт. ст. (норма <20 мм рт. ст.) Pressure gradient on the pulmonary artery, mm Hg (norm <20 mm Hg) | 60 | Норма Norm |

- миокардит вирусного и аутоиммунного генеза;
- ответ на гемодинамический стресс во время беременности;
- дисбаланс системы пролактин – пролактин 16-kDa – катепсин [8];
- сосудистая дисфункция вследствие влияния поздних гестационных материнских гормонов [9].

Миокардит ранее считали одной из причин ППКМ. Самая высокая встречаемость миокардита при ППКМ (78 %) была отмечена M. G. Mideietal [10]. В то же время воспалительные инфильтраты выявляли при биопсии и в контрольной группе, поэтому важно изучать другие причины ППКМ [11]. В нашем клиническом наблюдении, вероятно, пациентка перенесла миокардит на фоне респираторной вирусной инфекции с повышением температуры тела на 22-й неделе беременности, что могло стать причиной ППКМ.

Дебют ППКМ в большинстве случаев происходит в первые недели после родов [3]. Однако последние наблюдения показали, что ППКМ также может возникать во II и III триместрах беременности, что отмечено у данной пациентки, и в течение нескольких месяцев после родов [12].

Перипартальная кардиомиопатия – кардиомиопатия со снижением ФВ ЛЖ, обычно <45 %, возникающая к концу беременности или в первые месяцы после родов у женщины без ранее известного структурного заболевания сердца [4]. В настоящее время диагноз ППКМ является диагнозом исключения [13]. Дифференциальный диагноз проводят для исключения пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии в результате гиперкоагуляции в окolorодовой период, острого отека легких вследствие длительного токолиза или преэклампсии, инфаркта миокарда, дилатационной кардиомиопатии или болезни Такоубо. Данные заболевания были исключены на основании результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Генетически обусловленная дилатационная кардиомиопатия не могла быть исключена на момент госпитализации, но обратное развитие заболевания через 6 мес на фоне лечения подтвердило изначально установленный диагноз.

На данный момент не существует конкретных диагностических маркеров ППКМ. Последние данные показывают, что микроРНК-146а может служить в качестве нового биомаркера для ППКМ в послеродовом периоде [14]. К сожалению, в настоящий момент оценка данного показателя малодоступна. Эхокардиография представляется чрезвычайно ценной в диагностике ППКМ и для исключения другой патологии сердца. Этот метод является ключевым при проведении дифференциальной диагностики и позволяет выявить дилатацию ЛЖ разной степени выраженности, систолическую дисфункцию ЛЖ и правого желудочка, увеличение предсердий, митральную и трикуспидальную регургитацию, легочную гипертензию [15].

Можно было предположить, что описанный случай может быть следствием диффузного миокардита среднетяжелой формы с обратимой дилатацией полостей сердца на фоне беременности. Дифференциальная диагностика ППКМ и миокардита сложна или даже невозможна. Дело в том, что в исследуемых биоптатах при ППКМ нередко выявляют воспалительные инфильтраты. Поэтому даже выполненная биопсия миокарда не могла бы с высокой долей вероятности исключить острый миокардит.

В нашем случае диагноз ППКМ является наиболее вероятным, так как установлена связь с вирусной инфекцией, заболевание развилось во время беременности, сопровождалось дилатацией левых отделов сердца со снижением ФВ ЛЖ, повышением уровней тропонинов и мозгового натрийуретического пептида. В динамике систолическая функция сердца нормализовалась.

Также наша пациентка страдала анемией. По данным ряда авторов, до 50 % женщин с ППКМ страдают анемией, которую относят к возможным факторам риска ППКМ [9, 16]. Известно, что анемия возникает у большинства женщин с физиологической беременностью [17] вследствие увеличения объема циркулирующей крови [6]. Поэтому считаем, что описание патогенетической взаимосвязи анемии, увеличения объема циркулирующей крови и развития сердечной недостаточности может быть темой отдельной публикации.

Очень важно, что до сих пор не существует специфической терапии ППКМ. Лечебная тактика при ППКМ сходна с таковой при других формах неишемической кардиомиопатии: лечение сердечной недостаточности, антикоагулянтная и антиаритмическая терапия [18–20]. На фоне терапии у 30–50 % женщин происходит нормализация систолической функции ЛЖ [21]. Сохранение же систолической дисфункции в течение 6 мес после родов является предвестником плохого прогноза (высокий риск смерти, необходимость трансплантации сердца). Отметим, что во время беременности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ренина и спиронолактон противопоказаны и могут быть назначены только после родоразрешения. Если лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента необходимо во время кормления грудью, следует использовать беназеприл, каптоприл, эналаприл. Спинонолактон и бета-блокаторы (кроме атенолола) также совместимы с грудным вскармливанием [4, 22].

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации о времени и предпочтительном способе родоразрешения. Нет данных, что ранние роды или плановое кесарево сечение могут улучшить течение ППКМ или прогноз для плода [9]. Тем не менее неотложное родоразрешение показано при нестабильной

гемодинамике и быстро ухудшающемся состоянии пациентки [23], что и было предпринято в описанном случае.

Своевременная диагностика ППКМ, вовремя выполненное родоразрешение и адекватное лечение позволили сохранить жизнь матери и ребенку и добиться хорошего клинического результата.

Заключение

Несмотря на то, что ППКМ – редкая патология, важно помнить о ее существовании. ППКМ является

