

Міністерство освіти і науки України

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

879/2009





МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 879

**серія: МЕДИЦИНА**

Випуск 18

Започатковане у 2000 р.

ХАРКІВ  
2009

Вісник містить статті, присвячені актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 13 від 25.12.2009 р.)

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

*М.І. Яблчанський*, д-р мед. наук, проф.

### ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

*О.В. Мартиненко*, д-р фіз.-мат. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

*В.М. Казаков*, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

*Б.Я. Кантор*, д-р техн. наук, проф.

*М.М. Коренєв*, д-р мед. наук, проф.

*Н.В. Лисенко*, канд. мед. наук, доцент

*О.Ю. Майоров*, д-р мед. наук, проф.

*О.С. Медведєв*, д-р мед. наук, проф. (РФ)

*М.І. Хвисьюк*, д-р мед. наук, проф.

*Є.Д. Хворостов*, д-р мед. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

*Дж. Альперт*, д-р мед. наук, проф. (США)

*А. Ауберт*, д-р мед. наук, проф. (Бельгія)

*О.Я. Бабак*, д-р мед. наук, проф.

*В.В. Бобін*, д-р мед. наук, проф.

*В.О. Бобров*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН і АМН України

*В. Вертелецький*, д-р мед. наук, проф., іноземний член НАН України (США)

*В.І. Грищенко*, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України

*Г.В. Дзяк*, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

*І.І. Залюбовський*, д-р фіз.-мат. наук, проф., чл.-кор. НАН України

*І.А. Зупанець*, д-р мед. наук, проф.

*В.М. Коваленко*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. АМН України

*П.Г. Кондратенко*, д-р мед. наук, проф.

*О.О. Корж*, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

*І.Г. Купновицька*, д-р мед. наук, проф.

*П.Ф. Літвицький*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. АМН Росії (РФ)

*Дж. Люлечі*, д-р філос., проф. (Туреччина)

*О.О. Мойбенко*, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України

*В.З. Нетяженко*, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. АМН України

*О.М. Папіташвілі*, д-р мед. наук, проф. (Грузія)

*В.Г. Пасинок*, д-р. пед. наук, проф.

*М.М. Попов*, д-р мед. наук, проф.

*В.М. Сокрут*, д-р мед. наук, проф.

*Г. Хуттен*, д-р техн. наук, проф. (Австрія)

*Юнер Тан*, д-р мед. наук, проф. (Туреччина)

Відповідальний секретар – *Н.В. Лисенко*, канд. мед. наук, доцент.

Адреса редакційної колегії: 61077, м. Харків, пл. Свободи, 6,  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,  
Медичний факультет,  
тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50, E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

Всі статті рецензовані.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 11825-696 ПР від 04.10.2006 р.

## З М І С Т

<b>Фундаментальні дослідження</b>	
<i>Мужичук О.В., Афанасьєва Н.І., Мужичук В.В.</i> ЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ P53, P21 <sup>WAF1/CIP1</sup> , P63 ТА KI-67 В ПУХЛИНАХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ	4
<i>Петренко Д.Є.</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ОДНО- ТА ДВОСТЕРЖНЕВИХ ІМПЛАНТАТІВ ДЛЯ ПЕРЕДНЬОГО СПОНДІЛОДЕЗУ «КІСТЬ НА КІСТЬ»	9
<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Кулик О.Л., Задеріхін О.К., Шульгін В.І., Мартиненко О.В.</i> ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЧАСТОТИ ДИХАННЯ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ ВДИХУ-ВИДИХУ	14
<i>Кулик О.Л., Задеріхін О.К., Шульгін В.І., Яблучанський М.І.</i> ЧАСТОТА ДИХАННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ У БІОЗВОТНОМУ ЗВ'ЯЗКУ	20
<i>Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Малий В.П., Тимкович М.А.</i> КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОТУЛІЗМУ У ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ	25
<i>Мальцева М.С., Мартим'янова Л.О., Власенко О.О., Савченко В.М.</i> ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ КЛІНІЦІ	31
<b>Огляди</b>	
<i>Ватутін М.Т., Калінкіна Н.В., Смирнова Г.С.</i> АНЕМІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ	40
<i>Вовк К.В., Сокруто О.В., Ніколенко Є.Я., Савченко В.М.</i> КЛЮЧОВІ ФАКТОРИ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ	49
<i>Копиця М.П., Литвін О.І.</i> ГЕПАРИНІНДУКОВАНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ	58
<i>Копиця М.П., Титаренко Н.В., Біла Н.В.</i> ДОГОСПІТАЛЬНИЙ ТРОМБОЛІЗІС: СТАН ПРОБЛЕМИ	64
<i>Кулик В.Л., Яблучанський М.І.</i> ІНТЕРВАЛ QT В КАРДІОЛОГІЧНІЙ КЛІНІЦІ	73
<b>Медичне право</b>	
<i>Савченко В.О.</i> ПРАВОВА ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЗА МЕДИЧНУ ПОМИЛКУ	97
<i>Савченко В.О.</i> ЛІКАРСЬКА ПОМИЛКА: ІСТОРИКО-ПРАВОВИЙ АСПЕКТ	101

## Фундаментальні дослідження

УДК: 611.08: 616.441-006.6+006.55

### ЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ P53, P21<sup>WAF1/CIP1</sup>, P63 ТА KI-67 В ПУХЛИНАХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

О.В. Мужичук<sup>1</sup>, Н.І. Афанасьєва<sup>2</sup>, В.В. Мужичук<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології імені С.П.Григор'єва АМН України», м. Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Досліджено 196 зразків тканини видаленої щитовидної залози. В зрізах вивчали експресію p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 та маркера проліферації Ki-67. В пухлинній тканині диференційованих форм раку щитовидної залози спостерігалось найбільше підвищення рівню експресії p53, p63, Ki-67 та p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в порівнянні з параканкрозною, доброякісно зміненою та нормальною тиреоїдною тканиною. В товщі доброякісних пухлин та в параканкрозній тканині зміни в експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 та Ki-67 в порівнянні з незміненою тиреоїдною тканиною мали спільні тенденції. Ці зміни мали ту ж направленість, як і при раці щитовидної залози, де вони були найбільш виражені. Визначення експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> та p63 в товщі доброякісно зміненої тиреоїдної паренхіми може бути маркером її злоякісної трансформації, а хворі складатимуть групу ризику щодо виникнення раку. Ki-67 є об'єктивним показником проліферативної активності тиреоцитів, який можливо використовувати як уточнюючу біологічну характеристику пухлини.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** рак щитовидної залози, маркери p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63, Ki-67

### ЗНАЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ P53, P21<sup>WAF1/CIP1</sup>, P63 И KI-67 В ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Мужичук<sup>1</sup>, Н.И. Афанасьева<sup>2</sup>, В.В. Мужичук<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева АМН Украины», г. Харьков

<sup>3</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Исследовано 196 образцов ткани удаленной щитовидной железы. В срезах изучали экспрессию p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 и маркера пролиферации Ki-67. В опухолевой ткани дифференцированных форм рака щитовидной железы отмечалось наибольшее повышение уровня экспрессии p53, p63, Ki-67 и p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в сравнении с параканкрозной, доброкачественно измененной и нормальной тиреоидной тканью. В толще доброкачественных опухолей и в параканкрозной ткани изменения в экспрессии p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 и Ki-67 в сравнении с неизмененной тиреоидной тканью имели общие тенденции. Эти изменения имели ту же направленность, как и при раке щитовидной железы, где они были наиболее выражены. Определение экспрессии p21<sup>WAF1/CIP1</sup> и p63 в толще доброкачественно измененной тиреоидной паренхимы может быть маркером ее злокачественной трансформации, а больные будут составлять группу риска относительно возникновения рака. Ki-67 является объективным показателем пролиферативной активности тиреоцитов, который возможно использовать как уточняющую биологическую характеристику опухоли.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак щитовидной железы, маркеры p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63, Ki-67

### VALUE OF THE PROGNOSTIC MARKERS OF THE TUMOR PROGRESSION P53, P21<sup>WAF1/CIP1</sup>, P63 AND KI-67 IN THYROID TUMORS

A.V. Muzhichuk<sup>1</sup>, N.I. Afanasyeva<sup>2</sup>, V.V. Muzhichuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>State establishment «S.P. Grigoriev Institute for medical radiology academy of medical science of Ukraine», Kharkov

<sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

196 samples of removed thyroid gland tissue were studied. The expression of p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63, and proliferation marker Ki-67 were studied in the sections. The greatest increase in expression level of p53, p63, Ki-67 and p21<sup>WAF1/CIP1</sup> in comparison with paraneoplastic, benign and normal thyroid tissue in tumor tissue of differentiated thyroid cancer was observed. Changes in the expression of p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 and Ki-67

compared with unchanged thyroid tissue in the benign tumors and in paraneoplastic tissue had general tendencies. These changes had the same orientation, as well as in cancer of the thyroid gland, where they were most pronounced. Determination of p21<sup>WAF1/CIP1</sup> and p63 expression in benign thyroid parenchyma may be a marker of its malignant transformation, and patients will be at risk for cancer. Ki-67 is an objective indicator of proliferative activity of thyrocytes, which may be used as clarifying the biological characteristics of tumors.

**KEY WORDS:** thyroid cancer, markers p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63, Ki-67

Рак щитовидної залози (РЩЗ) є найбільш поширеною пухлиною ендокринної системи [1, 2].

Статистика раку в Україні протягом останніх майже трьох десятиріч свідчить, що темпи приросту РЩЗ за останнє десятиріччя становили (1,31-1,35)%, що значно перевищує показники інших онкологічних захворювань і зараз РЩЗ становить близько (1,5-2)% від усіх злоякісних новоутворів [3-5].

Питання щодо ролі стану тиреоїдної паренхіми в розвитку РЩЗ є надто актуальним. Аналізуючи фонові процеси, на тлі яких виникає рак, дослідники відзначають, що лише в 22,8% випадків такий фон був відсутнім, а в решти 77,1% фоном для розвитку тиреоїдного раку були аденоми, хронічні аутоімунні тиреоїдити та вузловий зоб. [6, 7]. Ці обставини розглядають як серйозний аргумент на користь розвитку РЩЗ, як правило, в патологічно зміненій тиреоїдній тканині. Тому різним доброякісним процесам у щитовидній залозі можна відвести роль фонових, що сприяють виникненню передракових змін та неопластичної трансформації щитовидної залози (ЩЗ).

Разом з тим, треба підкреслити, що вивчення ролі фонові патології в розвитку тиреоїдного раку дотепер як в Україні, так, здебільшого і за кордоном, зосереджено переважно на клінічних та рутинних морфологічних дослідженнях, хоча в останні роки все більше уваги приділяється вивченню ролі молекулярно-генетичних чинників, відповідних за непластичну трансформацію (в тому числі і тиреоцитів), метастазування та рецидивування раку щитовидної залози.

У теперішній час продовжується вивчення ролі онкогенів та антионкогенів в тиреоїдному канцерогенезі [8, 9].

Одним з механізмів пухлинної трансформації та прогресії є порушення регуляції клітинного циклу з пригніченням апоптозу та активацією проліферації. [10] Найважливішим антионкогеном чи геном-супресором росту пухлини є ген p53. І якщо p53 розглядають як «страж геному», то щодо ролі його гомологу p63 в канцерогенезі (зокрема тиреоїдному) думка неоднозначна [11]. Також важливу роль у регулюванні клітинного циклу і як наслідок проліферативної активності відіграє p21<sup>WAF1/CIP1</sup> – низькомолекулярний інгібітор циклін-залежних кіназ з сімейства CIP/KIP [12]. Виходячи з цього, нами було

вивчено ряд маркерів (p53, p63, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, та індекс проліферативної активності за рівнем Ki-67) в пухлинній тканині диференційованого раку щитовидної залози та в оточуючій його тиреоїдній тканині (як в незмінній, так і в ураженій «доброякісним» процесом).

Цілком зрозуміло, що дослідження проблеми тиреоїдного канцерогенезу з урахуванням особливостей стану параканкрозної фонові тиреоїдної паренхіми, що уражена доброякісною патологією, є дуже важливим для подальшого порозуміння пухлинного росту у щитовидній залозі. Ці теоретичні знання стануть базисом для розробки заходів, спрямованих на профілактику та ранню діагностику раку щитовидної залози.

Робота виконана в рамках НДР «Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитовидної залози» (№ державної реєстрації ОК 0301U000169).

Мета роботи: визначення маркерів злоякісної трансформації тиреоїдної тканині шляхом зіставлення біомолекулярних показників в пухлинній, параканкрозній та незмінній тканині щитовидної залози.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено 196 зразків тканини видаленої щитовидної залози. Видалену тканину фіксували у 10,0% розчині нейтрального забуференого формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм. забарвлювали гематоксиліном та еозином. В 128 зразках гістологічно встановлений диференційований рак щитовидної залози (ДРЩЗ) – папілярний або фолікулярний на фоні різноманітної тиреоїдної патології (колоїдний зоб (КЗ), аденоми, вузлові форми аутоімунного тиреоїдиту (АІТ)). В 68 випадках було досліджено тиреоїдну тканину з «чистою» доброякісною патологією (КЗ, аденоми, АІТ), та в якості контролю досліджено 12 гістологічних препаратів незміненої ЩЗ, частково видаленої під час хірургічних втручань з приводу іншої нетиреоїдної патології (серединні та бокові кісти шиї, пухлини паращитовидних залоз, внеорганні пухлини шиї, хемодектоми та ін.).

Імуногістохімічне виявлення p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 та маркера проліферації Ki-67 проводили на депарафінованих зрізах

товщиною 4-5 мкм., із попередньою демаскірувкою антигену у цитратному буфері (рН 6,0) у мікрохвильовій печі протягом 10 хв. Для візуалізації продуктів реакції застосовували систему En Vision (Dako Cytomation). В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла до р21<sup>WAF1/CIP1</sup> (клон SX118), р53 (клон DO-7), р63 (клон 4A 4), Ki-67 (клон MIB-1). Інкубацію з первинними антитілами проводили протягом 18 годин. Ідентифікація реакції проводилась за допомогою хромогену 3,3'-діамінобензидин тетраклориду (DAB, Dako Cytomation). Зрізи контрастували за допомогою гематоксилина Майєра. Оцінку результатів імуногістохімічного забарвлення проводили за допомогою світлового мікроскопа (збільшення x1250, масляна імерсія). Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин (індекс мітки – ІМ) із різною інтенсивністю, яку оцінювали візуально. У кожному випадку аналізували від 800 до 1000 епітеліальних клітин. Отримані дані оцінювали за такими параметрами: для р53 ІМ<10,0% – низький рівень експресії, 10,0%≤ІМ<30,0% – високий рівень, ІМ≥30,0% – гіперекспресія; для р21<sup>WAF1/CIP1</sup> ІМ<7,0% – низький рівень експресії, 7,0%≤ІМ<15,0% – високий рівень, ІМ≥15,0% – гіперекспресія. Проліферативний потенціал (індекс проліферації) визначали при підрахунку кількості клітин, що експресують Ki-67. При ІМ Ki-67<10,0% – низька, ІМ Ki-67≥30,0% – висока проліферативна активність [13]. Експресію р63 оцінювали за принципом її наявності [14].

Всі статистичні розрахунки проводили за формулами Гланца [15].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні рівня експресії р53, встановлено його негативну експресію в незмінній тиреоїдній паренхімі, в усіх доброякісних новоутворках та в параканкротній тканині всіх хворих на поєднану злоякісну та доброякісну тиреоїдну патологію. В той же час рівень експресії р53 в пухлинній тканині ДРЩЗ відрізнявся розмаїтістю. Так у 95 (74,22±3,87%) хворих він був негативним або низьким, а у решти 33 (25,78±3,87%) хворих спостерігалась або його висока експресія (25,00±3,83% випадків), або гіперекспресія (0,78±0,77% випадків). Індекс мітки (ІМ) експресії р53 в раковій тканині дорівнював 4,96±0,67% та був вірогідно (P<0,01) вищим, ніж в доброякісно змінній параканкротній, «чистій» доброякісній та незмінній тиреоїдній тканині.