одной из причин материнской смертности. Улучшение качества и совершенствование организации медико-социальной помощи беременным – одно из основных направлений по снижению уровня перинатальной патологии, смертности новорожденных и материнской смертности в России [24]. Ранняя диагностика ППКМ и своевременное адекватное лечение сердечной недостаточности позволят предотвратить осложнения и сохранить жизнь матери и ребенку.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Porak C. De L'influence reciproque de la grossesse et des maladies du Coeur [thesis]. Medical Faculty of Paris. France, 1880.
- Hull E., Hafkesbring E. "Toxic" postpartal heart disease. *N Orleans Med Surg J* 1937;89:550–7.
- Demakis J. G., Rahimtoola S. H., Sutton G. C. et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44(6):1053–61. PMID: 4256828.
- Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M. C. 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):767–78. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq120.
- Sliwa K., Fett J., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368(9536):687–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69253-2.
- ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011;32:3147–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218. PMID: 21873418.
- Abboud J., Murad Y., Chen-Scarabelli C. et al. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007;118(3):295–303. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.08.005. PMID: 17208320.
- Sliwa K., Forster O., Libhaber E. et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006;27(4):441–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi481. PMID: 16143707.
- Arany Z., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2016;133(14):1397–409. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491. PMID: 27045128.
- Midei M. G., DeMent S. H., Feldman A. M. et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81(3):922–8. PMID: 2306840.
- Fett J. D. Viral particles in endomyocardial biopsy tissue from peripartum cardiomyopathy patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):330–1; author reply 331–2. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.10.810. PMID: 16813763.
- Elkayam U., Akhter M. W., Singh H. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111(16):2050–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E. PMID: 15851613.
- Ramaraj R., Sorrell V. L. Peripartum cardiomyopathy. Causes, diagnosis, and treatment. *Cleveland Clin J Med* 2009;76(5):289–96. DOI: 10.3949/ccjm.76a.08004. PMID: 19414544.
- Halkein J., Tabruyn S. P., Ricke-Hoch M. et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123(5):2143–54. DOI: 10.1172/JCI64365. PMID: 23619365.
- Hibbard J. U., Lindheimer M., Lang R. M. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):311–6. PMID: 10432149.
- Курбанов Р. Д., Абдуллаев Т. А., Мирзарахимова С. Т., Марданов Б. У. Послеродовая (перипартальная) кардиомиопатия: некоторые особенности клинической картины и течения заболевания. *Кардиология* 2012;52(6):35–9. [Kurbanov R. D., Abdullaev T. A., Mirzarakhimova S. T., Mardanov B. U. Postpartum(peripartal) cardiomyopathy: some features of the clinical picture and the course of the disease. *Cardiologiya = Cardiology* 2012;52(6):35–9. (In Russ.)].
- Савченко Т. Н., Агаева М. И., Дергачева И. А. Анемия и беременность. *Русский медицинский журнал* 2016;24(15):971–5. [Savchenko T. N., Agaeva M. I., Dergacheva I. A. Anemia and pregnancy. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal*. 2016;24(15):971–5. (In Russ.)].
- Garg J., Palaniswamy C., Lanier G. M. Peripartum cardiomyopathy: definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 2015;23(2):69–78. DOI: 10.1097/CRD.000000000000038. PMID: 25111318.
- Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Попелнухина Л. Г. и др. Лечение перипартальной кардиомиопатии (обзор литературы). *Архив внутренней медицины* 2017;7(5):340–9. [Vatutin N. T., Taradin G. G., Popelnukhina L. G. et al. Treatment of peripartum cardiomyopathy (review). *Arhiv' vnutrennej mediciny = Archive of Internal Medicine* 2017;7(5):340–9. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349.
- Тереховская Ю. В., Смирнова Е. А. Нарушения ритма сердца у беременных. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)* 2017;5(3):462–80. DOI: 10.23888/HMJ20173462–480. [Terekhovskaya Yu. V., Smirnova E. A. Heart rhythm disorders in pregnancy. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) = Science of Youth (Eruditio Juvenium)* 2017;5(3):462–80. (In Russ.)].
- Pyatt J. R. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad Med J* 2011;87(1023):34–9. DOI: 10.1136/pgmj.2009.096594. PMID: 20935342.
- Chaves R. G., Lamounier J. A. Breastfeeding and maternal medications. *Journal de Pediatria* 2004;80(5):189–98. DOI: 10.2223/JPED.1246. PMID: 15583770.
- Dinic V., Markovic D., Savic N. et al. Peripartum cardiomyopathy in intensive care unit: an update. *Front Med (Lausanne)* 2015;2:82. DOI: 10.3389/fmed.2015.00082. PMID: 26636086.
- Киселев А. М., Коновалов О. Е. Репродуктивное здоровье женщин позднего фертильного возраста как медико-социальная проблема. *Российский медико-биологический вестник*

имени академика И. П. Павлова
2011;19(2):12–4. [Kiselev A. M.,
Kononov O. E. Reproductive women's

health of late fertile age as a medical and
social problem. Rossijskij mediko-
biologicheskij vestnik imeni akademika

I. P. Pavlova = I. P. Pavlov Russian
Medical Biological Herald
2011;19(2):12–4. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors:

В. А. Фомина/V. A. Fomina: <https://orcid.org/0000-0003-1887-2715>

О. В. Евсина/O. V. Evsina: <https://orcid.org/0000-0002-6739-2817>

Е. А. Глазкова/E. A. Glazkova: <https://orcid.org/0000-0003-4141-2274>

В. С. Агафонова/V. S. Agafonova: <https://orcid.org/0000-0003-4385-5941>

К. А. Ткаченко/K. A. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0003-4488-9553>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Д.П. Котова^{1,2}, В.С. Шеменкова^{1,2}, Н.Н. Семенов¹, А.А. Удовиченко¹, А.А. Богданова¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

²кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Павловна Котова doc.kotova@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай возможного развития кардиальных осложнений у пациента после проведенного химиотерапевтического лечения.

Материалы и методы. Пациент Ш., 63 лет, поступил в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в связи с эпизодом впервые возникших загрудинных болей по типу стенокардитических. В анамнезе: аденокарцинома прямой кишки с многократными курсами химиотерапии 1-й и 2-й линии. Последний курс химиотерапии был проведен за месяц до появления болей за грудиной. Ранее коронарный анамнез не отягощен.

Результаты. В ходе обследования у пациента выявлены признаки ишемии на электрокардиограмме, диффузная гипокинезия миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии, субокклюзия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Выполнены баллонная ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с хорошим перфузионным эффектом.

Заключение. В данном клиническом случае отображены ишемические осложнения у пациента, получавшего химиотерапевтическое лечение.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, кардиотоксичность, химиотерапия, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий, баллонная ангиопластика, аденокарцинома прямой кишки, индукционная химиотерапия по схеме XELIRI

Для цитирования: Котова Д.П., Шеменкова В.С., Семенов Н.Н., Удовиченко А.А., Богданова А.А. Кардиотоксические эффекты химиотерапевтического лечения у онкологического больного. Клиницист 2018;12(3-4):51-5.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-51-55

CARDIOTOXIC EFFECTS OF CHEMOTHERAPEUTICAL TREATMENT IN ONCOLOGICAL PATIENT

D.P. Kotova^{1,2}, V.S. Shemenkova^{1,2}, N.N. Semenov¹, A.A. Udovichenko¹, A.A. Bogdanova¹

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

²Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The aim of study was to describe the clinical case of possible development of cardiac complications in patient after the chemotherapeutical treatment.

Materials and methods. Patient Sh., 63 years old, admitted to N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1 of Moscow Healthcare Department in connection with new onset of anginal precordialgia. In anamnesis: rectum adenocarcinoma with multiple courses of chemotherapy of first and second lines. The last course of chemotherapy was performed a month before the previous complaints. Previously, coronary anamnesis was not burdened.

Results. During the examination, signs of ischemia on the electrocardiogram, diffuse hypokinesia of the left ventricular myocardium according to echocardiography, subocclusion of the anterior interventricular branch of the left coronary artery were identified. Balloon angioplasty and stenting of the anterior interventricular branch of the left coronary artery were performed with good perfusion effect.

Conclusion. In this clinical case, ischemic complications in patient receiving chemotherapeutical treatment are displayed.

Key words: unstable angina, cardiotoxicity, chemotherapy, ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery stenting, balloon angioplasty, rectal adenocarcinoma, induction chemotherapy according to the XELIRI scheme

For citation: Kotova D.P., Shemenkova V.S., Semenov N.N., Udovichenko A.A., Bogdanova A.A. Cardiotoxic effects of chemotherapeutical treatment in oncological patient. Klinitsist = The Clinician 2018;12(3-4):51-5.

Введение

Развитие онкологии на современном этапе развития медицины открывает новые возможности лечения онкологических заболеваний, однако с появлением новых современных химиотерапевтических препаратов возрастает риск развития побочных эффектов [1]. Сердечно-сосудистые осложнения являются одними из наиболее частых у пациентов после проведенной лучевой или химиотерапии (ХТ) [2]. Данную группу осложнений можно разделить на 9 основных категорий: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), патология клапанов, нарушения ритма, артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения, заболевания периферических сосудов и инсульт, легочная гипертензия, перикардиальные осложнения (см. таблицу) [3].

Инфаркт миокарда (ИМ) и аритмии, индуцированные ишемией, являются побочными эффектами нескольких видов противоопухолевого лечения. Механизмы развития ишемии различны — от прямого вазоспастического ответа на повреждение эндотелия или острого артериального тромбоза до отдаленных изменений метаболизма жиров и последующего преждевременного развития атеросклероза (см. таблицу) [3]. Как можно видеть, цисплатин, например, может обуславливать артериальный тромбоз с последующей миокардиальной ишемией примерно в 2 % случаев [4]. При этом в ряде исследований было показано,

что пациенты, получавшие терапию цисплатином, имели риск развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений до 8 % в течение последующих 20 лет [5]. Препараты, ингибирующие биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб), вызывают повреждение эндотелия сосудов, что опосредованно приводит к развитию артериального тромбоза [3].

В настоящее время некоторые аспекты сердечно-сосудистых осложнений после проводимой ХТ, в том числе отдаленные последствия, остаются до конца неизученными, что обуславливает гиподиагностику кардиологических осложнений и их редкую профилактику. Приводим клинический пример развития ишемических осложнений у онкологического больного после неоднократных курсов ХТ 1-й и 2-й линии.

Клинический случай

Пациент III., 63 лет, обратился в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в октябре 2017 г. с жалобами на эпизод давящих болей за грудиной с иррадиацией в левую руку, который возник впервые во время физической нагрузки (ходьба около 200–300 м) и прошедший в покое после 10 мин отдыха. Однако при возобновлении физической нагрузки боли рецидивировали.

Ранее боли в области сердца пациента не беспокоили, толерантность к нагрузке была удовлетворительная (гулял по несколько километров в день без субъективных

Патофизиологические механизмы ишемической болезни сердца при лечении онкологических заболеваний [3]

Pathophysiological mechanisms of ischemic heart disease (IHD) in cancer treatment [3]

| Агент Agent | Патофизиологический механизм Pathophysiological mechanism | Риск ИБС и ОКС Risk of IHD and ACS |
|--|---|--|
| Фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин) Fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine) | Повреждение эндотелия; вазоспазм Endothelial damage; vasospasm | До 18 % — манифестация развитием ишемии миокарда; до 7–10 % — бессимптомная ишемия миокарда Up to 18 % — manifestation by development of myocardial ischemia; up to 7–10 % — asymptomatic myocardial ischemia |
| Платиновые компоненты (цисплатин) Platinum components (cisplatin) | Прокоагулянтный статус; артериальный тромбоз Procoagulant status; arterial thrombosis | 20-летний абсолютный риск до 8 %; риск артериального тромбоза до 2 % 20-year absolute risk up to 8 %; arterial thrombosis risk up to 2 % |
| Ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб) Inhibitors of vascular endothelial growth factor (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) | Прокоагулянтный статус; артериальный тромбоз; повреждение эндотелия Procoagulant status; arterial thrombosis; endothelial damage | Риск артериального тромбоза для: бевацизумаба — до 3,8 %; сорафениба — до 1,7 %; сунитиниба — до 1,4 % Risk of arterial thrombosis for: bevacizumab — up to 3.8 %; sorafenib — up to 1.7 %; sunitinib — up to 1.4 % |
| Лучевая терапия Radiation therapy | Повреждение эндотелия; разрыв бляшки; тромбоз Endothelial damage; plaque rupture; thrombosis | В 2–7 раз повышен относительный риск инфаркта миокарда; риск пропорционален дозе облучения The relative risk of myocardial infarction is 2–7 times higher; risk is proportional to radiation dose |

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОКС — острый коронарный синдром.

Note. IHD — ischemic heart disease; ACS — acute coronary syndrome.

ощущений). Вредные привычки отрицает. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии неотягощена. В июне 2016 г. при профилактическом осмотре в поликлинике по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены очаговые образования в печени, выполнена биопсия очага. При гистологическом исследовании — картина метастаза колоректальной аденокарциномы, однако при обследовании пациента первичный очаг установлен не был. С учетом подтвержденного метастатического процесса было принято решение о проведении ХТ: в августе 2016 г. — 6 курсов по схеме FOLFOX (лейковорин + фторурацил + оксалиплатин), в январе 2017 г. — еще 3 курса. При контрольном обследовании в сентябре 2017 г. выявлено прогрессирование метастатического процесса в печени, тогда же при повторном проведении колоноскопии обнаружена опухоль прямой кишки. Учитывая диссеминированный характер процесса, до проведения оперативного вмешательства была проведена индукционная ХТ 2-й линии по схеме XELIRI (капецитабин + иринотекан + бевацизумаб). Через 2 нед после первого курса по дороге в больницу для повторного введения препаратов у пациента возникли вышеописанные жалобы.

При поступлении: общее состояние средней степени тяжести. Кожный покров бледный. Периферических отеков нет. Масса тела 70 кг, рост 185 см, индекс массы тела 20,45 кг/м². В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 16/мин. Тона сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 96 уд/мин. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

По данным лабораторных исследований (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи)

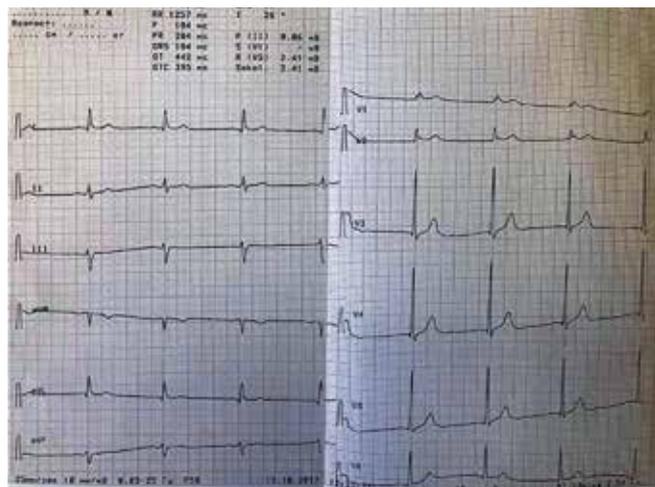


Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении в стационар
Fig. 1. Electrocardiogram at admission to the hospital

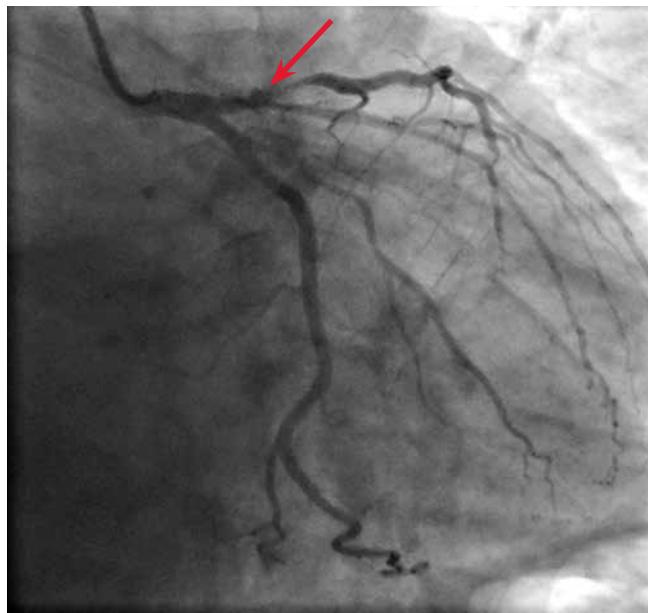


Рис. 2. Коронароангиография. Стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (указан стрелкой)

Fig. 2. Coronary angiography. Stenosis of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (shown by arrow)

значимых отклонений от нормы не выявлено, тромбоциты — $205 \times 10^9/\text{л}$, показатели свертывающей системы крови в нормальных пределах. Тропонин Т при поступлении отрицательный. На электрокардиограмме: синусовый ритм, подъем сегмента ST до 2 мм в отведениях V1, V2 (рис. 1). При проведении эхокардиографии выявлен диффузный гипокинез миокарда левого желудочка, умеренное снижение фракции выброса до 46 %. С учетом полученных данных было принято решение о проведении коронароангиографии, которая показала гемодинамически значимый стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии до 90 % за счет тромбоза (рис. 2); выполнена баллонная ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии стентом с лекарственным покрытием Resolute Integrity $3,5 \times 22$ мм (рис. 3). После выполненного чрескожного коронарного вмешательства установлен полный регресс выявленных ранее на электрокардиограмме изменений (рис. 4), зоны гипокинеза не выявлены, фракция выброса левого желудочка увеличилась до 52 %. На основании полученных данных был поставлен диагноз: ИБС. Нестабильная стенокардия. Коронароангиография: баллонная ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (стент Resolute Integrity $3,5 \times 22$ мм) от 19.10.2017. Аденокарцинома прямой кишки T2N1M1. Метастазы в печень. Индукционная ХТ по схеме XELIRI. Пациенту рекомендован прием бисопролола 2,5 мг/сут, аторвастатина 40 мг/сут, клопидогрела 75 мг/сут, аспирин 100 мг/сут.