Експресії р21<sup>WAF1/CIP1</sup> в незмінній тканині щитовидної залози не спостерігалось (ІМ=

0,00±0,0). В доброякісних пухлинах та параканкротній тканині ІМ р21<sup>WAF1/CIP1</sup> склав 0,84±0,31% та 0,60±0,16% відповідно та в обох випадках був вірогідно вищим ніж в незмінній тиреоїдній тканині (P<0,01) та (P<0,001) відповідно). ІМ р21<sup>WAF1/CIP1</sup> в параканкротній тиреоїдній тканині не відрізнявся від такого же показника в тканині з «чистою» доброякісною патологією. В той же час обидва ці показники були вірогідно (P<0,001) нижчими, ніж в пухлинній тканині, де ІМ р21<sup>WAF1/CIP1</sup> склав 11,58±1,18%.

В «чистій» доброякісно змінній тканині щитовидної залози експресія р21<sup>WAF1/CIP1</sup> спостерігалась у 11 хворих (в 16,18±4,47% випадків), а в параканкротній тканині щитовидної залози – у 17 (в 13,28±3,00% випадків). В пухлинній же тканині позитивна експресія р21<sup>WAF1/CIP1</sup> спостерігалась вірогідно (P<0,001) частіше – у 70 хворих (в 54,69±4,40% випадків).

Високий рівень та гіперекспресія р21<sup>WAF1/CIP1</sup> в пухлинній тканині спостерігалась у 66 (51,56±4,42%) хворих (у 19 (14,84±3,14%) та 47 (36,72±4,28%) відповідно). У решти 62 хворих (48,44±4,42%) експресія р21<sup>WAF1/CIP1</sup> була на низькому рівні або відсутньою (3,13±1,54% та 45,31±4,40% випадків відповідно). У 5 хворих (3,91±1,71%) спостерігався високий рівень або гіперекспресія р21<sup>WAF1/CIP1</sup> як в параканкротній тканині, так і в пухлинній. Лише в пухлині висока або гіперекспресія р21<sup>WAF1/CIP1</sup> спостерігалась у 61 (47,66±4,41%) хворих. Жодного випадку експресії р21<sup>WAF1/CIP1</sup> в паратуморозній тканині при відсутності експресії в пухлинній зафіксовано не було.

Експресії р63 в незмінній тиреоїдній тканині в жодному випадку виявлено не було. Спостерігалось поступове збільшення цього показника від «чистої» доброякісної патології (ІМ=0,43±0,20%) до доброякісної параканкротної (ІМ=0,82±0,37%) та в решті до пухлинної тканини (ІМ=4,03±1,51%). При доброякісній патології ЩЗ експресія р63 спостерігалась в 11 випадках (16,18±4,47%), параканкротній тканині – в 21 випадку (30,88±4,08%), а в пухлинній в 43 (33,59±4,17%). При статистичному порівнянні рівня експресії р63 встановлено його вірогідне збільшення в раковій тканині в порівнянні з доброякісною параканкротною (P<0,05), «чистою» доброякісною (P<0,02) та незмінною тиреоїдною тканиною (P<0,001). Слід відзначити, що рівень експресії р63 в параканкротній та «чистій» доброякісній тканині ЩЗ також вірогідно відрізнявся від показника в незмінній тиреоїдній паренхімі.

Рівень проліферативної активності, визначений за експресією Ki-67, в незмінній

тиреоїдній тканині дорівнював 0. В «чистій» доброякісно зміненій тканині щитовидної залози ІМ маркера склав  $0,18 \pm 0,03\%$ , в паратуморозній тканині –  $0,22 \pm 0,03\%$ . Експресія маркера в доброякісно зміненій тиреоїдній тканині спостерігалась в  $17,65 \pm 4,62\%$  випадків, а в параканкротній – в  $20,31 \pm 3,56\%$ . В раковій пухлині експресія Ki-67 визначалась в  $33,59 \pm 4,17\%$  випадків, а його ІМ склав  $0,77 \pm 0,37\%$ , причому в  $98,44 \pm 1,10\%$  випадків проліферативний потенціал був низьким, а в  $1,56 \pm 1,10\%$  – високим. Тобто експресія Ki-67 в тиреоїдній доброякісно зміненій, параканкротній та пухлинній тканинах була вірогід-

но ( $P < 0,02$ ), ( $P < 0,01$ ), та ( $P < 0,001$ ) відповідно) вищою, ніж в нормальній тиреоїдній тканині.

Таким чином, в пухлинній тканині диференційованих форм раку щитовидної залози спостерігається підвищення рівню експресії p53, p63 та p21<sup>WAF1/CIP1</sup> (рис.). Рівень проліферативної активності тиреоцитів в злоякісній пухлині також є вищим, ніж в нормальній та ураженій доброякісним процесом, але лишається на низькому рівні, що є природнім, оскільки диференційовані форми раку щитовидної залози відносять до пухлин, що протікають досить «сприятливо».

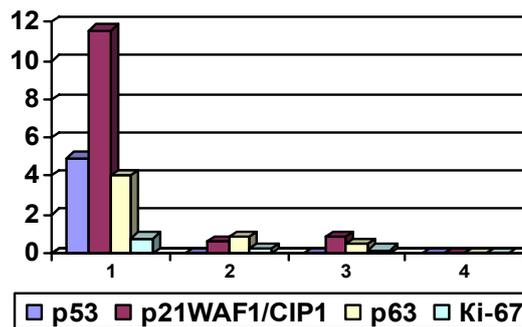


Рис. Експресія біомолекулярних маркерів (ІМ) у клітинах щитовидної залози:  
1- диференційовані форми тиреоїдного раку; 2- параканкротна тканина з доброякісною тиреоїдною патологією;  
3 – «чиста» доброякісна тиреоїдна патологія; 4- нормальна тиреоїдна тканина.

При визначенні p53, ми відзначали значну варіабельність його експресії в пухлинній тканині. ІМ p53 варіював від 0 до 43. За літературними даними при молекулярно-біологічних дослідження різноманітних пухлин, виявленню p53 надають важливе значення, оскільки його рівень експресії визначає перебіг захворювання та його прогноз. Однак до теперішнього часу не існує одностайної думки щодо експресії p53 в пухлинах. З одного боку p53, як «страж геному» буде протистояти накопиченню генетичних пошкоджень і сприятиме зниженню проліферації клітин [16]. З іншого, підвищення вмісту білка p53 в пухлинах говорить о мутації гену p53, що приводить до зниження або повної втрати його регуляторної активності [17, 18]. Відомо, що при імуногістохімічному визначенні p53 може виявлятися як його мутантна форма, так і білок «дикого» типу, що за певних умов може накопичуватися в пухлинній тканині. З урахуванням цього, при аналізі рівня експресії p53 ми враховували літературні дані [13, 19], згідно з якими ІМ p53 < 40% відображає експресію білка «дикого» типу, а > 40% – мутантного.

В 2/3 хворих на ДРЩЖ ІМ p53 дорівнював 0. В решті хворих цей показник варіював від 10 до 43. З урахуванням цього для більш детального аналізу ці хворі були розподілені на 3 групи: 1 – з рівнем експресії p53 = 0, 2 – з рівнем експресії до 40, та 3 – з

рівнем експресії більше 40.

В групі хворих з гіперекспресією p53 (ІМ > 40) (ІМ маркера дорівнював  $42,00 \pm 0,71\%$ ) відзначалась гіперекспресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup> (ІМ =  $22,00 \pm 4,24\%$ ) та Ki-67 (ІМ =  $18,50 \pm 2,47\%$ ) з нульовою експресією p63. Скоріше за все в цих хворих високий рівень p53 обумовлений експресією мутантного гену зі зниженням його регуляторної активності і як наслідок значним збільшенням індексу проліферативної активності, незважаючи на гіперекспресію p21<sup>WAF1/CIP1</sup>. Високий рівень p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в даному випадку можна розцінювати як компенсаторний та прогностично сприятливий.

Виникає цілком зрозуміле питання: завдяки чому у деяких хворих на ДРЩЗ при експресії мутантного p53 в пухлині забезпечується гіперекспресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup>? На це питання існує декілька відповідей. По-перше, ДРЩЗ є високодиференційованою пухлиною, отже є імовірність того, що незважаючи на мутації, частково зберігається «дика» форма p53, яка продовжує виконувати свої регуляторні функції. По-друге відомо, що ген p21<sup>WAF1/CIP1</sup> може активуватися двома шляхами: p53-залежним та p53-незалежним. Так на рівень його експресії можуть безпосередньо впливати інші фактори (епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів) та мітогенні сигнали [17]. Не виключена роль статевих гормонів, зокрема естроге-

ну та прогестерону [20] в регулюванні клітинного циклу. Існує дані про можливість прогестерону активувати  $p21^{WAF1/CIP1}$  і таким чином гальмувати клітинний цикл та значно зменшувати кількість клітин, що проліферують [21]. З урахуванням того, що усі патологічні процеси в щитовидній залозі у жінок зустрічаються в 3-4 рази частіше, та характеризуються більш сприятливим перебігом, не виключено, що  $p53$ -незалежна активація  $p21^{WAF1/CIP1}$  в даному випадку обумовлена саме гормональним впливом.

У хворих з високим рівнем  $p53$  відзначали високий рівень  $p21^{WAF1/CIP1}$  або його гіперекспресію. Проліферативна активність в цих хворих була низькою. Це цілком описує класичний механізм регуляції клітинної проліферативної активності  $p53 \rightarrow p21^{WAF1/CIP1}$ . Низький рівень Ki-67 говорить о відносній ефективності регуляції клітинного циклу та є ще одним підтвердження відносно сприятливого перебігу ДРЩЗ. В цих же хворих в деяких випадках ( $7,81 \pm 2,37\%$ ) спостерігалась експресія  $p63$  як в пухлинній, так і в параканкротній тканині, що можливо є свідомством патогенетичного зв'язку між доброякісною патологією та ДРЩЗ.

В хворих з відсутністю експресії  $p53$  в більшості випадків ( $98,44 \pm 1,09\%$ ) спостерігали низьку проліферативну активність та низький рівень  $p63$ . В невеликому ( $1,56 \pm 1,09\%$ ) відсотку випадків в цих хворих спостерігалась гіперекспресія Ki-67 ( $IM=18,50 \pm 2,47\%$ ), що можливо пов'язано з високим рівнем експресії в них  $p63$  в пухлинній тканині ( $IM=26,50 \pm 2,47\%$ ).

В сучасній літературі відзначається нерідке підвищення експресії  $p63$  в пухлинах людини та все частіше з'являється думка, що ізомери  $p63$ , які не мають транс-активаційного домену ( $\Delta N$ -форми) функціонують як природні інгібітори  $p53$ , пригнічуючи його функцію за домінантно-негативним механізмом. Транскрипційно-неактивні тетрамери  $p63$  можуть конкурувати з  $p53$  за місця посадки на ДНК генів-мішеней, а мономери/ди-мери – секвеструвати  $p53$  шляхом зв'язування його молекул та утворення неактивних комплексів. Таким чином  $p63$  скоріше являє собою протоонкоген. [22, 23].

Таким чином нами визначено, що рівень проліферативної активності тиреоцитів в клітинах ДРЩЗ був вірогідно вищим, ніж в усіх інших випадках, але навіть в злоякісній пухлині в середньому залишався на низькому рівні, за виключенням невеликої ( $1,56 \pm 1,09\%$ ) кількості випадків, коли спостерігалась його гіперекспресія. Виявлене в цих випадках збільшення проліферативної активності обумовлено з одного боку наявністю

«мутантної» форми  $p53$  з втратою його регуляторної активності, з іншого – гіперекспресією  $p63$ , який можливо розглядати як протоонкоген.

В товщі доброякісних пухлин та в параканкротній тиреоїдній тканині проліферативна активність хоч і була на низькому рівні, але відрізнялась в більшу сторону в порівнянні з незміненою тканиною.

Щодо  $p63$ , то його виявлення в тиреоїдній тканині, що вражена доброякісною патологією, можливо розглядати як несприятливий фактор щодо виникнення тиреоїдного раку.

У більшості хворих на ДРЩЗ спостерігалась активація  $p21^{WAF1/CIP1}$  як  $p53$ -залежним, так і  $p53$ -незалежним шляхом. Також така активація цього маркера виявлена як в «чистій» доброякісно зміненій, так і в параканкротній тиреоїдній тканині в певному відсотку випадків, що можливо розглядати як «напруження» антипроліферативної активності. З урахуванням того, що експресія  $p21^{WAF1/CIP1}$  в ДРЩЗ вірогідно вище, ніж в доброякісно зміненій тиреоїдній тканині, а в ній в свою чергу вірогідно вище, ніж в незміненій тканині, доцільним є розгляд  $p21^{WAF1/CIP1}$  як маркера злоякісної трансформації доброякісної патології ЩЗ.

Отже в товщі доброякісних пухлин та в параканкротній тканині зміни в експресії  $p21^{WAF1/CIP1}$ ,  $p63$  та Ki-67 в порівнянні з незміненою тиреоїдною тканиною мали спільні тенденції. Ці зміни мали ту ж направленість, як і при раці щитовидної залози, де вони були найбільш виражені.

## ВИСНОВКИ

1. Підвищення експресії  $p21^{WAF1/CIP1}$  та  $p63$  в товщі доброякісно зміненої тиреоїдної паренхіми може бути маркером її злоякісної трансформації, а хворі складатимуть групу ризику щодо виникнення раку.
2. Ki-67 є об'єктивним показником проліферативної активності тиреоцитів, який можливо використовувати як уточнюючу біологічну характеристику пухлини.
3. Показники експресії  $p53$ ,  $p63$ ,  $p21^{WAF1/CIP1}$  можуть бути використані в якості характеристик для оцінки шляхів регуляції проліферативного потенціалу при доброякісних пухлинах та диференційованому тиреоїдному раці.
4. Доцільним є визначення  $p53$ ,  $p21^{WAF1/CIP1}$ ,  $p63$  та Ki-67 в пунктатах пухлин щитовидної залози з метою ранньої діагностики диференційованих форм тиреоїдного раку.