В дальнейшем отмечена положительная динамика состояния больного — боли за грудиной не беспокоили,



Рис. 3. Коронароангиография. Реваскуляризация передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (указана стрелкой)

Fig. 3. Coronary angiography. Revascularization of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (shown by arrow)

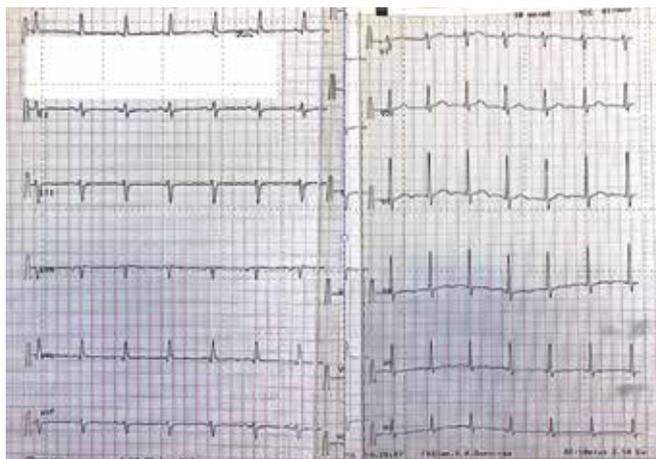


Рис. 4. Электрокардиограмма после проведения коронароангиографии, стентирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

Fig. 4. Electrocardiogram after coronary angiography, stenting of the anterior interventricular branch of the left coronary artery

толерантность к физическим нагрузкам удовлетворительная. Пациенту проведен курс ХТ, в марте 2018 г.

выполнена резекция опухоли с выведением двустольной илеостомы, планируется резекция печени (с учетом наличия единичных метастазов).

Обсуждение

В литературе описано небольшое количество случаев возникновения ИМ у пациентов на фоне комбинированной ХТ, включающей препараты цисплатина. При этом сроки развития сердечно-сосудистых осложнений различны – от нескольких дней до недель. Так, D. Ito и соавт. описали развитие ИМ у пациента с раком желудка на фоне терапии препаратами цисплатина через 2 мес проведения курсов ХТ, а у пациента с раком легких – на 5-й день первого курса ХТ [6]. Кардиотоксическое действие препаратов цисплатина подтверждают и случаи, описывающие развитие острого коронарного синдрома у молодых пациентов без предшествующего анамнеза ИБС. В. Ozben и соавт. приводят пример диагностики острого ИМ у 27-летнего пациента с семиномой после 2 курсов ХТ по схеме XELOX [7]. В исследовании I. Karelakis и соавт. проводили оценку кардиотоксичности другого химиотерапевтического препарата – бевацизумаба. Было показано, что в группе пациентов, получавших комбинированную ХТ с бевацизумабом, частота коронарогенных заболеваний миокарда возрастала на 19,23 %, кардиоэмболических – на 17,86 % по сравнению с группой контроля [8]. Таким образом, по данным литературы, имеются описания случаев кардиотоксичности обоих препаратов, которые входили в схему лечения нашего больного. При этом стоит обратить внимание, что у пациента не было большого количества факторов риска развития ИБС, острый коронарный синдром развился на фоне проводимой ХТ, что соответствует данным мировой литературы.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует развитие возможных кардиальных осложнений после проводимой ХТ у пациента без большого количества факторов риска ИБС (только мужской пол и возраст). В связи с этим становятся необходимыми учет кардиотоксичности используемых химиотерапевтических препаратов, мониторинг пациентов врачом-терапевтом или кардиологом для ранней диагностики возможных кардиальных осложнений, что может предотвратить развитие таких фатальных осложнений, как ИМ и острая сердечная недостаточность.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
2. Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(11):620. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.133. PMID: 26292190.
3. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ejhf.654. PMID: 27565769.
4. Moore R. A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3466–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5669. PMID: 21810688.
5. Haugnes H. S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362. PMID: 20855830.
6. Ito D., Shiraishi J., Nakamura T. et al. Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. *Heart Vessels* 2012;27(6):634–8. DOI: 10.1007/s00380-011-0222-5. PMID: 22218740.
7. Ozben B., Kurt R., Oflaz H. et al. Acute anterior myocardial infarction after chemotherapy for testicular seminoma in a young patient. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(4):439–42. DOI: 10.1177/1076029607303334. PMID: 17911198.
8. Kapelakis I., Toutouzias K., Drakopoulou M. et al. Bevacizumab increases the incidence of cardiovascular events in patients with metastatic breast or colorectal cancer. *Hellenic J Cardiol* 2017;58(3):215–9. DOI: 10.1016/j.hjc.2016.11.022. PMID: 28258825.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Д. П. Котова/D. P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>
 В. С. Шеменкова/V. S. Shemenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>
 Н. Н. Семенов/N. N. Semenov: <https://orcid.org/0000-0001-6188-4717>
 А. А. Удовиченко/A. A. Udovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3943-8873>
 А. А. Богданова/A. A. Bogdanova: <https://orcid.org/0000-0002-7034-8382>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ: ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

Е. Ф. Махнырь^{1,2}, Н. О. Инсаридзе²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

²кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Нина Отаровна Инсаридзе umber_nude13@mail.ru

Цель работы – описать случай диагностики орфанного заболевания – пароксизмальной ночной гемоглобинурии в клинической практике терапевта на амбулаторном приеме.

Материалы и методы. Пациентка Ш., 47 лет, в связи с постепенным увеличением в объеме живота, появлением отеков ног, нарастанием одышки, пожелтением кожи, появлением редких, но обильных носовых кровотечений обратилась в б3 поликлиническое отделение ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ». Больная была неоднократно госпитализирована. При обследовании выявлен отечно-асцитический синдром (в связи с чем выполнялось дренирование брюшной полости с эвакуацией более 14 л асцитической жидкости), гемолитическая анемия средней степени тяжести, выраженная тромбоцитопения, лейкопения, значительное повышение маркеров цитолиза и холестаза. В анализе мочи отмечена массивная макрогематурия, лейкоцитурия. Исключались системные заболевания соединительной ткани, вирусные гепатиты, онкопатология. Выполнены: биопсия печени с последующим микроскопическим исследованием микропрепаратов (выявлены признаки неалкогольного стеатогепатита с тенденцией к формированию монобулярного цирроза печени); пробы для диагностики аутоиммунных заболеваний. Пациентка была консультирована хирургом, гематологом.

Результаты. В ходе обследования диагностическая и лечебная концепции менялись. Учитывая наличие микроангиопатической Кумбс-негативной анемии, тромбоцитопении, поражения различных органов, главным образом почек, заподозрен атипичный гемолитико-уремический синдром. Проводилась терапия свежесзамороженной плазмы, плазмаферез. В связи с невозможностью проведения данной терапии из-за развития аллергической реакции на введение свежесзамороженной плазмы, назначен экулизумаб 900 мг 1 раз в неделю внутривенно капельно. Достигнута положительная клиническая и лабораторная динамика (уменьшились одышка, боли в животе, повысился уровень гемоглобина, снизился билирубин, нормализовалось содержание аспарагиновой аминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. На фоне лечения выполнена иммунофенотипическая диагностика на предмет выявления пароксизмальной ночной гемоглобинурии, позволившая подтвердить этот редкий в клинической практике диагноз. По данным иммунофенотипирования периферической крови выявлены: эритроциты тип I (нормальная экспрессия CD59) – 1,2 %, тип III (полный дефицит CD59) – 49,5 %; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 – 83,4 %; гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 – 77,77 %. С учетом тяжелого течения заболевания по жизненным показаниям пациентка продолжает терапию экулизумабом в поддерживающей дозе 1200 мг препарата, каждые 14 (±2) дней.

Заключение. Своевременная высококвалифицированная диагностика и современный подход в терапии данного заболевания обеспечили удовлетворительный исход процесса у пациентки с улучшением клинического состояния и благоприятным прогнозом для здоровья.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, болезнь Маркиафавы–Микели, болезнь Штрюбинга–Маркиафавы, болезнь Гарлея, редкое (орфанное) заболевание, экулизумаб, иммунофенотипирование периферической крови, фосфатидилинозитолгликан класса А, гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия

Для цитирования: Махнырь Е. Ф., Инсаридзе Н. О. Ночная пароксизмальная гемоглобинурия: путь к диагнозу. Клиницист 2018; 12(3–4):56–61.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-56-61

PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: THE PATH TO DIAGNOSIS

E. F. Makhnyr^{1,2}, N. O. Inasaridze²

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department;
8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

²Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The aim of study was to describe the case of diagnosis of orphan disease – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in clinical practice of the therapist on an outpatient basis.

Materials and methods. The patient Sh., 47 years, due to the gradual increase in the volume of the abdomen, the appearance of swelling of the legs, the increase in shortness of breath, yellowing of the skin, the appearance of rare but abundant nosebleeds appealed to 63 polyclinic N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1. The patient was repeatedly hospitalized. During the diagnostic search, additional research methods were carried out: evaluation of laboratory data in dynamics; x-ray of the abdominal cavity; ultrasound examination of the abdominal cavity, kidneys and retroperitoneal space; computed tomography of the abdominal cavity; ultrasound examination of the pelvic organs; liver biopsy followed by microscopic examination of micro-drugs; samples for the diagnosis of autoimmune diseases; immunophenotyping of peripheral blood. The patient was consulted by a surgeon, hematologist.

Results. In the course of difficult verification of such rare pathology, diagnostic and therapeutic concepts changed. The patient underwent symptomatic treatment: drainage of the abdominal cavity with evacuation of more than 14 liters of ascitic fluid; therapy with fresh frozen plasma; plasmapheresis. And only after positive clinical and laboratory dynamics during therapy with Eculizumab, immunophenotypic diagnosis was performed, that showed erythrocytes of type I (normal expression of CD59) – 1.2 %, type III (complete deficiency of CD59) – 49.5 %; monocytes with FLAER/CD14 deficiency – 83.4 %; granulocytes with FLAER/CD24 deficiency – 77.77 %. On the basis of these results, the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria was established. Taking into account the severe course of the disease, according to vital indications, the patient continues therapy with Eculizumab at a maintenance dose of 1200 mg every 14 (± 2) days.

Conclusion. Timely highly qualified diagnosis, a modern approach in the treatment of this disease, provided a satisfactory outcome of the process in the patient with improved clinical condition and a favorable prognosis for health.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Marchiafava–Michele disease, Strubing–Marchiafava disease, Harley disease, rare (orphan) disease, Eculizumab, immunophenotyping of peripheral blood, phosphatidylinositol glycan class A, hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy

For citation: Makhnyr E.F., Inasaridze N.O. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the path to diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(3–4):56–61.

Введение

Нынешнее состояние вопроса о пациентах с орфанной патологией резюмирует девиз крупнейшего и старейшего ресурса Европы по редким заболеваниям Orphanet, автором которого является основательница портала доктор Сеголен Айме (Segolene Ayme): «Редкие болезни являются редкими, но пациентов с редкими заболеваниями множество» («Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous») [1].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – ультраредкое клональное заболевание крови, относящееся к группе приобретенных гемолитических анемий, обусловленных нарушениями фиксации белков на мембранах клеток крови вследствие соматической мутации в X-сцепленном гене фосфатидилинозитолгликана класса А (phosphatidylinositol glycan class A, PIG-A) и характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии из-за неконтролируемой активации системы комплемента.

В МКБ-10 ПНГ относится к классу гемолитические анемии, разделу приобретенные гемолитические анемии и кодируется D59.5.

В 2012 г. в Постановлении Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. опубликован перечень 24 редких заболеваний, в который вошла ПНГ [2]. По данным анализа количества и объемов финансирования больных с редкими и орфанными заболеваниями в нашей стране за 2013 г., наибольший объем финансовых средств был выделен на диагностику и лечение ПНГ, который составил 840,67 млн рублей [3]. Предполагаемая рас-

пространенность ПНГ на 2014 г., по данным M. Preis и С.Н. Lowry, составляет около 1,3 случая на 1 млн человек в популяции [4]. Чаще болеют женщины, соотношение между женщинами и мужчинами равно 1,2:1,0 [5].

Впервые данное заболевание было описано P. Strubing в 1882 г. В это же время изучением ПНГ занимался английский врач G. Harley [6]. Название «болезнь Маркиафавы–Микели» ПНГ получила после описания в 1928 г. этими учеными гемолитической анемии с постоянной гемосидеринурией. Heilmeyer в 1959 г. предложил называть ее анемией Штрюбинга–Маркиафавы [5].

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ПНГ различают 3 ее основные формы:

- 1) классическая форма, для которой характерно наличие клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга;
- 2) ПНГ, выявляемая у пациентов с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом или с миелофиброзом при определении клона клеток с ПНГ-фенотипом в периферической крови;
- 3) субклиническая форма заболевания, характеризующаяся наличием минорного клона клеток с ПНГ-фенотипом, отсутствием у пациентов клинических и лабораторных признаков гемолиза [7].

Цель исследования: анализ и представление клинического случая ПНГ – редкого заболевания в практике терапевта.

Клинический случай

Больная Ш., 47 лет, наблюдается в 63 поликлиническом отделении ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ». Из анамнеза известно, что в феврале 2014 г. в связи с зубной болью в течение 2 нед пациентка принимала до 4 таблеток препарата кетанов. В марте 2014 г. больная отметила увеличение в объеме живота, появление отеков нижних конечностей и одышки, пожелтение кожи, появление редких, но обильных носовых кровотечений. По каналу скорой медицинской помощи была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ».

Объективно: состояние средней степени тяжести. Пациентка повышенного питания. Кожные покровы и видимые слизистые иктеричны. Инфильтрация подкожно-жировой клетчатки на животе. Умеренные отеки обеих стоп и нижних третей обеих голеней. Телеангиэктазии на коже грудной клетки. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 88 уд/мин. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асциты, мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, светло-коричневый. Мочиспускание свободное, безболезненное. Диурез снижен до 200 мл/сут. Симптом поколачивания отрицательный справа и слева.

В клиническом анализе крови: лейкоциты – 2,7 тыс/мкл, гемоглобин – 79 г/л, эритроциты – 2,1 тыс/мкл, цветовой показатель – 1,12, средний объем эритроцита – 102 фл, тромбоциты – 32 тыс/мкл, СОЭ – 63 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: билирубин общий – 428 мкмоль/л, билирубин прямой – 368 мкмоль/л, общий белок – 51,2 г/л, альбумин – 21,3 г/л, креатинин – 75 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 407 Ед/л, аспартатамино-трансфераза (АСТ) – 190 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 777 Ед/л, сывороточное железо – 8,7 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации – 82 мл/мин/1,73 м² по СКДЕР1.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 42,7 с, международное нормализованное отношение – 1,62, фибриноген – 2,4 г/л.