В перспективі доцільним є вивчення ролі естрогену та прогестерону в регулюванні клітинного циклу тиреоцитів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А. Валдина // Петербург.- 2006. – 264 с.
2. Плешков В.Г. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы / В.Г. Плешков, С.В. Коренев, В.В. Тугай // Рос. онкол. журнал. – 2002. – №5. – С.49-55.
3. Національний канцер-реєстр України / З.П. Федоренко, А.Н. Міщенко, Л.О. Гулак [та ін.] // К., 1998. – 117 с.
4. Рак в Україні, 2004-2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. –2006. –№ 7. – 96 с.
5. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2007. – № 87.– 96 с.
6. Рак щитовидной железы на фоне узловых образований /И.В. Решетов, В.О. Ольшанский, Е. И. Трофимов [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 3. – С. 7-11.
7. Кондратьева Т.Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т.Т. Кондратьева, А.И. Павловская, Е.А. Врублевская // Практ. онкология. – 2007. – Т. 8, № 1.– С. 9-16.
8. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma, and in Hashimoto's thyroiditis: a pathologic link. / Unger P., Ewer M., Gan L. [et al.] // Hum. Pathol.. – 2003. – Vol.34, № 8. – P.764-769.
9. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's thyroiditis: A stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis / Burstein D.E., Nagi C., Wang B.U. [et al.] // Hum. Pathol. – 2004. – Vol.35, № 4.– P.465-473.
10. Esteve F. Prognostic markers in early breast cancer / F. Esteve, G. Hortobagyi // Brest Cancer Res. – 2004. – Vol.6, №3. – P.109-118.
11. The p53-homologue p63 may promote thyroid cancer progression / R. Malaguarnera, A. Mandarino, E. Mazzon [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2005. – Vol. 12, №4. – P. 953-971.
12. Understanding the role of p53 in cancer/ J. Bar, G. Blander, A. Damalas [et al.] // Cancer Research and Therapy. – 2002. – Vol. 92. – P. 174-175.
13. Дослідження медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень ендометрію залежно від агрегації пухлинної патології у родовадах хворих. / І.П. Несіна, Л.І. Воробйова, Л.Г. Бучинська // Онкологія. – 2005. – Т.7, №3. – С. 201-204.
14. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? / P. Unger, M. Ewart, B. Y. Wang [et al.] // H. Pathology. – 2003. – Vol.34 (8). – P. 764-769
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц // М.: Практика. – 1999. – 460 с.
16. Комарова Е.А. Супрессия p53: новый подход к преодолению побочных эффектов противоопухолевой терапии. / Е.А. Комарова, А.В. Гудков // Биохимия. – 2000. – №65 (1). – С. 48-56.
17. П.М. Чумаков Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П.М. Чумаков// Биохимия, 2000; 65 (1):34-47.
18. Бондарева В.А. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Ki-67 и p53 в опухолях молочной железы / В.А. Бондарева, И.С. Шпонька // Морфология. – 2007. – Т1, №1. – С.40-44.
19. Correlation between p21 expression and clinicopathological findings, p53 gene and protein alterations, and survival in patients with endometrial carcinoma / Ito R., Sasano H., Matsunaga G. [et al.] // J. Pathology. – 1997. – №171. – С. 24-27.
20. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. / Chen G.G, Vlan-tis A.C., Zeng Q. [et al.] // Cancer Drug Targets. – Aug. 2008. – Vol.8, №5. – P.367-377.
21. Wild type p53 sensitives soft tissue sarcoma cells to doxorubicin by down-regulating multidrug resistance-1 expression / Zhan M., Yu D., Lang A. [et al.] // Cancer. – 2001. – № 92 (6). – P. 1556-1566.
22. Старение и гены / А.А. Москалев // Спб., Наука, 2008. – 358 с.
23. p63 deficiency activates a program of cellular senescence and leads to accelerated aging / Keyes W.M., Wu. Y., Vogel H., [et al.] // Genes and Develop. – 2005. – Vol.19. – P. 1986-1999.

© Мужичук О.В., Афанасьева Н.І., Мужичук В.В., 2009<sup>3</sup>

УДК: 616.711.-089.84:612:76

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОДНО- И ДВУСТЕРЖНЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ ПЕРЕДНЕГО СПОНДИЛОДЕЗА «КОСТЬ НА КОСТЬ»

**Д.Е. Петренко**

Государственное учреждение «Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины», г. Харьков, Украина

При помощи метода конечных элементов произведен сравнительный анализ напряженно-деформированного состояния (НДС) одно- и двустержневых систем для переднего спондилодеза «кость на кость». В результате проведенного исследования установлено, что наиболее нагруженным элементами системы «грудной отдел позвоночника – имплантат» являются фиксирующие стержни и передние части тел инструментированных позвонков, находящиеся на вершине грудного кифоза. При этом, плотный контакт замыкательных пластинок тел позвонков при переднем инструментальном

спондилодезе позвоночника способствует сохранению нормальной физиологической нагрузке грудного отдела позвоночника.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** напряженно-деформированное состояние, передний спондилодез, спондилодез «кость на кость», позвоночные имплантаты

## **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ОДНО- ТА ДВОСТЕРЖНЕВИХ ІМПЛАНТАТІВ ДЛЯ ПЕРЕДНЬОГО СПОНДІЛОДЕЗУ «КІСТЬ НА КІСТЬ»**

*Д.Є. Петренко*

Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені М.І. Ситенка АМН України»,  
Харків, Україна

---

За допомогою метода кінцевих елементів проведено порівняльний аналіз напружено-деформованого стану (НДС) одно- та двостержневих систем для переднього спондилодезу «кість на кість». В результаті дослідження встановлено, що найбільш навантаженими елементами системи «грудний відділ хребта – імплантат» є фіксуючі стержні та передні частини тіл інструментованих хребців, що знаходяться на вершині грудного кіфозу. При цьому, щільний контакт кінцевих пластинок тіл хребців при передньому інструментальному спондилодезі хребта сприяє збереженню фізіологічного навантаження грудного відділу хребта

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** напружено-деформований стан, передній спондилодез, спондилодез «кість на кість», хребцеві імплантати

## **COMPARATIVE ANALYZES OF SINGLE-ROD AND DOUBLE ROD FIXATION FOR ANTERIOR «BONE ON BONE» FUSION**

*D.E. Petrenko*

State establishment «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

---

Using finite element method comparative analyzes of the stress-strain distribution of the single-rod and double-rod instrumentation for anterior «bone on bone» spinal fusion was done. It was revealed that the most loaded zones of the «thoracic spine-implant system» are rods and anterior parts of the vertebral bodies at the apex of the kyphosis. Close contact of the vertebral bodies in instrumented spine spares physiologic loading of the spine.

**KEY WORDS:** stress-strain distribution, anterior fusion, «bone on bone» fusion, spinal implants

Применение имплантатов для переднего спондилодеза с целью коррекции сколиотических деформаций является одной из современных тенденций современной хирургии позвоночника. В течение последнего десятилетия предложено значительное количество, как самих металлоконструкций, так и методик их применения [1].

Для улучшения результатов хирургических вмешательств, уменьшения риска возникновения ложных суставов в зоне инструментации, а также для уменьшения протяженности фиксации позвоночного столба американский ортопед R. Gaines [2] предложил методику переднего спондилодеза предусматривающую тотальную дискэктомию, обеспечивающую достижение плотного контакта замыкательных пластин тел позвонков – «кость на кость» [2].

Данная методика получила широкое распространение однако, в настоящее время среди ученых существуют разногласия о том применение какого типа имплантатов наиболее предпочтительно – одно- или двустержневого. При этом, в научной литературе отсутствуют как клинические так и экспериментальные данные касающиеся данного

вопроса.

В последнее время при проведении экспериментальных исследований в ортопедической биомеханике используется метод конечных элементов, позволяющий с достаточно высокой степенью достоверности оценить особенности распределения напряжений в системе «позвоночник-имплантат» при различных вариантах фиксации.

Все вышеуказанное стало предпосылкой для проведения нами данного сравнительного экспериментального исследования, цель которого сформулирована ниже.

Данная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Вдосконалити діагностику та лікування сколіозу у дорослих», которая выполняется в Институте патологии позвоночника и суставов имени проф. М.И. Ситенко АМН Украины (№ государственной регистрации 0109U002014)

Цель – провести сравнительный анализ напряженно-деформированного состояния системы «позвоночник-имплантат» при спондилодезе «кость на кость» с применением одно- и двустержневого имплантата для выяснения характера распределения напряжений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения данной работы использовали метод конечных элементов. Суть этого метода состоит в том, что исследуемый объект (в данном случае позвоночник и имплантат) разбивается на области более простой формы, геометрические размеры которой значительно меньше размеров конструкции. В математической модели реальное поле напряжений заменяется действием усилий и перемещениями в узловых точках, в которых происходит соединение элементов. Для каждого конечного элемента существует своя локальная система координат, в которой строятся уравнения [3].

Соотношение связывающие узловые усилия и перемещения конечного элемента можно записать в виде уравнения равновесия (жесткости) для элемента:

$$[k]\{x\}=\{f\},$$

где

$[k]$  – матрица жесткости элемента;

$\{x\}$  – вектор искомых неизвестных (перемещения в узлах элемента)

$\{f\}$  – вектор узловых усилий (для элемента).

Рассматривая уравнения равновесия всей модели в целом и учитывая при этом вклад

каждого элемента приходим к задаче решения системы алгебраических уравнений относительно всех узловых неизвестных данной модели. Разрешающее уравнение имеет вид

$$[K]\{X\}=\{F\},$$

где

$[K]$  – матрица жесткости модели;

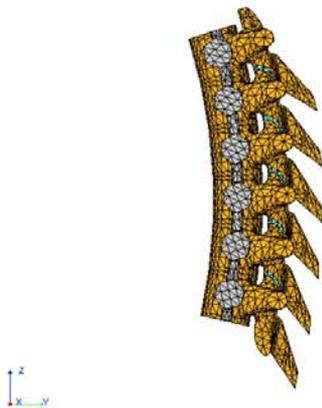
$\{X\}$  – вектор узловых перемещений;

$\{F\}$  – вектор узловых усилий.

Решив систему уравнений, по найденным перемещениям, возможно, определить компоненты деформаций и напряжений для любой точки тела. Найденное напряженно-деформированное состояние (НДС) чаще всего программно отображается графически, с закраской по уровням различных компонент НДС тела [4].

При исследовании проводили моделирование двух вариантов фиксации позвоночника: вентральный спондилодез конструкцией с одним стержнем, тела позвонков плотно прилегают друг к другу (кость на кость) – первый вариант фиксации; вентральный спондилодез конструкцией с двумя стержнями, тела позвонков плотно прилегают друг к другу (кость на кость) – второй вариант (рис. 1).

T5-T12\_40-00-00\_3-40- ABS@65-L- 157 48A-2



а)

T5-T12\_42-00-00\_4-420 ABS@65-O- 157 48A-2



б)

Рис. 1. Конечно-элементные модели системы «грудной отдел позвоночника - имплантат»: а) - первый вариант фиксации; б) - второй вариант фиксации

Анализ (НДС) системы «грудной отдел позвоночника – имплантат» проводился при помощи конечно-элементной модели грудного отдела позвоночника на протяжении T5-T10. Грудной отдел позвоночника был выбран в связи с наибольшей частотой использования конструкций для вентрального спондилодеза в данной анатомической области.

Для построения геометрической модели позвонков брались поперечные срезы, построенные по томограммам позвоночника

(расстояние между срезами 3 мм). Хрящевые поверхности межпозвонковых суставов задавались в виде пластины толщиной 2 мм, что составляет среднестатистический показатель у субъектов в возрасте 14-18 лет [1].

Для возможности функциональных смещений, прикрепления мягких тканей и соответствия среднестатистическим анатомическим параметрам в модель вносились изменения. Анатомические параметры, используемые при построении модели, указаны в табл. 1.

Таблица 1

**Анатомические параметры грудного отдела позвоночника, используемые при исследовании**

Параметр	Величина, (°)
Клиновидность тел позвонков	5°
Величина грудного кифоза	30°

В качестве конструкции для вентрального спондилодеза были выбраны коммерчески доступные одностержневая система Stryker XIA и двухстержневая система Kaneda Anterior Spinal System (KASS). Геометрические параметры данных имплантатов представлены в табл. 2.

Материалы считались однородными и изотропными. Механические характеристики биологических тканей и элементов фиксирующей конструкции, используемых в расчете, взяты из литературы [3] и приведены в табл. 3.

Таблица 2

**Геометрические параметры имплантатов используемых при исследовании**

Параметр	Величина (мм)	
	Stryker XIA	KASS
Диаметр стержня	5,5	3,5
Диаметр винта	6,5	4,5

Таблица 3

**Механические характеристики биологических тканей и имплантатов (E - модуль Юнга,  $\mu$  - коэффициент Пуассона,  $\sigma_0$  - предел прочности)**

Ткань	E, (МПа)	$\mu$	$\sigma_0$ (МПа)
Компактная кость	18 350	0,3	128
Губчатая кость	330	0,3	10
Субхондральная кость	6 900	0,2	
Хрящ	10,5	0,5	2
Сталь	210 000	0,3	400

На модель накладывали ограничения по перемещениям на нижней плоскости тела позвонка T10 и его суставных масс. При исследовании определяли интенсивность введенных напряжений.

В качестве нагрузки выбран вес вышележащей части тела. В расчетной модели вес вышележащей части тела для грудных позвонков составляет 25% от общего веса. Эта нагрузка распределяется следующим образом: 80% нагрузки приходится на тело позвонка и 20% на суставные массы. В данном исследовании предполагалось, что вес тела равна 700 Н, соответственно нагрузка на позвонок T5 составляет 175 Н [5].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе НДС системы «грудной отдел позвоночника – имплантат» при первом варианте фиксации нами было выявлено следующее.

Основную нагрузку несет фиксирующий стержень. Зона максимальных напряжений в нем находится на уровне T7-T9 позвонков, что соответствует вершине грудного кифоза, и составляет 12,7 МПа. В костной ткани зоны концентрации напряжений находятся в середине передней части тел позвонков. Наиболее интенсивные напряжения регистрируются в области контакта передней части тел позвонков T7-T9. Здесь уровень напряженного состояния находится в пределах

3,9-4,3 МПа (рис. 2).

При втором варианте фиксации, включающем в себя спондилодез «кость на кость» в сочетании с использованием двухстержневого имплантата нами установлено, что как и в первом случае основную нагрузку несет фиксирующий стержень. В зоне концентрации максимальных напряжений, приходящихся на вершину грудного кифоза (T7-T9), их величина составляет 15,9 МПа (рис. 2). В костной ткани уровень напряженного состояния на этом же уровне находится в пределах 2-3,2 МПа. В этом случае появились ярко выраженные зоны концентрации напряжений в местах входа винтов в тело позвонка. Уровень напряженного состояния для области входа переднего винта в тело позвонка T5 составляет 3,9 МПа, а в тело позвонка T10 – 4,8 МПа.

Моделирование варианта вентрального спондилодеза «кость на кость» в сочетании с одностержневой фиксацией показало, что основные напряжения приходятся на фиксирующий стержень, и достигают своего максимума на вершине грудного кифоза, что соответствует нормальной физиологической нагрузке грудного отдела позвоночника. Данный факт свидетельствует о том, что фиксация позвоночника металлоконструкцией при спондилодезе «кость на кость» не изменяет биомеханические условия функционирования позвоночного столба, что в свою

очередь является залогом стабильности системы «грудной отдел позвоночника – имплантат».

Использование двухстержневой системы в сочетании со спондилодезом «кость на кость» способствовало более равномерному распределению НДС по сравнению с первым вариантом расчета. Конструктивные особенности системы KASS (наличие накладок на тела позвонков) стали причиной увеличения

напряжений в стержнях на 20%, однако в то же время выявлено уменьшение напряжений в костной ткани на 25%.

Сравнение величин напряжений в стержнях показало их уменьшение при использовании двух стержней. Однако разница между первым и вторым вариантами instrumentation находящаяся в пределах 20% не является существенной, так оба эти значения не превышают предела прочности имплантата.

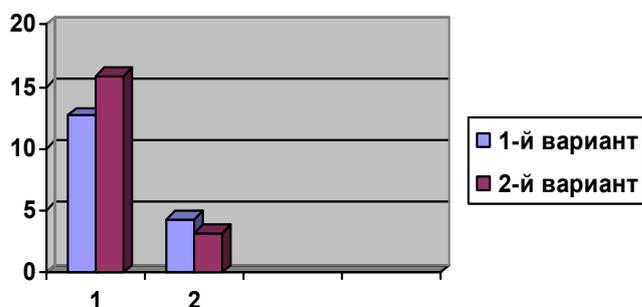


Рис. 2. Гистограмма интенсивности напряжений в системе «грудной отдел позвоночника - имплантат» при первом и втором вариантах фиксации: 1-стержни; 2-вершина грудного кифоза

Таким образом, при коррекции деформации по методике «кость на кость» правомочно использовать как одностержневую так и двухстержневую системы фиксации. Плотный контакт замыкательных пластин тел позвонков, являющийся следствием тотальной резекции межпозвонкового диска способствует благоприятному распределению напряжений, как в костной ткани, так и в имплантате.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее нагруженными элементами системы «грудной отдел позвоночника – имплантат» являются фиксирующие стержни и передние части тел инструментированных позвонков, находящиеся на вершине грудного кифоза.
2. Плотный контакт замыкательных пла-

стинок тел позвонков при переднем инструментальном спондилодезе позвоночника способствует сохранению нормальной физиологической нагрузки грудного отдела позвоночника.