Анализ крови на вирус иммунодефицита человека, сифилис, маркеры вирусных гепатитов отрицательны. Полимеразная цепная реакция для выявления РНК вируса гепатита G и ДНК вируса TTV также дала отрицательный результат.

В общем анализе мочи обращал на себя внимание мутный, темно-коричневый цвет, белок в количестве 0,33 г/л, наличие лейкоцитов, сплошь покрывающих поля зрения, значительная бактериурия.

В анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 30 тыс. в поле зрения, эритроциты – 2500, гиалиновые цилиндры – 800, зернистых – 200, бактериурия, желчные пигменты.

Копрология: без особенностей, реакция кала на скрытую кровь отрицательная.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Синусы свободны. Тень сердца не расширена.

УЗИ органов брюшной полости и почек: контуры печени ровные, крупнобугристые, размер левой доли увеличен до 11 см, правой – до 21 см, эхогенность повышена, структура значительно неоднородна. Визуализируются очаговые изменения по ходу стромы, особенно в области ворот, распространяются на обе доли с уменьшением эхогенности к периферии. Протоковая система дифференцируется плохо, четких очаговых образований не определяется. Гепатикохоледох не расширен, визуализация его крайне затруднена, просвет дифференцируется нечетко: долевые и сегментарные протоки не расширены. Контуры поджелудочной железы неровные, размеры обычные, эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. Жидкости в сальниковой сумке нет. Очаговые изменения отсутствуют. Селезенка увеличена до 15 × 8,5 см, эхоструктура однородная, эхогенность повышена умеренно, очаговые изменения отсутствуют. Почки без особенностей. В нижних отделах брюшной полости и полости малого таза большое количество свободной жидкости. Заключение: признаки выраженного асцита, гепатомегалии, мелкоузловой цирроза печени, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, умеренной спленомегалии.

После консультации хирурга проведена компьютерная томография органов брюшной полости, по результатам которой признаков наличия блока оттока желчи, механической желтухи, внутривенечной, внепеченочной, а также внутрипротоковой панкреатической гипертензии и явлений гипертензии в портальной системе не выявлено. Неоднородность, «мозаичность» перфузии ткани печени, гепатомегалия могут быть следствием воспалительного процесса в паренхиме. Свободная жидкость в полости малого таза, отек забрюшинной клетчатки.

Поставлен основной диагноз: лекарственный гепатит высокой активности с возможным исходом в цирроз печени. Осложнения: Портальная гипертензия. Отечно-асцитический синдром. Синдром холестаза. Желтуха. Хроническая печеночно-клеточная недостаточность. Геморрагический синдром. Тромбоцитопения. Лейкопения. Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести. Гипоальбуминемия. Сопутствующий: Хронический пиелонефрит, стадия обострения.

В течение последующего месяца пациентка находилась в терапевтическом отделении ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ». За время нахождения в стационаре проводилось дренирование брюшной полости с эвакуацией около 14 л темной асцитической жидкости, при анализе которой атипические клетки не обнаружены, выявлено умеренное наличие мезотелия, 70–80 эритроцитов в поле зрения, 10–15 лейкоцитов в поле зрения.

УЗИ органов малого таза: без особенностей.

Анализ крови на онкомаркеры: содержание СА 125, СА 19–9, ракового эмбрионального антигена, альфа-фетопротеина в пределах референсных значений.

После незначительного объективного улучшения ремиссии пиелонефрита пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями обращения к гастроэнтерологу и при необходимости к гематологу.

Тем не менее жалобы у пациентки оставались прежние — беспокоили отеки нижних конечностей, пожелтение склер, слабость.

Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия были расценены как проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности, и в мае 2014 г. пациентка была направлена на биопсию печени.

При микроскопическом исследовании ткани печени: картина неалкогольного стеатогепатита с тенденцией к формированию монобулярного цирроза печени. Индекс гистологической активности по Knodell: 0–4–1–4 (9); стадия фиброза 3–4.

В связи с сохраняющейся трехростковой цитопенией (гиперхромная макроцитарная анемия, выраженная тромбоцитопения, лейкопения) больная консультирована гематологом. Рекомендованный анализ крови для выявления аутоиммунных заболеваний: антитела (АТ) к митохондриям, АТ к двуспиральной ДНК, антиядерные АТ, АТ к кардиолипину (IgG, IgA), АТ к пируватдекарбоксилазному комплексу митохондрий (PDC/M2), АТ к цитозольному антигену (LC-1), АТ к растворимому антигену печени (SLA/LP) были отрицательные. Волчаночный антикоагулянт отрицательный. Пробы Кумбса отрицательные. Компоненты комплемента С3 — 1,4 г/л, С4 — 0,18 г/л, что также является нормальными значениями. И лишь АТ к β_2 -гликопротеину были повышены — 8,0 Ед/мл.

В январе 2015 г. у больной появились жалобы на боли опоясывающего характера в верхних отделах живота, систематическое послабление стула и изменение цвета мочи. В амбулаторных условиях исключены хирургическая и онкологическая патология. Данное состояние было расценено как гемолитико-уремический синдром (аГУС) у пациентки с циррозом печени, являющийся классическим заболеванием из группы тромботической микроангиопатии (ТМА).

В течение 2 мес больной проводили терапию свежемороженой плазмой (инфузии прекращены в связи с развитием аллергической реакции), затем на базе ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» — плазмаферез, который прекращен в связи с прогрессированием крапивницы.

С мая 2015 г. в связи с сохраняющимися симптомами аГУС пациентке назначен 4-недельный начальный цикл терапии экулизумабом (900 мг 1 раз в неделю внутривенно капельно) с положительной динамикой в клиническом состоянии: наблюдали уменьшение одышки и болей в животе, нормализацию физиологических отклонений, снижение уровня билирубина, нормализацию АСТ и ЛДГ, а также тенденцию к повышению уровня гемоглобина.

Пациентка повторно консультирована гематологом, выполнено иммунофенотипирование периферической крови. Заключение: иммунофенотипическая диагностика ПНГ — эритроциты тип I (нормальная экспрессия CD59) — 1,2 %, тип III (полный дефицит CD59) — 49,5 %; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 — 83,4 %; гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 — 77,77 %.

На основании результатов проведенного обследования диагноз был пересмотрен. Основной диагноз: Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, классическая форма. Тромботическая микроангиопатия с поражением почек (острое повреждение почек от 01.2015), печени (ишемическое повреждение), поджелудочной железы (острый панкреатит от 01.2015). Сопутствующий: Цирроз печени, класс А по Чайлд–Пью в исходе неалкогольного стеатогепатита. Портальная гипертензия (отеки, асцит).

С учетом тяжелого течения заболевания (выраженный хронический внутрисосудистый гемолиз, анемический синдром), наличием тяжелых сосудистых осложнений, высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений пациентка продолжает терапию препаратом экулизумаб в поддерживающей дозе 1200 мг каждые 14 (± 2) дней.

Обсуждение

Повышение осведомленности врачей о симптомах ПНГ и о проведении скрининговых методов диагностики у пациентов с высоким риском выявления ПНГ — важная задача для здравоохранения ввиду высокой летальности, сопряженной с тромбозами.

Тем не менее термин ПНГ не совсем согласуется с патогенезом и клинической картиной данного заболевания. У части пациентов массивная ночная гемоглобинурия вовсе отсутствует, у остальных носит перемежающийся характер.

Суть патогенеза ПНГ состоит в нарушении регуляции системы комплемента на фоне соматической мутации гена *PIG-A*, располагающегося в X хромосоме. Данный ген необходим для синтеза одноименного гликолипида, препятствующего функции комплемента. Его отсутствие на поверхности прежде всего эритроцитов, а также гранулоцитов и тромбоцитов приводит к нарушению фиксации на мембране этих клеток крови CD55, ускоряющего инактивацию комплемента в условиях ацидоза. Развивающийся в итоге описанного патологического каскада процесс приводит к внутрисосудистому лизису эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, что и обуславливает органные тромботические поражения и высокую летальность.