3. Использование двухстержневой системы в сочетании с накладками на тела позвонков приводит к более равномерному распределению напряжений в костной ткани по сравнению с одностержневой системой.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение процесса формирования межтелового спондилодеза при применении методики «кость на кость» в эксперименте у лабораторных животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Исследование напряженно-деформированного состояния системы «позвоночник-фиксирующее устройство» при различных вариантах фиксации / А. А. Мезенцев, Д.Е. Петренко, З.М. Мителева [и др.] // Медицина и... – 2006. – №3(14). – С.14-19.
2. Brodner W. Short Segment Bone-on-Bone Instrumentation for Single Curve Idiopathic Scoliosis / W. Brodner, W.M. Yue, H. B. Moller, R.W. Gaines // Spine. – 2007. – Vol. 28. – № 20S. – P. 224-233
3. Кнетс И.В. Деформирование и разрушение твердых биологических тканей / И.В. Кнетс, Г.О. Пфафрод, Ю.Ж. Саулгозис. – Рига: Зинатне, 1980. – 320 с.
4. Зенкевич О.К. Метод конечных элементов в технике / О.К. Зенкевич. – М: Мир, 1978. – 519 с.
5. Ashman RB Mechanical testing of spinal instrumentation / Ashman RB, Birch JG, Bone LB// CORR. – 1988. – № 227. – P.113-125.

© Петренко Д.С., 2009

## Клінічні дослідження

УДК: 612.213

### ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ ДЫХАНИЯ И СООТНОШЕНИЯ ВДОХА-ВЫДОХА

*А.Л. Кулик<sup>1</sup>, А.К. Задерихин<sup>2</sup>, В.И. Шульгин<sup>2</sup>, А.В. Мартиненко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Национальный Аэрокосмический Университет имени Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт», Украина

На 4 здоровых добровольцах в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины) с индексом массы тела от 21 до 23 изучены индивидуальные особенности и общие закономерности реакций спектральных показателей ВСР на низких и высоких частотах дыхания с разными соотношениями вдоха-выдоха. Показано, что максимум LF спектра ВСР достигается при частоте 6 дыханий в минуту. А максимум HF спектра ВСР регистрируется при дыхании с частотой 10-12 в минуту. Продemonстрировано, что кроме частоты метрономизированного дыхания на мощность и структуру спектра ВСР существенно влияет соотношение длительности вдоха-выдоха. Установленные максимумы значений TR спектра ВСР и LF спектра ВСР лежат в диапазоне 1/1,2-1/1,3, а максимум HF спектра ВСР – в диапазоне 1/1,3-1/1,4. Использование наиболее оптимальных соотношений вдоха-выдоха позволит более тонко влиять на регуляторные процессы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, биофидбек, частота дыхания.

### ПОКАЗНИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЧАСТОТИ ДИХАННЯ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ ВДИХУ-ВИДИХУ

*О.Л. Кулик<sup>1</sup>, О.К. Задеріхін<sup>2</sup>, В.І. Шульгін<sup>2</sup>, О.В.Мартиненко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Національний Аерокосмічний Університет імені М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Україна

На 4 здорових добровольцах у віці від 22 до 29 років (2 чоловіки і 2 жінки) з індексом маси тіла від 21 до 23 вивчені індивідуальні особливості та загальні закономірності реакцій спектральних показників ВСР на низьких і високих частотах дихання з різними співвідношеннями вдиху-видиху. Показано, що максимум LF спектру ВСР досягається при частоті 6 дихання в хвилину. А максимум HF спектру ВСР реєструється при диханні з частотою 10-12 в хвилину. Продemonстровано, що крім частоти метрономізованого дихання на потужність і структуру спектру ВСР суттєво впливає співвідношення тривалості вдиху-видиху. Встановлені максимуми значень TR спектру ВСР і LF спектру ВСР лежать у діапазоні 1/1, 2-1/1,3, а максимум HF спектру ВСР – у діапазоні 1/1,3-1/1,4. Використання найбільш оптимальних співвідношень вдиху-видиху дозволить більш тонко впливати на регуляторні процеси.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вариабельність серцевого ритму, біофідбек, частота дихання.

### INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN HEALTHY VOLUNTEERS DEPENDING ON THE RESPIRATION RATE AND INHALATION-EXHALATION RATIO

*A.L. Kulik<sup>1</sup>, A.K. Zaderihin<sup>2</sup>, V.I. Shulgin<sup>2</sup>, A.V. Martynenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>National Aerospace University, named by N. E. Zhukovskii «Kharkov Aviation Institute», Ukraine

At the 4 healthy volunteers aged 22 to 29 years (2 men and 2 women) with a body mass index from 21 to 23 individual characteristics and general laws of the reactions of the spectral indices of HRV in the low and high frequencies of breathing with different ratios of breaths were examined. It is shown that the spectrum of HRV LF maximum is reached at a frequency of 6 breaths per minute. A maximum of HF range of HRV recorded during breathing with a frequency of 10-12 per minute. Demonstrated that in addition to the frequency of paced breathing the inhalation-exhalation ratio significantly affects the power and structure of the spectrum of HRV. Maximum values of the TR spectrum of HRV and LF HRV spectrum lie in the range of 1/1, 2-1/1,3, and the maximum HF of the spectrum of HRV – in the range of 1/1,3-1/1,4. Using the best balance of inhalation-exhalation allow more subtly to influence the regulatory process.

**KEY WORDS:** heart rate variability, biofeedback, breathing frequency

Притом, что проблеме изменения спектральной мощности ВСП под влиянием метромизированного дыхания посвящен ряд работ [1-4], в них внимание концентрируется на медленных частотах дыхания (приводящих к росту низкочастотной компоненты ВСП), практически оставляя без внимания более высокие частоты дыхания и различные соотношения вдоха-выдоха.

Исследование выполнено в рамках НИР ХНУ «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № госрегистрации 0109U000622.

Цель исследования. Установить индивидуальные особенности и общие закономерности реакций спектральных показателей ВСП на низких и высоких частотах дыхания с разными соотношениями вдоха-выдоха у здоровых добровольцев как основу построения эффективных техник биообратной связи в задачах повышения качества регуляторных систем человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 4 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины), с индексом массы тела от 21 до 23. Частота сердечных сокращений варьировала от 81 до 85 в минуту, артериальное давление находилось в диапазоне – 100/60 и 120/80 мм рт.ст.

У всех испытуемых с помощью компьютерного диагностического комплекса «Cardio Lab 2009» («ХАИ-Медика») с частотой дискретизации сигнала 1000 Гц проводилось по 2 серии мониторинговых записей ЭКГ на трехминутных интервалах. Записи производились в положении сидя, ритм и соотношение фаз вдоха-выдоха дыхания задавались метрономом, встроенным в программу «Cardio Lab 2009».

Полученные интервалограммы при помощи быстрого преобразования Фурье раскладывали на три типа волн: медленные (VLF) – частотой от 0,0033 до 0,05 Гц, средние (LF) – от 0,05 до 0,15 Гц и быстрые (HF) – от 0,15 Гц до 0,40 Гц. Считается, что мед-

ленные волны преимущественно связаны с терморегуляцией, гуморальной (калликреинкиназная, ренин-ангиотензиновая, гормональные, иные) регуляцией и симпатическим звеном вегетативной нервной системы; средние и быстрые – преимущественно с вегетативной нервной системой: средние больше с симпатическим и быстрые – парасимпатическим звеном.

На каждом трехминутном интервале изучались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и следующие показатели ВСП: общая мощность (TP,  $mc^2$ ) спектра ВСП, мощности спектров доменов низких (VLF,  $mc^2$ ), средних (LF,  $mc^2$ ) и высоких (HF,  $mc^2$ ) частот.

Первая серия из 6 записей проводилась при частоте дыханий – 6 в минуту (максимум TP спектра ВСП) с соотношением вдоха-выдоха 1/1; 1/1,1; 1/1,2; 1/1,3; 1/1,4 и 1/1,5. Вторая серия записей проводилась на частоте дыханий 9 для мужчин и 11 для женщин (частоты максимума HF спектра ВСП) при таких же соотношениях вдоха-выдоха.

В программе Microsoft Excel 2003 по каждому добровольцу проводилось построение графиков изменения ЧСС и показателей ВСП в зависимости от частоты дыхания и соотношения фаз вдоха-выдоха. Графики анализировались с учетом индивидуальных и общих закономерностей в изменениях исследуемых показателей, в том числе по половым признакам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 и 2 представлены графики зависимости ЧСС добровольцев от соотношения фаз вдоха-выдоха при низкой и высокой частоте дыхания соответственно. На низкой частоте дыхания за исключением одного испытуемого прослеживается тенденция урежения ЧСС при относительном удлинении выдоха. На высокой частоте дыхания у всех испытуемых прослеживается тенденция сближения значений ЧСС при относительном удлинении выдоха. Эти изменения ЧСС, однако, оказываются значимыми.

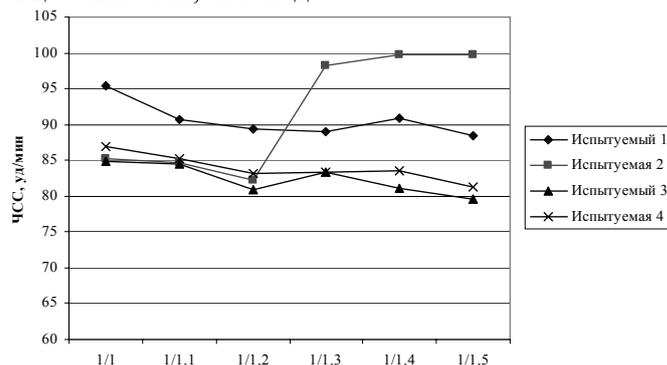


Рис. 1. Реакция ЧСС на изменение соотношения фаз вдоха-выдоха при низкой частоте дыхания.

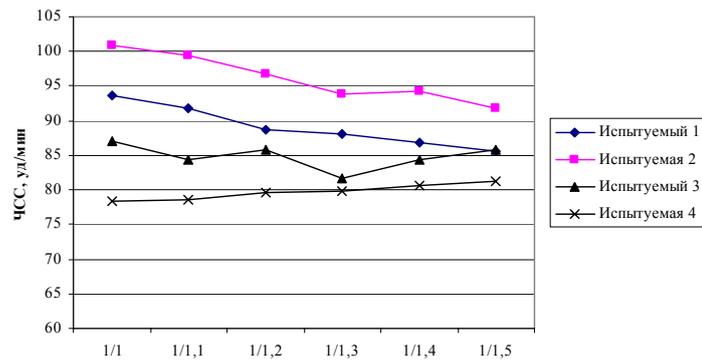


Рис. 2. Реакция ЧСС на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при высокой частоте дыхания.

На рис. 3 и 4 представлены графики реакции ТР спектра ВСР на изменение соотношения вдоха-выдоха при низкой и высокой частоте дыхания, соответственно. Изменения ТР спектра ВСР более вариабельны, чем ЧСС, характеризуются колебательным ха-

рактером изменений. На низкой частоте дыхания ТР спектра ВСР значительно выше, чем на высокой. При низкой частоте дыхания максимум мощности ТР проявляется при соотношении вдоха-выдоха 1/1,2 и 1/1,3, и на высоких частотах дыхания – 1/1,3-1/1,4.

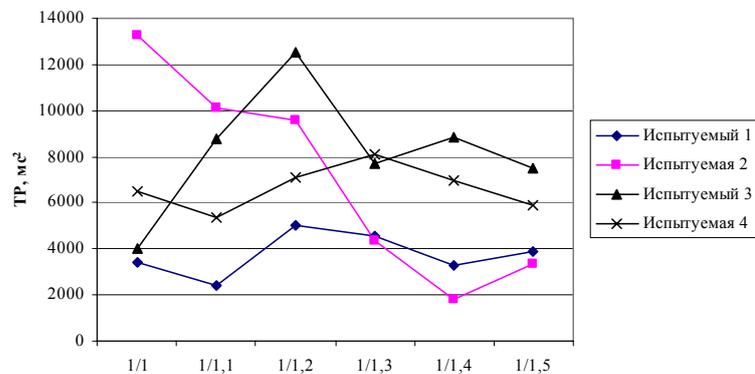


Рис. 3. Реакция ТР спектра ВСР на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при низкой частоте дыхания.

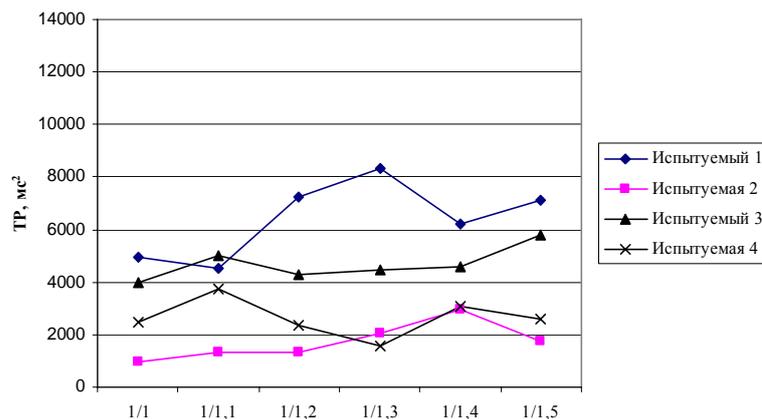


Рис. 4. Реакция ТР спектра ВСР на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при высокой частоте дыхания.

На рис. 5 и 6 представлены графики реакции VLF спектра ВСР на изменение соотношения вдоха-выдоха при низкой и высокой частоте дыхания соответственно. Изменения VLF спектра ВСР при относительном удлинении фазы выдоха достаточно вариабельны и носят колебательный характер. При низкой

частоте дыхания максимум мощности VLF спектра ВСР проявляется в диапазоне соотношения вдоха-выдоха 1/1,2-1/1,4, на высоких частотах дыхания максимум мощности VLF преимущественно находится в пределах соотношения вдоха-выдоха 1/1,3-1/1,4.

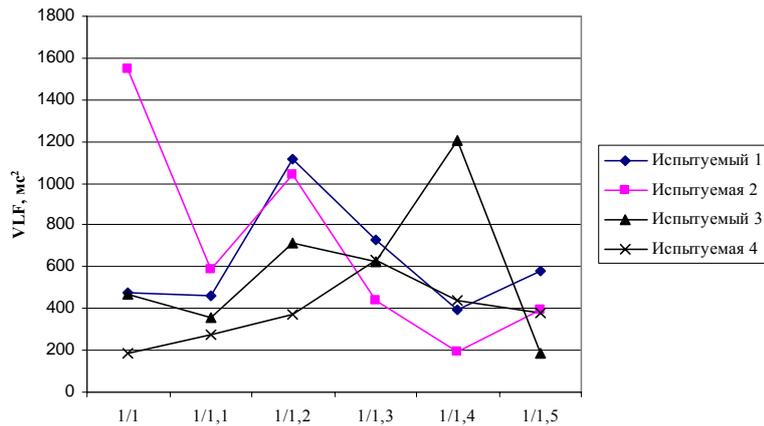


Рис. 5. Реакция VLF спектра ВСП на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при низкой частоте дыхания.

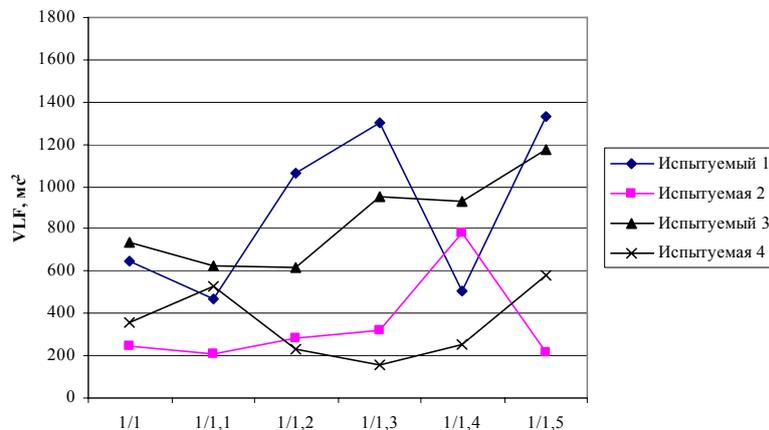


Рис. 6. Реакция VLF спектра ВСП на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при высокой частоте дыхания.

На рис. 7 и 8 представлены графики реакции LF спектра ВСП на изменение соотношения вдоха-выдоха при низкой и высокой частоте дыхания соответственно. На низкой частоте дыхания LF спектра ВСП значительно выше, чем на высокой. При низкой частоте

дыхания максимум мощности LF спектра ВСП также проявляется при соотношении вдоха-выдоха 1/1,2 и 1/1,3, а на высоких частотах дыхания происходит падение мощности LF спектра ВСП, с некоторым подъемом при соотношении вдоха-выдоха 1/1,1-1/1,2.

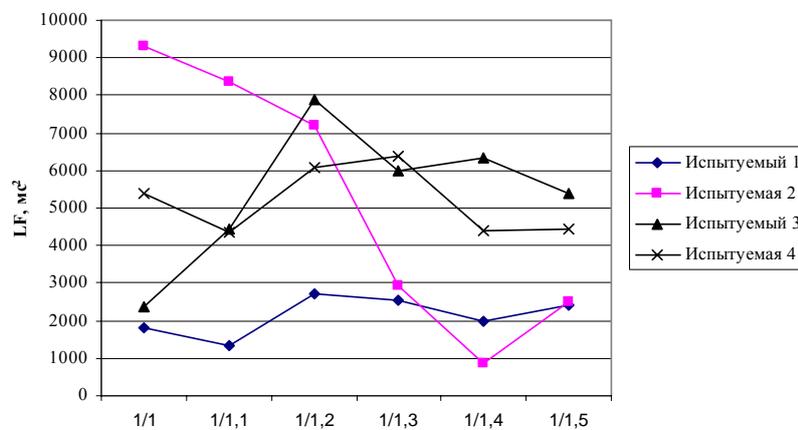


Рис. 7. Реакция LF спектра ВСП на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при низкой частоте дыхания.

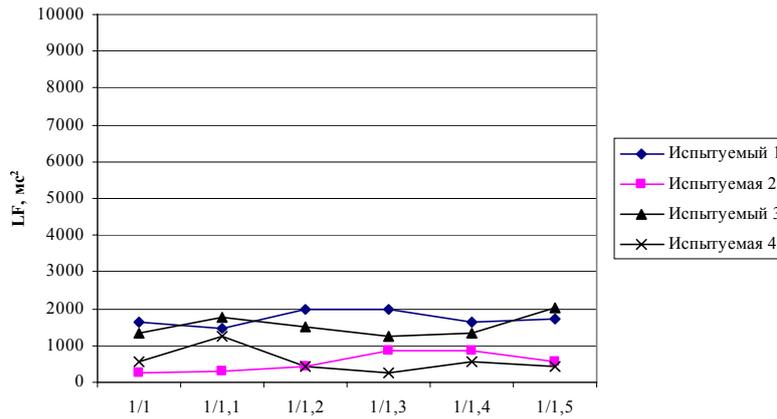


Рис. 8. Реакция LF спектра ВСП на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при высокой частоте дыхания.

На рис. 9 и 10 представлены графики реакции HF спектра ВСП на изменение соотношения вдоха-выдоха при низкой и высокой частоте дыхания соответственно. На низкой частоте дыхания мощность HF спектра ВСП значительно ниже, чем на высокой.

При низкой частоте дыхания максимум мощности HF спектра ВСП отмечается в диапазоне соотношения вдоха-выдоха 1/1,2-1/1,4, а на высоких частотах дыхания – при соотношении вдоха-выдоха 1/1,3-1/1,4.

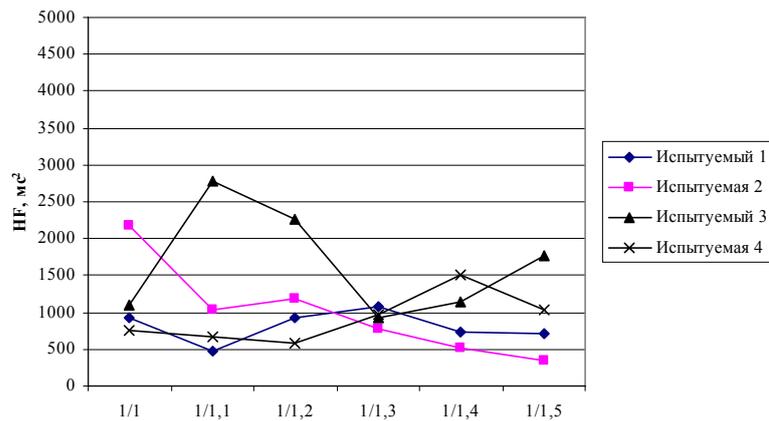


Рис. 9. Реакция HF спектра ВСП на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при низкой частоте дыхания.

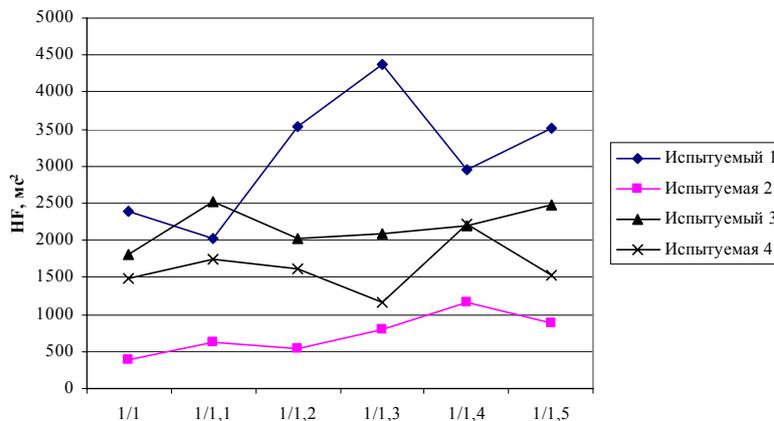


Рис. 10. Реакция HF спектра ВСП на изменение соотношение фаз вдоха-выдоха при высокой частоте дыхания.

Полученные нами результаты показывают, что частота дыхания практически не влияет на ЧСС у здоровых добровольцев.

Данные о большей ТР спектра ВСР на низкой частоте дыхания и меньшей – на высокой совпадают с результатами [5-8]. Высокая ТР спектра ВСР, наблюдаемая на низкой частоте дыхания, обеспечивается за счет увеличения LF спектра ВСР. Низкая ТР спектра ВСР на высоких частотах дыхания находит объяснение в том, что повышение HF спектра ВСР не сопровождается ростом ТР спектра ВСР.

Установленная нами связь ТР спектра ВСР с частотами дыхания позволяет использовать биообратную связь на основе метрономизированного дыхания для ее оптимизации в клинической практике [2].

Полученные нами данные показывают также, что важным для достижения целевых показателей спектра ВСР кроме частоты является соотношение вдоха-выдоха. Установленные максимумы значений ТР спектра ВСР и LF спектра ВСР лежат в диапазоне 1/1,2-1/1,3, а максимум HF спектра ВСР – в диапазоне 1/1,3-1/1,4.

Кроме того, наши данные показывают, что максимумы ТР спектра ВСР и ее составляющих (LF и HF), можно влиять с помощью изменения частоты дыхания, лежат в области физиологического соотношения вдоха-выдоха 1/1,3 [9]. При этом на редких

частотах дыхания оптимум соотношения вдоха выдоха надо искать в окрестности 1/1,2-1/1,3, и на высоких – 1/1,3-1/1,4. Эти данные полезны в создании индивидуализированных программ биофидбека.

## ВЫВОДЫ

1. Метрономизированное дыхание с определенной частотой позволяет выборочно влиять на мощность отдельных компонентов спектра ВСР.
2. При индивидуальных различиях, максимум подъема мощности LF спектра ВСР происходит при частоте дыханий 6 в минуту, а максимум подъема мощности HF спектра ВСР – при частоте дыханий 10-12 в минуту.
3. Помимо частоты дыхания, на мощность LF и HF спектра ВСР оказывает влияние соотношение длительности вдоха-выдоха.
4. Максимумы значений ТР спектра ВСР и LF спектра ВСР лежат в диапазоне 1/1,2-1/1,3, а максимум HF спектра ВСР – в диапазоне 1/1,3-1/1,4.
5. Использование метода биологической обратной связи с разными частотами метрономизированного дыхания и соотношения вдоха-выдоха может быть мощным инструментом вмешательства в регуляцию и повышения качества жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jovanov E. Real-time monitoring of spontaneous resonance in heart rate variability. / E. Jovanov // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. – 2008. – P. 2789–2792.
2. Lehrer P. M. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. / P. M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo // Appl Psychophysiol Biofeedback. – 2000. – № 25. – P. 177–191.
3. Shields R.W. Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. / R.W. Jr. Shields // Cleve Clin J Med. – 2009. – № 76. – Suppl 2. – P. 37–40.
4. Van de Louw A. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. / A. Van de Louw, C. Médigue, Y. Papelier [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2008. – № 295(6). – P. 1934–1940.
5. Buchner T. On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: a stochastic process analysis. / T. Buchner, M. Petelczyc, J. J. Zebrowski [et al.] // Chaos. – 2009. – № 19(2). – P. 428–504.
6. Fang Y. Effect of different breathing patterns on nonlinearity of heart rate variability. / Y. Fang, J. T. Sun, C. Li [et al.] // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. – 2008. – P. 3220–3223.
7. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? / H. Kobayashi // J Physiol Anthropol. – 2009. – № 28(5). – P. 225–230.
8. Koskinen T. Short-term heart rate variability in healthy young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. / T. Koskinen, M. Kähönen, A. Jula [et al.] // Auton Neurosci. – 2009. – № 28, 145(1-2). – P. 81–88.
9. Lung function assessment and application in medicine / John E. Cotes. – [5 ed.] – Wiley-Blackwell, 1993. – 768 p.

© Кулик О.Л., Задеріхін О.К., Шульгін В.І., Мартиненко О.В., 2009

УДК: 612.213

## ЧАСТОТА ДЫХАНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В БИООБРАТНОЙ СВЯЗИ

*А.Л. Кулик<sup>1</sup>, А.К. Задерихин<sup>2</sup>, В.И. Шульгин<sup>2</sup>, Н.И. Яблчанский<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Национальный Аэрокосмический Университет имени Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт», Украина

На 4 здоровых добровольцах в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины) с индексом массы тела от 21 до 23 изучены индивидуальные особенности и общие закономерности частотной зависимости ВСР. Показано, что частота метрономизированного дыхания существенно влияет на мощность и структуру спектра ВСР и регуляцию в целом. Повышение LF спектра ВСР происходит при дыхании с частотой 5-8 в минуту. Повышение HF спектра ВСР происходит при дыхании с частотой 9-13 в минуту. Изменения TP ВСР в большей мере связаны с LF и меньшей – HF. Биологическая обратная связь с разными программами изменений частоты метрономизированного дыхания может быть мощным инструментом вмешательства в регуляцию и повышения качества жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, биофидбек, частота дыхания.

## ЧАСТОТА ДИХАННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ У БІОЗВОРОТНОМУ ЗВ'ЯЗКУ

*О.Л. Кулик<sup>1</sup>, О.К. Задерихин<sup>2</sup>, В.І. Шульгин<sup>2</sup>, М.І. Яблчанський<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Національний Аерокосмічний Університет імені М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Україна

На 4 здорових добровольцах в віці від 22 до 29 років (2 чоловіки і 2 жінки) з індексом маси тіла від 21 до 23 вивчені індивідуальні особливості та загальні закономірності частотної залежності ВСР. Показано, що частота метрономізованого дихання суттєво впливає на потужність і структуру спектра ВСР і регулювання в цілому. Підвищення LF спектру ВСР відбувається при диханні з частотою 5-8 на хвилину. Підвищення HF спектра ВСР відбувається при диханні з частотою 9-13 в хвилину. Зміни TP ВСР в більшій мірі пов'язані з LF і в меншій – HF. Біологічний зворотній зв'язок з різними програмами змін частоти метрономізованого дихання може бути потужним інструментом втручання в регулювання та підвищення якості життя.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вариабельність серцевого ритму, біофідбек, частота дихання

## RESPIRATION RATES AND HEART RATE VARIABILITY IN HEALTHY VOLUNTEERS IN BIOFEEDBACK CONNECTION

*A.L. Kulik<sup>1</sup>, A.K. Zaderihin<sup>2</sup>, V.I. Shulgin<sup>2</sup>, M.I. Iabluchanskyi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>National Aerospace University, named by N. E. Zhukovskii «Kharkov Aviation Institute», Ukraine

At the 4 healthy volunteers aged 22 to 29 years (2 men and 2 women) with a body mass index from 21 to 23 individual characteristics and general regularities of heart rate variability (HRV) frequency dependence were examined. It is shown that the frequency of paced breathing significantly affects the power and structure of the HRV spectrum and regulation in general. Increasing of LF domain of the HRV occurs on breathing frequencies 5-8 per minute. Increasing of HF domain of HRV occurs on breathing frequencies 9-13 per minute. Changes in TP of HRV are more related to the LF and less to HF domain. Biofeedback with different programs of changing in the paced breath frequency can be a powerful tool of intervention in the regulation and quality of life.

**KEY WORDS:** heart rate variability, biofeedback, breathing frequency

Уровень здоровья человека напрямую зависит от качества и режимов функционирования регуляторных систем [2, 5, 8].

Неинвазивным методом оценки состояния регуляторных систем является вариабельность сердечного ритма (ВСР) [3, 11, 15].

Разными методами можно вмешиваться в состояние регуляторных систем, среди кото-

рых одним из наиболее контролируемых и эффективных оказывается управление дыханием [9, 11, 14].

Ядра блуждающих нервов расположены близко к дыхательным и находятся под их влиянием [15]. Активация дыхательных ядер, например, метрономизацией частоты дыхания оказывает стимулирующее дей-

ствие на ядра блуждающих нервов и их активность повышается. В этом находит объяснение положительное влияние различных дыхательных техник на уровень здоровья человека [4, 7, 11, 14], и именно поэтому вмешательство в частоту дыхания используются как один из наиболее эффективных инструментов биообратной связи.

Притом, что проблеме взаимоотношений в частоте дыхания и спектральной мощности ВСП посвящен ряд исследований, в них внимание концентрируется на их отдельных свойствах, и в целом она не рассматривается.

Исследование выполнено в рамках НИР ХНУ «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № госрегистрации 0109U000622.

Цель исследования. Установить индивидуальные особенности и общие закономерности частотной зависимости ВСП у здоровых добровольцев как основу построения эффективных техник биообратной связи в задачах повышения качества регуляторных систем человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 4 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины), с индексом массы тела от 21 до 23. Частота сердечных сокращений варьировала от 81 до 85 в минуту, артериальное давление находилось в диапазоне – 100/60 и 120/80 мм рт.ст.

У всех испытуемых с помощью компьютерного диагностического комплекса «CardioLab 2009» («ХАИ-Медика») с частотой дискретизации сигнала 1000 Гц проводилось по 10 мониторинговых записей ЭКГ на трехминутных интервалах. Записи производились в положении сидя, сначала на фоне спокойного немодулированного дыхания (СНД) и затем при метрономизированном (модулированном) дыхании с частотой 5, 6,

7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13 дыханий в минуту (ЧД). Ритм дыхания задавался метрономом, встроенным в программу «CardioLab 2009».