Подобные клинические симптомы и схожий патогенез имеет аГУС при ТМА.

Поражение микроциркуляторного русла при ТМА обусловлено отеком эндотелиоцитов, их отслойкой от базальной мембраны с расширением субэндотелиального пространства и накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала. Клинически ТМА, как

и ПНГ, проявляется тромбоцитопенией, развивающейся на фоне образования тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая развитие ишемии органов и тканей. Также для ТМА характерно наличие микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемии (механический гемолиз) и поражение главным образом почек и органов желудочно-кишечного тракта, что не противоречит диагнозу ПНГ. Более того, в отечественной и зарубежной медицине всем пациентам с тромбозами в сочетании с цитопениями или внутрисосудистым гемолизом, неясными цитопениями, гемолитической анемией с отрицательной пробой Кумбса показано проведение скрининга на ПНГ. В клинической картине нашей пациентки присутствовали ТМА, аГУС, отрицательная проба Кумбса [8].

аГУС, или «комплемент-опосредованная ТМА», — классическое заболевание группы ТМА.

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента являются не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА, в отличие от ПНГ, при которой доказано наличие мутации гена *PIG-A*. В развитии или прогрессировании аГУС основную роль играют триггеры, активирующие систему комплемента. Подобными инициирующими факторами служат инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, грипп H1N1, беременность.

У большинства пациентов с аГУС имеется выраженный отечный синдром с массивными периферическими отеками, вплоть до развития анасарки и полисерозита. Подобные симптомы выявлялись и у нашей пациентки — для разрешения асцита было эвакуировано около 14 л асцитической жидкости. Причиной отеков является резко повышенная сосудистая проницаемость, индуцированная C3а и C5а компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина. Нормальный показатель C3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза [8].

Основным проявлением внутрисосудистого гемолиза, угрожающим жизни пациентов, являются тромбозы различной локализации. Зачастую к клинической картине тромбозов, как и было представлено в описанном клиническом примере, присоединяются симптомы дефицита железа на фоне хронического выведения железа с мочой.

«Золотым стандартом» диагностики ПНГ является проточная цитометрия. Суть данного метода заключается в анализе субпопуляционного состава клеток периферической крови — эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов. Проточная цитометрия позволяет выявить пациентов, имеющих в периферической крови клетки с дефицитом *PIG-A*, что является главным отличительным признаком ПНГ. Лишь проточная цитометрия позволяет провести точную идентификацию патологического клона клеток [9, 10].

ПНГ, как и аГУС, — заболевания с полиорганным поражением и нуждаются в мультидисциплинарном подходе. Важно снизить время диагностики, тем самым уменьшить стресс, связанный с этим процессом для пациентов. У нашей больной диагноз был установлен после годовичного обследования, несмотря на то, что она входила в группу риска выявления ПНГ.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аГУС, в случаях неэффективности плазмотерапии, развитии нежелательных реакций в процессе плазмотерапии (у нашей пациентки прогрессировала аллергическая реакция) следует назначать экулизумаб, что и было сделано [8].

В последние годы экулизумаб с успехом применяется для патогенетической терапии ПНГ, что склонило провести проточную цитометрию и верифицировать диагноз.

Экулизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту комплемента. Препарат блокирует расщепление C5 на C5а и C5b, что препятствует образованию мембраноатакующего комплекса C5b-9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА. Блокируя терминальный комплекс комплемента, экулизумаб сохраняет интактным проксимальное звено каскада комплемента, что крайне важно для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов [8]. Однако дефицит терминального компонента комплемента сопровождается повышенной чувствительностью к развитию инфекций, вызываемых инкапсулированными микроорганизмами, главным образом к менингококковой инфекции. Поэтому до начала терапии препаратом показана вакцинация против *Neisseria meningitidis*. Начальная терапия: 600 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе 1 раз в неделю (концентрация препарата 5 мг/мл) — 4 нед, 900 мг — на 5-й неделе, далее — 900 мг каждые 14 дней длительно [9, 10].

Организована Международная группа по изучению ПНГ. Миссия данной организации заключается в расширении знаний о ПНГ, ее распространенности, а также в поиске путей оптимизации ранней диагностики и лечения пациентов с диагнозом ПНГ [11].

Известно, что продолжительность жизни больных ПНГ может колебаться от 1 до 30 лет и более (в среднем 10 лет). Примерно 25 % больных живут более 20 лет. По данным M. Bessler и P. Hillmen, острый лейкоз развился у 3 из 366 больных. Причина смерти — чаще всего венозные тромбозы и их осложнения, реже — бактериальные инфекции. В редких случаях наблюдается полная ремиссия и даже выздоровление [10, 12].

Заключение

Таким образом, своевременная высококвалифицированная диагностика, современный подход в те-

рапии ПНГ обеспечили удовлетворительный исход процесса у пациентки с улучшением клинического состояния и благоприятным прогнозом для здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Orhanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: <https://www.orpha.net/>.
- Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26 aprelya 2012 g. № 403 "About the order of maintaining the Federal register of the persons suffering from the life-threatening and chronic progressing rare(orphan) diseases leading to reduction of life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment". (In Russ.)]. URL: <http://base.garant.ru/70168888/>.
- Сура М. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В. и др. Анализ количества и объемов финансирования больных с редкими заболеваниями в РФ. Медицинские технологии 2014;(3):43–50. [Sura M. V., Omelyanovsky V.V., Avksentyeva M.V. et al. Analysis of the number and volume of financing of patients with rare diseases in Russia. *Medicinskie texnologii* = Medical Technologies 2014;(3):43–50. (In Russ.)].
- Preis M., Lowrey C. H. Laboratory tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2014; 89(3):339–41. DOI: 10.1002/ajh.23612.
- Воробьев А. И., Андреев Ю. Н., Баркаган З. С., Буланов А. Ю. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005. [Vorobiev A. I., Andreev Yu. N., Barkagan Z. S., Bulanov A. Yu. Guide to hematology. Moscow: Newdiamed, 2005. (In Russ.)].
- Harley G. Inflammations of the liver, and their sequelae; atrophy, cirrhosis, ascites, haemorrhages, apoplexy, and hepatic abscesses. London: Churchill, 2011.
- Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология 2014;(2):20–8. [Kulagin A. D., Lisukov I. A., Ptushkin V.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2014;(2):20–8. (In Russ.)].
- Козловская Н. Л., Прокопенко Е. И., Эмирова Х. М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015;17(3):242–64. [Kozlovskaya N. L., Prokopenko E. I., Emirova H. M. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ* = Nephrology and Dialysis 2015;17(3):242–64. (In Russ.)].
- Hillmen P., Muus P., Röth A. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013;162(1):62–73. DOI: 10.1111/bjh.12347.
- Dezern A. E., Borowitz M. J. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders. Part 1. Clinical utility 2018;94(1):16–22. DOI: 10.1002/cyto.b.21608.
- International PNH Interest Group. URL: <https://www.pnhinterestgroup.org>.
- Mitchell R., Salkeld E., Chisolm S. et al. Path to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the results of an exploratory study conducted by the aplastic anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders Utilizing an Internet-Based Survey. *SM Clin Med Oncol* 2017;1(1):1001.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Е. Ф. Махнырь/Е. F. Makhnyr: <https://orcid.org/0000-0002-9255-8831>
 Н. О. Инасаридзе/N. O. Inasaridze: <https://orcid.org/0000-0002-8940-5279>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.



«МЫ ОТКРЫТЫ ДЛЯ ВСЕХ ВРАЧЕЙ!»

20 декабря 2018 г. Центральный дом ученых Российской академии наук (ЦДУ РАН) вновь гостеприимно распахнул свои двери для проведения 2-го конгресса Ассоциации сосудистых урологов и репродуктологов (АСУР).

На состоявшемся президиуме Ассоциации совместно с Международным медицинским и попечительским советом в 1-й день конгресса был представлен совместный доклад президента АСУР О.Б. Жукова и председателя Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, заместителя директора по науке и инновационным технологиям ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, д.м.н., профессора, академика РАН Б.Г. Алекияна «Междисциплинарное мнение в сосудистой урологии и репродуктологии. High-light хирургических мастер-классов АСУР в 2018 г.».

В докладе было отмечено, что международный формат проведения междисциплинарного консилиума в урологии в 5 учреждениях России и стран СНГ позволил связать воедино компетентное партнерство смежных специалистов для поступательного развития многопрофильного стационара и преобразования их в референсный центр передовых, конкурентоспособных технологий с целью оказания высококачественной, пациентоориентированной медицинской помощи.

Во время проведения школ «Междисциплинарный консилиум в урологии» в 2018 г. была проведена 21 показательная операция, которые сопровождались трансляцией в конференц-зале и комментариями хирурга из операционной. Все операции прошли без осложнений. Наибольшее количество операций проведено с НЦОТ в г. Астана, Республика Казахстан, 1–5 октября 2018 г. Ведущие хирурги школ были награждены почетными кубками Ассоциации с дарственной надписью: «Ведущему хирургу школ «Междисциплинарный консилиум в урологии». Москва ЦДУ РАН 20–21 декабря 2018 г.».

В докладе было отмечен высокий уровень координации с ведущими медицинскими российскими ассоциациями, с которыми в истекшем году установились научные связи и подписаны партнерские договоры о сотрудничестве. Это, в частности, Профессиональная ассоциация андрологов России (ПААР), Российское общество рентгенологов и радиологов (РОРР), Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ), Российское научное общество интервенционных кардиоангиологов (РНОИК).



О.Б. Жуков, президент Ассоциации сосудистых урологов и репродуктологов (АСУР), доцент кафедры эндоскопической урологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (слева) и А.В. Мищенко, д. м. н., проф., зав. отделением лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, проф. НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» (справа)

На президиуме обсуждались вопросы поиска новых отечественных инновационных и малоинвазивных методов лечения, которые отличаются высокой эффективностью и низкой вероятностью риска осложнений.

Принято решение о проведении мероприятий АСУР в 2019 г.: «Междисциплинарное мнение в сосудистой урологии и репродуктологии», 16–17 мая 2019 г., городская больница №1 им. Н.И. Пирогова, ГБОУЗ города-героя Севастополя, с проведением хирургического мастер-класса; 3-й конгресс АСУР, 17–18 октября 2019 г., ЦДУ РАН, Москва, с рабочим названием «Инновационные аспекты ангиуроандрологии в клинической практике».

На торжественном открытии научной части 2-го конгресса АСУР выступили ведущие специалисты. Касаясь актуальности и насыщенности программы конгресса, президент АСУР О.Б. Жуков отметил: «Нас ждут увлекательный научный форум и дискуссии с участием ведущих зарубежных и отечественных опинион-лидеров в урологии, рентгенэндоваскулярной хирургии, репродуктологии и лучевой визуализации. Для

каждого участника важно междисциплинарное обсуждение и приобретение новых практических знаний в школах «Академии эмболизации и химиоэмболизации в урологии и онкологии», «Hi-Tech-визуализация в урологии», «Научные инновации репродуктологии – в клиническую практику», «СНМП: от эксперимента до эффективного лечения». В рамках конференции мы проведем презентацию новых учебных пособий «Природные антиоксиданты Ревитацел и Оводорин Д в терапии больных с симптомами нижних мочевых путей», представим клиническое руководство авторов нашей Ассоциации «Ангиоуроандрология».

С приветственным словом на открытии конференции выступили: П.А. Щеплев, д.м.н., профессор, президент ПААР, заместитель председателя РОУ, главный уролог Московской области; Р.А. Ханферьян, д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии факультета непрерывного медицинского образования медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; В.Н. Шиповский, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель рентгенхирургического отделения ГКБ им. Д.Д. Плетнева; Г.В. Ким, к.м.н., заведующий кабинетом рентгенхирургических методов диагностики и лечения НУЗ ДКБ на станции Новосибирск–Главный «ОАО РЖД», ассистент кафедры рентгенологии НГМУ, ведущий рентгенэндоваскулярный хирург школ АСУР 2018 г. «Междисциплинарный консилиум в урологии» г. Новосибирска; А.В. Мищенко, д.м.н., профессор НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ, зав. отделением лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург); Zemlyanskiy Viktor, заведующий отделением интервенционной радиологии Национального научного центра онкологии и трансплантологии (Астана, Казахстан).

Сведения об Ассоциации: Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов (АСУР) – некоммерческая организация, объединившая врачей различных специальностей для углубленного изучения сосудистых заболеваний урологических и репродуктивных органов с целью оказания высокоэффективной медицинской помощи профильным больным. В составе Ассоциации созданы Международный медицинский и попечительский советы для продвижения научно обоснованных высокотехнологичных методов профилактики, диагностики и лечения васкулогенных заболеваний в урологической андрологии. В 2018 г. Ассоциация, кроме 2-го конгресса АСУР, провела серию мастер-классов и научно-практических школ «Междисциплинарный консилиум в урологии» в веду-

щих лечебных учреждениях крупных административных центров России и странах СНГ.

Среди проведенных мероприятий АСУР:

- Международный менторский образовательный курс «Сохранение фертильности мужчин». 1–5 октября 2018 г. (Астана, Республика Казахстан).
 - Международная школа «Междисциплинарный консилиум в урологии» (Санкт-Петербург, 20–21 сентября 2018 г.
 - Инновационный Воркшоп в Ялте.
 - MRIYA RESORT & SPA-мировом лидере по версии престижной международной премии World Travel Awards. 17–18 мая 2018 г.
 - Частная практика и инвестиционная привлекательность медицинского и фармакологического бизнеса в сосудистой урологии и андрологии. Международная школа.
 - «Междисциплинарный консилиум в урологии». Ставропольская краевая клиническая больница. 12 апреля 2018 г.
 - Международная школа «Междисциплинарный консилиум в урологии» (Астана, Республика Казахстан). 30–31 марта 2018 г.
- Выпущенные монографии и методические руководства:
- Сохранение фертильности мужчин. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2017.
 - Малоинвазивная диагностика и улучшение качества жизни больных с эректильной дисфункцией и симптомами нижних мочевых путей. М.: Арсента-дизайн, 2017.
 - Ангиоуроандрология. Клиническое руководство. М.: Арсента-дизайн, 2018.
 - Применение препаратов «реватацел» и «оводорин-Д» на основе биологически активной субстанции «экстракт мицелия вешенки» в урологии. М.: ООО Лига-Принт, 2017.
 - Природные антиоксиданты Ревитацел и Оводорин в терапии больных с СНМП. М.: ООО Лига-Принт, 2018.

Получен патент на изобретение № 2634384 от 26 октября 2017 г. «Применение препарата «Экстракта мицелия вешенки «Ревитацел» на основе штаммов гриба *Pleurotus ostreatus* ПКПН F-819, влияющего на мужскую репродуктивную функцию».

*Научное партнерство
АСУР: РОУ, ПААР, РОПР, РАРЧ, РНОИК,
Европейское общество гибридной
медицинской визуализации (ESHV),
Международное общество изучения
сосудистых аномалий (ISSVA),
Европейская ассоциация радиологов (ESR).*