Полученные интервалограммы (ритмограммы) при помощи быстрого преобразования Фурье раскладывали на три типа волн: медленные (VLF) – частотой от 0,0033 до 0,05 Гц, средние (LF) – от 0,05 до 0,15 Гц и быстрые (HF) – от 0,15 Гц до 0,40 Гц. Считается, что медленные волны преимущественно связаны с терморегуляцией, гуморальной (каликкреинкининовая, ренин-ангиотензиновая, гормональные, иные) регуляцией и симпатическим звеном вегетативной нервной системы; средние и быстрые – преимущественно с вегетативной нервной системой: средние больше с симпатическим и быстрые – парасимпатическим звеном; при этом функционально регуляция является единым неделимым оркестром [15].

На каждом трехминутном интервале изучались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и следующие показатели ВСП: общая мощность (TP,  $mc^2$ ) спектра ВСП, мощности спектров доменов низких (VLF,  $mc^2$ ), средних (LF,  $mc^2$ ) и высоких (HF,  $mc^2$ ) частот, соотношение LF/HF как мера симпатовагального баланса и соотношение VLF/(LF+HF) как мера гуморально-вегетативного баланса.

В программе Microsoft Excel 2003 по каждому добровольцу проводилось построение графиков изменения ЧСС и показателей ВСП в зависимости от частоты дыхания. Графики анализировались с учетом индивидуальных и общих закономерностей в изменениях исследуемых показателей, в том числе по половым признакам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 показан график зависимости ЧСС добровольцев от ЧД. С изменением ЧД ЧСС практически не изменяется.

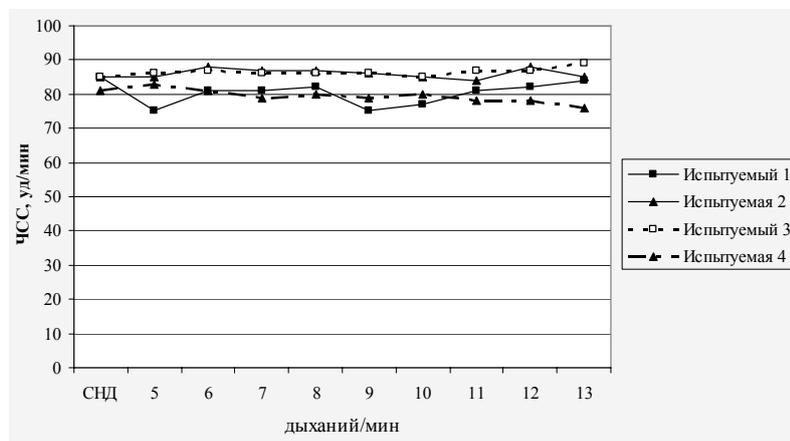


Рис. 1. Реакция ЧСС на изменение ЧД.

На рис. 2 представлена реакция ТР ВСР на изменение ЧД. У мужчин и женщин паттерны изменения ТР ВСР слегка различаются. У мужчин максимальный подъем ТР ВСР приходится на частоты 5, 6 и 7 дыханий в минуту и при дальнейшем повышении частоты дыханий она постепенно снижается. У

женщин на фоне подобной реакции отмечается новый пик повышения ТР ВСР на частотах 12 и 13 дыханий в минуту.

На рис. 3 показаны изменения VLF ВСР на этапах повышения ЧД. Они носят колебательный характер с тенденцией повышения с ростом ЧД.

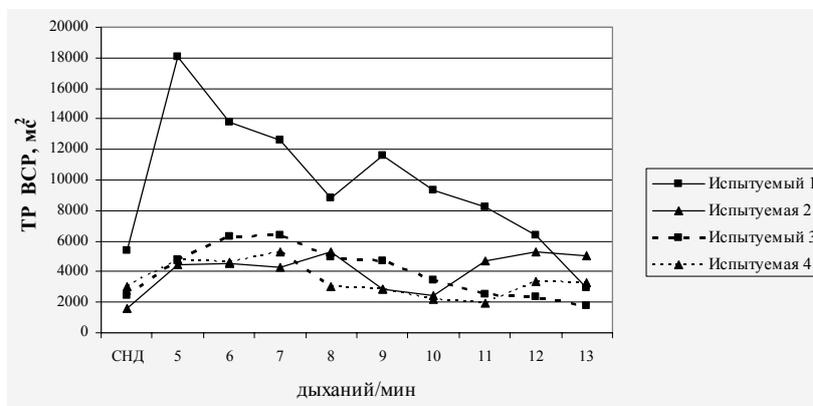


Рис. 2. Реакция ТР ВСР на изменение ЧД.

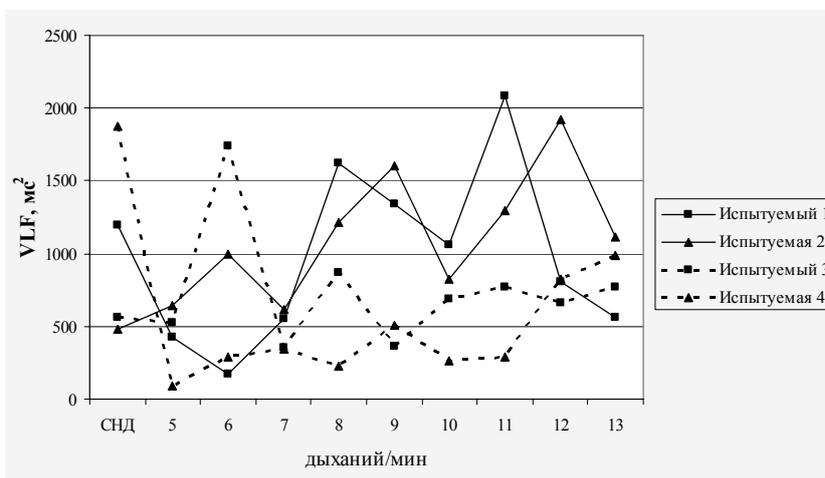


Рис. 3. Реакция VLF ВСР на изменение ЧД.

На рис. 4 показана реакция LF ВСР на изменения ЧД. Можно видеть четкое повышение LF ВСР в диапазоне ЧД 5-8 дыханий

в минуту с возвращением к исходным значениям при дальнейшем (9-13 дыханий в минуту) повышении ЧД.

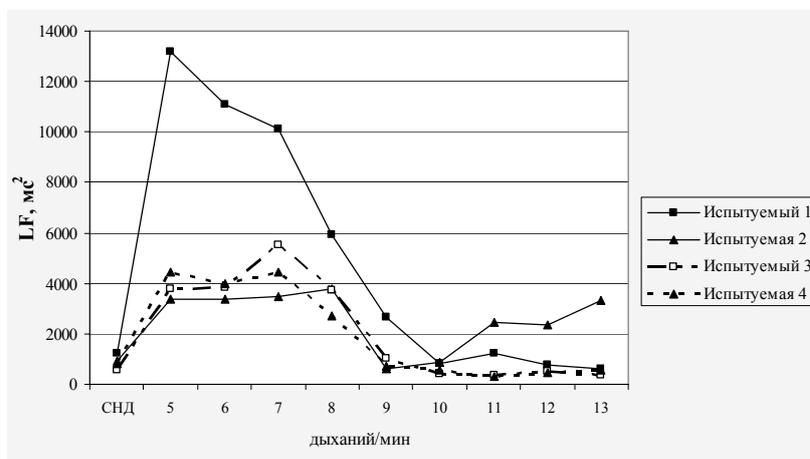


Рис. 4. Реакция LF ВСР на изменение ЧД.

На рис. 5 представлена реакция HF ВСП на изменения ЧД. HF ВСП не реагирует на изменения ЧД в диапазоне 5-8 дыханий в минуту, и повышается с ЧД в 9 дыханий в минуту с постепенным снижением на ЧД в

11-13 дыханий в минуту.

На рис. 6 представлена реакция соотношения LF/HF на изменение ЧД. Графики по своей форме повторяют графики для LF ВСП.

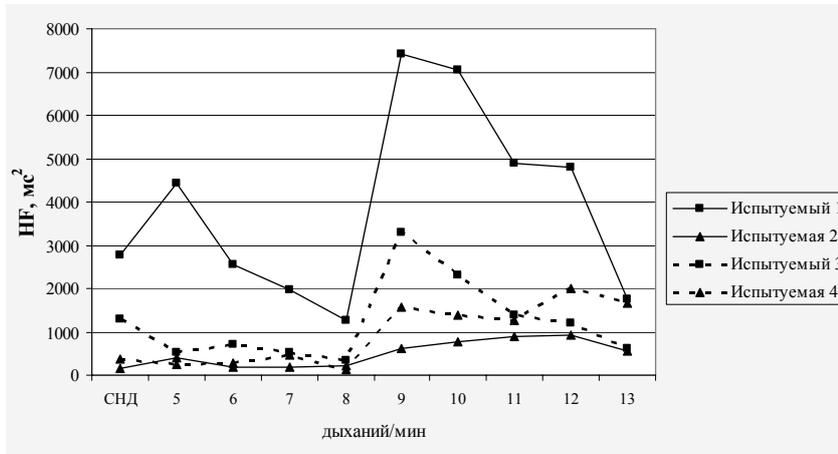


Рис. 5. Реакция HF части спектра на изменение частоты дыхания.

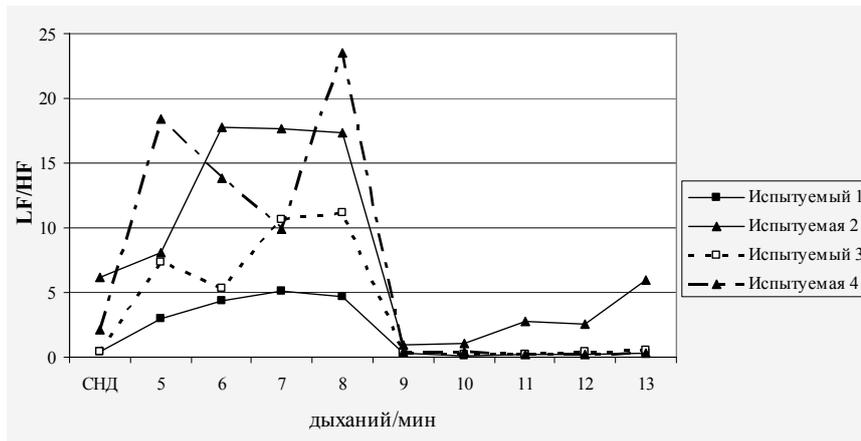


Рис. 6. Реакция соотношения LF/HF на изменение частоты дыхания.

На рис. 7 представлена реакция соотношения VLF/(LF+HF) на изменение ЧД. Изменения соотношения VLF/(LF+HF) подоб-

ны изменениям VLF и носят колебательный характер с тенденцией роста с увеличением ЧД.

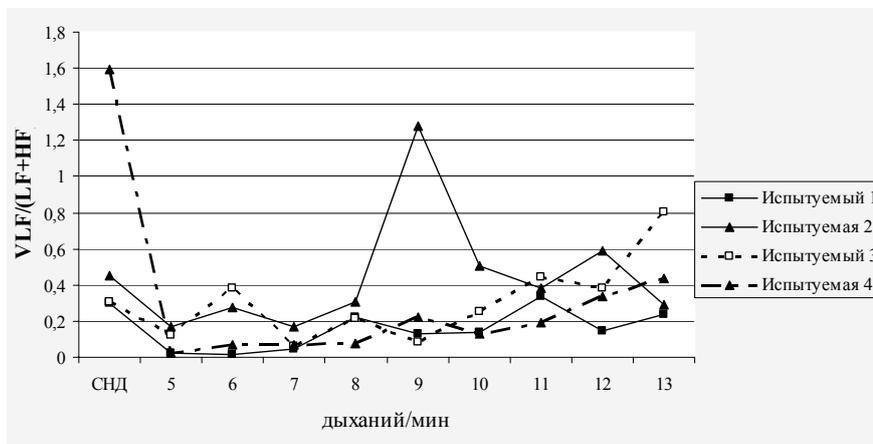


Рис. 7. Реакция соотношения VLF/(LF+HF) на изменение ЧД.

Ритмическое дыхание с определенной частотой у здоровых людей приводит к появлению на спектре ВСП пика метрономизированных сердечных волн такой же частоты [1, 3, 5, 6], что подтверждено нашим исследованием.

Наше исследование, которое показало зависимость ТР ВСП от ЧД, а также то, что повышение значений LF происходит при ЧД 5-7 в минуту (0,83-0,11 Гц) и HF на более высоких частотах дыхания (9-11 дыханий в минуту), дает основания для управления мощностью и структурой ВСП через механизмы биообратной связи. Другими словами, с помощью подбора адекватной частоты дыхания вполне возможно изменять ТР ВСП, усиливать HF или LF составляющие ее спектра.

Определенного внимания заслуживает частота 9 дыханий в минуту, так как она соответствует частоте сердечных волн 0,15 Гц, которая лежит на стыке LF и HF доменов спектра ВСП и её использование позволяет воздействовать на показатели двух доменов сразу.

Изменение мощности VLF области спектра ВСП путем подбора адекватной частоты дыхания затруднено, поскольку для воздействия на нее частота дыхания должна составлять 3 в минуту и менее. В [4] было продемонстрировано, что использование специальных йоги-методик медленного дыхания приводит к значительному росту мощности VLF. С другой стороны, нами отмечена тенденция к повышению VLF с увеличением ЧД, что можно использовать для более тонкой оптимизации соотношений всех трех частотных областей спектра ВСП.

Полученные нами данные о реакции ТР

ВСП на изменение частоты дыхания соответствуют данным [2, 7, 9, 10, 12, 13]. Увеличение ТР ВСП на низких частотах дыхания (5-6 в минуту) происходит, в основном за счет LF составляющей, а последующее снижение ТР связано с падением LF на частотах (7-9 дыханий в минуту), которое не компенсируется ростом HF на более высоких частотах (9-13 дыханий в минуту), что необходимо учитывать при подборе методики дыхания.

Полученные нами результаты показывают принципиальную возможность построения индивидуализированных методик управления ВСП с повышением общего уровня здоровья.

Практическое отсутствие изменений ЧСС при явных изменениях в спектре ВСП мы объясняем тем, что в пробах с метрономизированным дыханием влияния реализуются через взаимодействие ядер дыхательного центра с ядрами блуждающего нерва [15].

## **ВЫВОДЫ**

1. Частота метрономизированного дыхания существенно влияет на мощность и структуру спектра ВСП и, следовательно, регуляцию в целом.
2. Повышение LF спектра ВСП происходит при дыхании с частотой 5-8 в минуту.
3. Повышение HF спектра ВСП происходит при дыхании с частотой 9-13 в минуту.
4. Изменения ТР ВСП в большей мере связаны с LF и меньшей – HF.
5. Биологическая обратная связь с разными программами изменений частоты метрономизированного дыхания может быть мощным инструментом вмешательства в регуляцию и повышения качества жизни.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Buchner T. On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: a stochastic process analysis. / T. Buchner, M. Petelczyc, J. J. Zebrowski [et al.] // *Chaos*. – 2009. – № 19(2). – P. 428–504.
2. Brown T. E. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. / T. E. Brown, L. A. Beightol, J. Koh [et al.] // *J App Physiol*. – 1993. – № 75. – P. 2310–2317.
3. Fang Y. Effect of different breathing patterns on nonlinearity of heart rate variability. / Y. Fang, J. T. Sun, C. Li [et al.] // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2008. – P. 3220-3223.
4. Jovanov E. Real-time monitoring of spontaneous resonance in heart rate variability. / E. Jovanov // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2008. – P. 2789-2792.
5. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? / H. Kobayashi // *J Physiol Anthropol*. – 2009. – №28(5). – P. 225-230.
6. Koskinen T. Short-term heart rate variability in healthy young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. / T. Koskinen, M. Kähönen, A. Jula [et al.] // *Auton Neurosci*. – 2009. – Vol. 145(1-2), № 28. – P. 81-88.
7. Lehrer P. M. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. / P. M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo // *Appl Psychophysiol Biofeedback*. – 2000. – № 25. – P. 177-191.
8. Ng J. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. / J. Ng, S. Sundaram, A. H. Kadish [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2009. – № 297(4). – P. 1421-1428.
9. Perakakis P. Breathing frequency bias in fractal analysis of heart rate variability. / P. Perakakis, M. Taylor, E. Martinez-Nieto [et al.] // *Biol Psychol*. – 2009. – № 82(1). – P. 82-88.
10. Siepmann M. A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. / M. Siepmann, V. Aykac, J. Unterdörfer [et al.] // *Appl Psychophysiol Biofeedback*. – 2008. – № 33(4). – P. 195-201.

11. Shields R.W. Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. / R.W. Jr. Shields // Cleve Clin J Med. – 2009. – № 76. – Suppl 2. – P. 37-40.
12. Stark R. Effects of paced respiration on heart period and heart period variability. / R. Stark, A. Schienle, B. Walter [et al.] // Psychophysiology. – 2000. – № 37. – P. 302-309.
13. Song H-S., The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability / H. S. Song, P. M. Lehrer // Appl Psychophysiol Biofeedback. – 2003. – № 28 (1). – P. 13-23.
14. Van de Louw A. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. / A. Van de Louw, C. Médigue, Y. Papelier et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2008. – № 295(6). – P. 1934-1340.
15. Yabluchansky N. The heart rate variability (HRV) Point: Counterpoint discussion raises a whole range of questions, and our attention has also been attracted by the topic. / N. Yabluchansky, A. Kulik, A. Martynenko // J Appl Physiol. – 2007. – № 102. – P. 1715.

© Кулик О.Л., Задеріхін О.К., Шутьгін В.І., Яблучанський М.І., 2009

УДК: 616.981.553

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОТУЛИЗМА В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ

Т.И. Лядова<sup>1</sup>, О.В. Волобуева<sup>1</sup>, В.П. Малий<sup>2</sup>, М.А. Тимкович<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>3</sup>Ужгородский национальный университет, Украина

В статье представлена характеристика клинико-эпидемиологических данных заболеваемостью ботулизмом в г. Харькове на протяжении последних 10 лет. Подробно изучены эпидемиологические аспекты ботулизма, возрастная характеристика, клинические проявления болезни в зависимости от тяжести течения, осложнения и исходы. Установлено, что длительность инкубационного периода при ботулизме напрямую зависит от тяжести заболевания и его исходов. Выявлено, что доминирующим этиологическим фактором ботулизма в Харьковском регионе является копченая и вяленая рыба домашнего приготовления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ботулизм, этиология, эпидемиология, клиника, осложнения, исходы

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОТУЛІЗМУ У ХАРКІВському РЕГІОНІ

Т.І. Лядова<sup>1</sup>, О.В. Волобуєва<sup>1</sup>, В.П. Малий<sup>2</sup>, М.А. Тимкович<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>3</sup>Ужгородський національний університет, Україна

В статті наведена характеристика клініко-епідеміологічних даних щодо захворюваності на ботулізм в м. Харкові протягом останніх 10 років. Ретельно вивчені епідеміологічні аспекти ботулізму, вікова характеристика, клінічні прояви захворювання залежно від тяжкості перебігу, ускладнень і наслідків. Встановлено, що тривалість інкубаційного періоду при ботулізмі напряму залежить від тяжкості хвороби та її наслідків. Виявлено, що домінуючим етіологічним чинником ботулізму в Харківському регіоні є копчена та вялена риба домашнього виготовлення.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ботулізм, етіологія, епідеміологія, клініка, ускладнення, наслідки

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF BOTULISM IN THE KHARKOV REGION

T.I. Lyadova<sup>1</sup>, O.V. Volobueva<sup>1</sup>, V.P. Malij<sup>2</sup>, M.A. Tymkovich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

<sup>3</sup>Uzhgorod national university, Ukraine

In the article presents of clinical and epidemiological data by disease by botulism in Kharkov during the last 10 years. In detail the epidemiology aspects of disease by botulism are studied, age description, clinical symptoms of disease depending on weight of current, complications and outcomes. It is set, that duration of latent period at botulism straight relies on weight of disease and his outcomes. It is exposed, that is the dominant etiologic factor of botulism in the Kharkov region smoked and dried fish domestic preparation.

**KEY WORDS:** botulism, etiology, epidemiology, clinic, complications, outcomes

В структуре инфекционных болезней ботулизм регистрируется значительно реже, чем многие другие кишечные инфекции. Однако, несмотря на это, он постоянно привлекает к себе внимание исследователей и клиницистов. В первую очередь это связано с несвоевременной диагностикой на догоспитальном этапе, поздним назначением специфической терапии и высокой летальностью при тяжелом течении заболевания.

Поскольку в нашей стране среди населения широко используются продукты домашнего консервирования, мясные продукты и соленая рыба, приготовленная без соблюдения соответствующих технологий и санитарно-гигиенических норм, данное заболевание приобретает особое значение.

Течение и исходы ботулизма во многом зависят от выраженности клинических симптомов заболевания. Ботулизм при несвоевременной диагностике и запаздывании специфической терапии протекает, как правило, тяжело, летальность достигает от 20% до 70% [1, 2]. Основная ответственность за своевременную диагностику и оказание медицинской помощи ложится на врачей поликлинического звена и скорой помощи, которые должны хорошо знать и клинические проявления заболевания, и правильно построить программу лечения [3, 4].

Цель исследования. На основании анамнестических, клинико-эпидемиологических данных оценить исходы и осложнения заболевания у пациентов с различной степенью тяжести течения ботулизма.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диагноз ботулизм верифицировали на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования [5, 6].

Все пациенты с диагнозом ботулизм в зависимости от тяжести заболевания были разделены на 3 группы. В первую группу вошло 15 пациентов (19,2%) с легким течением, во вторую группу 34 пациента (43,6%) со средне-тяжелым течением и третью группу составили 29 больных (37,2%) с тяжелым течением ботулизма.

Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики: рассчитывали среднюю арифметическую величину ряда ( $M$ ), ошибку средней арифметической величины ( $m$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Вероятность расхождений между средними величинами определяли с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ структуры заболеваемости ботулизмом проводился в период с 1998-2008 гг. Нами проанализировано 89 историй болезни (47 мужчин и 42 женщины) с диагнозом ботулизм. Среди заболевших 78 лиц с различной степенью тяжести ботулизма и 11 летальных случаев. Клиническое наблюдение и обследование больных проводилось в отделении интенсивной терапии и кишечных инфекций ОКИБ.

Распределение обследованных больных по полу и возрасту представлено в табл.1.

Таблица 1  
Характеристика больных ботулизмом по полу и возрасту (n=78)

Возраст (годы)	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
20-25 лет	15	19,2	9	11,5
26-30	3	3,8		
31-35	4	5,1	9	11,5
36-40	7	9,0	8	10,3
41-45	1	1,3	2	2,6
46-50	3	3,8	2	2,6
51-55	4	5,1	3	3,8
56-60	1	1,3		
Старше 61	5	6,5	2	2,6
<b>Всего:</b>	<b>43</b>	<b>55,1</b>	<b>35</b>	<b>44,9</b>

Из 78 больных, которые имели благоприятный исход заболевания, мужчин было 43 (55,1%), женщин – 35 (44,9%). В основном преобладали лица молодого и среднего возраста – 63 человека (80,8%) и только 15 больных были старше 51 года (19,2%).

Согласно нашим данным при изучении эпидемиологического анамнеза 78 случаев ботулизма было установлено, что основным преобладающим этиологическим фактором было употребление в пищу копченой или вяленой рыбы – 81%, домашних консервов, а именно мясной тушенки – 9%, овощных консервов – 4%, грибов – 4%. Один пациент связывал заболевание с употреблением мясного балыка (рис.).

Анализ эпидемиологической структуры заболеваемости позволил установить, что среди заболевших ботулизмом с 1998 по 2008 г.г. спорадические случаи заболевания составляли 47% (37 больных), тогда как семейные и коллективные вспышки встречались чаще – в 53% случаев (41 больной). Реакцией нейтрализации верифицировать серовар возбудителя ботулизма удалось у 31% пациентов с тяжелым течением заболевания, у 35,3% больных со среднетяжелым течением, тогда как у пациентов с легким течением установить тип ботулотоксина не удалось.

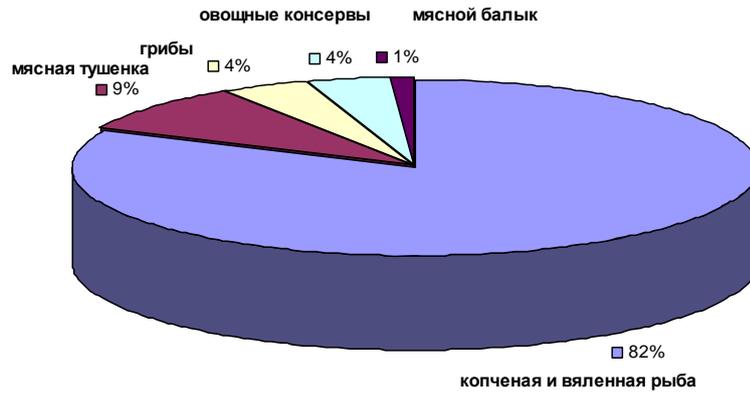


Рис. Этиологические факторы при ботулизме

Острое начало заболевания с коротким инкубационным периодом отмечалось у 62 пациентов (79,5%), постепенное – у 16 больных (20,5%). Следует отметить, что максимальная длительность инкубационного периода при легком течении заболевания составила 14 сут, при средне-тяжелом течении – 8 сут, при тяжелом – 2 сут, что соответствует данным различных авторов.

Независимо от степени тяжести заболевания у большинства больных начиналось с диспепсических расстройств, которые проявлялись тошнотой, рвотой, тяжестью в эпигастриальной области, а у части больных отмечалась постоянная или схваткообразная боль в животе различной интенсивности (табл. 2).

Таблица 2

Частота отдельных клинических симптомов у больных ботулизмом в зависимости от степени тяжести течения заболевания (n=78)

Симптомы заболевания	Тяжесть течения болезни						Всего (n=78)	
	Легкое (n=15)		Средне-тяжелое (n=34)		Тяжелое (n=29)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общая слабость	10	66,7	34	100	29	100	73	94
Утомляемость	5	33,3	18	53	18	62	41	53
Головная боль	3	20	7	20,6	4	13,8	14	18
Головокружение	3	20	22	64,7	17	58,6	42	54
Тошнота	8	53,3	17	50	18	62	43	55
Рвота	7	46,6	13	38,2	12	41,3	32	41
Боли в животе	4	26,6	8	23,5	4	13,7	16	20,5
Послабление стула	5	33,3	13	38,2	18	62	36	46
Запор	7	46,6	27	79,4	28	96,6	62	79
Метеоризм	9	60	27	79,4	29	100	65	83
Сухость слизистых	13	86,6	32	94,1	29	100	74	95
Ухудшение зрения «туман, размытость»	10	66,7	34	100	29	100	73	94
Птоз			13	38,2	16	55,2	29	37
Мидриаз	5	33,3	14	41,2	19	65,5	38	49
Нистагм (гор, верт)	1	6,7	7	20,6	14	48,3	22	28
Анизокория					4	13,8	4	5
↓ фотореакции	6	40	15	44,1	24	82,7	49	63
Диплопия	2	13,4	22	64,7	25	86,2	49	63
Нарушение глотания			12	35,3	18	62	30	39
Осиплость голоса	2	13,4	10	29,4	15	51,7	27	35
Гнусавость			5	14,7	10	34,5	15	19
Затруднение речи					5	17,2	5	6
Провисание мягк. неба					5	17,2	5	6
↓ мышечного тонуса			5	14,7	9	31	14	18
Тахипноэ			6	17,6	18	62	24	31
Нар-е мочеиспускания			2	5,8	5	17,2	7	9
Субфебрильная t° С					8	27,6	8	10

При изучении частоты отдельных клинических симптомов заболевания нами было установлено, что у лиц со средне-тяжелым и тяжелым течением ботулизма общая слабость встречалась в 100%, тогда как при лег-

ком течении только лишь в 66,7%. Также у лиц с более тяжелым течением заболевания гораздо чаще встречались симптомы быстрой утомляемости (53%) как при средне-тяжелом так и при тяжелом течении заболе-

вания. Головная боль (20,6 и 18%), головокружение (64,7 и 54%), соответственно, преобладали в группе лиц с средне-тяжелым и тяжелым течением, по сравнению с таковыми у пациентов с легким течением (33% и 20%).

Типичным симптомом ботулизма, который отмечался практически во всех группах являлась сухость слизистых оболочек. Так, при легком течении заболевания данный симптом регистрировался в 86,6% (13 больных), при средне-тяжелом течении – в 94,1% (31 больной), при тяжелом – в 100% (29 больных), соответственно.

Среди больных ботулизмом диспепсические расстройства без признаков поражения черепных нервов в начальном периоде отмечались в 51% случаев. Они проявлялись тошнотой, рвотой, тяжестью или болью в эпигастральной области различной интенсивности. У 43 больных (55%) отмечалась тошнота, у 32 пациентов (41%) – одно- или многократная рвота. Послабление стула в 1-е сутки заболевания отмечалось у 36 пациентов (6%) в основном это был необильный жидкий стул с частотой от 1-2 до 5-6 раз. Следует отметить, что у части больных нарушение моторики желудочно-кишечного тракта проявлялось парезом кишечника, а именно в виде запоров у 62 больных (79%) и метеоризма различной степени выраженности у 65 пациентов (83%).

У части больных, особенно у лиц с более тяжелым течением заболевания в начальном периоде отмечалось сочетание диспепсического и офтальмоплегического синдромов – 22 больных (28%). Манифестация ботулизма с жалобами больных на нарушение зрения отмечалось у 10 больных (12,8%).

При изучении клинических проявлений офтальмоплегического синдрома нами было установлено, что нарушение зрения в виде «тумана, сетки» перед глазами отмечалось у всех пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением, тогда как при легком течении данные жалобы отмечались лишь в 66,7% (10 больных). Также при средне-тяжелом течении у 13 больных (38,2%) отмечался птоз, а у пациентов с тяжелым течением заболевания данный симптом отмечался у 16 больных (55,2%). У большей части пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением отмечался мидриаз (41,2% (14 больных) и 65,5% (19 больных), соответственно), а иногда и при легком течении – в 33,3% случаев (5 больных). Нистагм (в основном горизонтальный) отмечался во всех группах с различной степенью тяжести ботулизма. При легком течении – 6,7% (1 больной), при средне-тяжелом течении – у 20,6% (7 боль-

ных), при тяжелом течении – у 48,3 (14 больных). Анизокория наблюдалась только у пациентов с тяжелым течением заболевания – 13,8% (4 пациента). Снижение реакции зрачков на свет наблюдалось во всех группах. У лиц с легким течением он отмечался в 40% (6 больных), со средне-тяжелым – 44,1% (15 больных), тогда как при тяжелом течении данный симптом отмечался у 82,7% (24 больных). Явления диплопии наиболее часто выявлялись у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания (64,7 и 86,2%, соответственно).

Кроме того, у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания бульбарные нарушения регистрировались гораздо чаще. Так, нарушения глотания у пациентов данных групп отмечались в 35,3 и 62%, гнусавость голоса – в 14,7 и 34,5%, соответственно. Следует отметить, что осиплость голоса регистрировалась у пациентов с различной тяжестью ботулизма. При легком течении осиплость была выявлена у 2 больных (13,3%), при средне-тяжелом – у 10 (29,4%), при тяжелом – у 15 (51,7%) больных. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением ботулизма отмечалось затруднение речи в 17,2% (5 больных), а также ограничение подвижности мягкого неба – у 5 больных, что составило 17,2% среди пациентов данной группы.

Несомненно, тяжести течения болезни соответствует слабость скелетной мускулатуры и снижение мышечного тонуса, которое в группе больных со средне-тяжелым течением отмечалось у 5 пациентов (14,7%), а при тяжелом течении – у 9 пациентов (31%).

Подтверждением тяжелого течения ботулизма является наличие у пациентов с тяжелым течением заболевания явлений дыхательной недостаточности. Тахипноэ регистрировалось в 17,6% (6 больных) при средне-тяжелом течении заболевания, тогда как при тяжелом – в 62% (18 больных), что требовало неотлагательной медикаментозной коррекции у большей части больных.

Среди больных с тяжелыми формами заболевания довольно часто регистрировались нарушения со стороны мочевыделительной системы. Так, нарушение мочеиспускания отмечалось у 2 больных (5,8%) со средне-тяжелым течением и у 5 больных (17,2%) с тяжелым течением ботулизма.

Повышение температуры до субфебрильных цифр отмечалось только в группе больных с тяжелым течением заболевания – 8 больных (27,6%), что было связано с развитием осложнений у пациентов данной группы.

У большинства больных ботулизмом показатели в клиническом анализе крови не превышали границ физиологической нормы. Общее количество лейкоцитов составляло в среднем  $5,7 \times 10^9/\text{л}$ , более чем у 1/3 больных отмечался лимфоцитоз (32,4%) и моноцитоз (28,6%), снижение СОЭ до 2-3 мм/час. К мо-

менту выписки со стационара изменения периферической крови достигали нормальных значений.

Длительность отдельных клинических симптомов заболевания представлена в табл.3.

Таблица 3  
Длительность отдельных клинических симптомов у больных ботулизмом в зависимости от степени тяжести течения заболевания (M±m)

Симптомы заболевания	Тяжесть течения болезни		
	Легкое (n=15)	Средне-тяжелое (n=34)	Тяжелое (n=29)
Общая слабость	10,5±1,4	12,4±0,8	17,6±2,3
Утомляемость	2,3±1,6	7,5±1,2	10,5±1,8
Головная боль	3,6±1,3	4,1±1,4	6,1±1,8
Головокружение	4,0±1,8	5,4±1,6	5,9±1,7
Тошнота	3,0±0,7	3,4±0,5	3,7±0,7
Рвота	2,5±0,8	2,4±0,8	2,8±1,2
Боли в животе	1,6±1,3	3,6±1,5	2,8±1,6
Послабление стула	1,7±0,9	2,3±1,2	2,9±1,8
Запор	7,4±2,0	9,6±2,3	11,4±3,3
Метеоризм	6,1±1,5	8,7±1,3	12,3±2,8
Сухость слизистых	11,0±2,2	13,2±3,3	15,1±4,3
Ухудшение зрения «туман, размытость»	9,4±2,3	10,6±2,7	14,8±3,6
Птоз		8,0±2,8	11,8±3,7
Мидриаз	5,4±1,6	9,7±2,8	10,9±2,5
Нистагм (гор, верт)		7,2±2,1	11,6±3,1
Анизокория			6,5±2,1
↓ фотореакции	7,8±2,1	8,6±2,3	12,6±4,3
Диплопия	5,1±1,6	6,6±2,1	10,6±3,5
Нарушение глотания		6,5±2,3	9,7±2,8
Осиплость голоса	1,6±0,3	4,6±1,5	9,4±3,1
Гнусавость		17,6±2,3	17,6±2,3
Затруднение речи			4,6±2,8
Провисание мягк. неба			10,6±2,3
↓ мышечного тонуса		4,6±2,1	7,1±2,3
Тахипноэ		3,5±1,3	6,5±2,2
Нар-е мочеиспускания		3,6±0,5	3,8±1,8
Субфебрильная t° С			4,7±1,5
Длительность ИВЛ			5,8±1,1
Койко/дни	15,3±1,1	22,6±2,9	24,9±3,3

Анализ данных о длительности клинических симптомов заболевания свидетельствует о том, что у лиц со средне-тяжелым и тяжелым течением ботулизма, выраженность и длительность отдельных синдромов значительно отличалась от таковых у лиц с легким течением заболевания.

Следует отметить, что при легком течении заболевания не было отмечено каких либо осложнений, тогда как при средне-тяжелом и тяжелом течении у 1 больного (2,9%) развилась госпитальная пневмония, у 1 больного (2,9%) – паренхиматозная реакция печени и поджелудочной железы, у 4 пациентов (11,8%) – острая инфекционно-токсическая миокардиодистрофия, у 2 больных (5,8%) – острый гастрит. При тяжелом течении ботулизма частота осложнений была гораздо выше. Так, развитие госпитальной пневмонии было отмечено у 9 больных (31%), у 6 пациентов (20,7%) – острая инфекционно-токсическая миокардиодистро-

фия, у 2 больных (6,9%) отмечались флебит и постинъекционные инфильтрации, у 2 больных (6,9%) – развитие пролежней, у 1 больного (3,4%) – паренхиматозная реакция печени и поджелудочной железы.

При рассмотрении историй болезни пациентов с тяжелым течением ботулизма и летальным исходом заболевания нами было установлено, что основным этиологическим фактором у 10 пациентов (91%) являлось употребление в пищу речной вяленой рыбы, только в 1 случае (9%) этиологическим фактором являлось употребление консервированных грибов. Следует отметить, что 2 умерших, употребляли алкоголь (водку, пиво).

Среди умерших большую часть составляли женщины – 7 больных (63,6%), и 4 мужчин (36,4%). В основном это лица молодого трудоспособного возраста от 27 до 43 лет – 7 пациентов (63,6%) и 4 пациентов (36,4%) – старше 50 лет (от 50-74 лет).

Отличительной особенностью течения ботулизма с неблагоприятным исходом является наличие у всех пациентов в разгаре заболевания практически всех синдромов, характерных для ботулинистической интоксикации (выраженный интоксикационный синдром, офальмоплегический, бульбарный, явлений ОДН) [7,8].

Обращает на себя внимание, что у 4 больных (36,4%) имели место ошибки в диагностике на догоспитальном этапе, в связи с чем, отмечалось позднее поступление больных в стационар. Так, врачами СМП в 2 случаях был заподозрен стенокардия и отравление алкоголем, у 1 больной – врачами СМП при первичном обращении был диагностирован «гипертонический криз», в

связи с ним оказана адекватная помощь и только при значительном ухудшении состояния больной и повторном обращении, заподозрен диагноз «ботулизм», у 1 больного диагнозом направившего учреждения был «острый ларинготрахеит».

Длительность инкубационного периода у больных данной группы варьировала от 6 часов до 2 сут.

Средняя продолжительность нахождения больных в стационаре при тяжелом течении заболевания с летальным исходом варьировала от 1 часа 10 мин до 8 сут.

Основные критические синдромы, наблюдавшиеся у больных с тяжелым течением ботулизма и летальным исходом заболевания представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Причины летального исхода у пациентов с тяжелым течением ботулизма (n=11)**

Причины	Абсолютное число	%
Острая дыхательная недостаточность	5	45,5
Отек-набухание головного мозга	11	100
Пневмония	6	54,5
Отек легких	5	45,5
ДВС-синдром	3	27,3
Инфекционно-токсический миокардит	5	45,5
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	9
Острая почечная недостаточность	1	9

Таким образом, анализ этиологической структуры заболеваемости среди пациентов, находившихся в ОКИБ с диагнозом «ботулизм», позволил установить, что у большинства лиц с тяжелым и средне-тяжелым течением верифицирован серовар типа А, что соответствует данным Никифорова В.В. и других авторов [3, 11], которые утверждают, что серовары типа А и Е отличаются более тяжелым течением и высокой летальностью.

Безусловный интерес представляют результаты изучения осложнений при тяжелом течении ботулизма, связанных с прямым повреждающим действием ботулотоксина и возникающими при проведении интенсивных лечебных мероприятий. Осложнения, ставшие причиной смерти у пациентов нашего стационара в большинстве случаев соответствовали таковым, выявленным у пациентов иных стационаров [7]. Их можно рассматривать в рамках реанимационной болезни. Они не имеют закономерных сроков развития и остаются вероятными на протяжении всего периода лечения.

Поэтому, снизить риск развития таких осложнений возможно при применении ранней назогастральной интубации, проведении реинтубации под контролем бронхоскопии, жестком учете объема инфузионной терапии и переходу к раннему энтеральному питанию сразу же после ликвидации пареза ЖКТ.

## ВЫВОДЫ

1. В Харьковском регионе доминирующим этиологическим фактором у пациентов с ботулизмом является употребление в пищу копченной и вяленой рыбы домашнего приготовления.
2. При тяжелом течении ботулизма наблюдаются практически все клинические синдромы, характерные для ботулинистической интоксикации.
3. Основной причиной летального исхода у пациентов с тяжелым течением ботулизма является развитие синдрома отека-набухания головного мозга (100%), застойной пневмонии (54,5%), острой дыхательной недостаточности (45,5%), инфекционно-токсического миокардита (45,5%).

Учитывая данные анализа заболеваемости ботулизмом, специфику клинических проявлений в раннем периоде болезни, частоту ошибок, связанных с несвоевременной диагностикой на догоспитальном этапе, осложнения и летальные исходы при запаздывании специфической терапии следует более детально акцентировать внимание врачей поликлинического звена и скорой помощи, семейных врачей, интернов на данное заболевание.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев Л.С. Ботулизм / Л.С. Бондарев, Ю.С. Варенко. – К. : Здоров'я, 1990. – 70 с.
2. Зубик Т.М. Ботулизм. / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина // Инфекционные болезни / Лобзин Ю.В., Зубик Т.М. – СПб., – Спецлит.2001. – С.147-156.
3. Никифоров В.В. Ботулизм: клинические особенности и современные подходы к терапии / В.В. Никифоров // Терапевтический архив. – 2001. – №11.–С. 91-101.
4. Никифоров В.В. Томилин Ю.Н. Терапия ботулизма: проблемы и решения / В.В. Никифоров, Ю.Н. Томилин // Международный медицинский журнал. – 2005. – №2. – С. 119-123.
5. Лобзин Ю.В., Зубик Т.М. Ботулизм у военнослужащих: Диагностика и лечение / Ю.В. Лобзин, Т.М. Зубик // Военно-медицинский журнал. – 2003. – №3. – С. 65-67.
6. Цинзерлинг В.А. Интоксикационные поражения нервной системы / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина [руководство для врачей многопрофильных стационаров]. – Санкт-Петербург.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 447 с.
7. Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 22-23 марта 2006 г.) / СПб.: 2006.–С.148.
8. Попелянский Я.Ю. Поражение нервной системы при ботулизме / Попелянский Я.Ю., Фокин М.А., Пак С.Г. – М.: Медицина. – 2000. – 192 с.
9. Ботулизм: трудности диагностики / И.Г. Ретинская, Л.Ф. Касаткина, Д.В. Сиднев [и др.] // Неврологический журнал. – 2006. – Т.11. – С. 22-24.
10. Schechter R. Extermine potency of botulinum toxin / R. Schechter, S.S. Amon // Lancet. – 2000. – Vol.15. – №355(9199). – P.237-243.
11. Masselli R.A. Botulinum / R.A. Masselli // Muscle Nerve. – 2000. – №23. – P. 1137-1144.

© Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Малий В.П., Тимкович М.А., 2009

УДК: 616.12-008.313.2

## ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

*М.С. Мальцева, Л.А. Мартимьянова, О.А. Власенко, В.Н. Савченко*  
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Описана клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в рамках классификационной системы АТС. Представлена клиническая классификация, фармакокинетика и фармакодинамика препаратов. Рассмотрены показания к применению и особенности использования ИАПФ в терапевтической клинике. Расставлены акценты применения препаратов группы при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Даны основные противопоказания, особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, побочные эффекты и симптомы передозировки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клиническая фармакология, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

## ИНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ КЛІНІЦІ

*М.С. Мальцева, Л.О. Мартим'янова, О.О. Власенко, В.М. Савченко*  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Описана клінічна фармакологія інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в межах класифікаційної системи АТС. Подана клінічна класифікація, фармакокінетика і фармакодинаміка препаратів. Розглянуті показання до застосування та особливості використання ІАПФ в терапевтичній клініці. Розставлені акценти застосування препаратів групи при артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності та ішемічній хворобі серця. Подані основні протипоказання, особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами, побічні ефекти і симптоми передозування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** клінічна фармакологія, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

## ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN THE THERAPEUTIC CLINIC

*M.S. Maltseva, L.O. Martymianova, O.O. Vlasenko, V.M. Savchenko*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The clinical pharmacology of inhibitors of angiotensin converting enzyme (IACE) in the classification system of ATS is described. Clinical classification, pharmacokinetics and peculiarities of drugs of this group are submitted. Indications for use and features of use of ACE inhibitors in a therapeutic clinic are considered. The emphases of this group of drugs are placed for hypertension, heart failure and ischemic heart disease. The primary contraindications, emphases of interaction with other drugs, side effects and symptoms of overdose are given.

**KEY WORDS:** clinical pharmacology, inhibitors of angiotensin converting enzyme

### Историческая справка

История открытия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) начинается с 60-х годов XX века, когда было замечено, что укус бразильской змеи *Bothrops jararaca* приводит к резкому снижению уровня артериального давления (АД). Пептиды, которые обнаружили в яде, потенцируют гипотензивный эффект брадикинина, подавляя кининазу-2. Выделенное вещество назвали «брадикининпотенцирующий фактор». После ряда дополнительных исследований, Yang и соавт. показали, что оно идентично ИАПФ. Так был создан первый ИАПФ – тепротид [1].

Клиническое применение ИАПФ насчитывает более 30 лет и берёт своё начало с 1975 года, когда D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый непептидный представитель этой группы препаратов, который получил название «каптоприл» [2]. Вскоре, в середине 70-х годов прошлого века были синтезированы еще два ИАПФ – лизиноприл и эналаприл. В 80-е годы появились несколько десятков химических соединений, которые способны тормозить активность превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II.

За период, в котором доказательная медицина заняла лидирующие позиции, ингибиторы АПФ вошли в перечни основных средств лечения артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

### АТС классификация ИАПФ

C09 СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

C09A ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)

C09A A Ингибиторы АПФ

C09A A01 Каптоприл

C09A A02 Эналаприл

C09A A03 Лизиноприл

C09A A04 Периндоприл

C09A A05 Рамиприл

C09A A07 Бенazeприл

C09A A09 Фозиноприл

C09AA10 Трандолаприл

C09AA13 Моэксиприл

C09AA14\*\* Эналаприлат

В клинической практике единой классификации не существует.

Выделяют следующие классификации: в зависимости от характера химической группы, взаимодействующей с активным центром АПФ, по активности ИАПФ, фармакокинетическая классификация, по тропности к тканевому АПФ.

**В зависимости от характера химической группы в молекуле препарата**, ответственной за взаимодействие с активным центром ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), различают:

1. ИАПФ 1 поколения, содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл, пивалоприл, зофеноприл.
2. ИАПФ 2 поколения, содержащие карбоксильную группу: эналаприл, лизиноприл, цилазаприл, рамиприл, периндоприл, бенazeприл, моэксиприл.
3. Ингибиторы АПФ 3 поколения (фосфорсодержащие ИАПФ): фозиноприл, церонаприл.
4. Ингибиторы АПФ 4 поколения, содержащие гидроксамовую группу: идраприл.

**Классификация по активности ИАПФ** выделяет:

1. Активные лекарственные формы – непосредственно обладают биологической активностью (каптоприл, альцеприл, альтиоприл, фентиаприл, либензаприл, лизиноприл, церонаприл)
2. Пролекарства – после всасывания в ЖКТ в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты (например, эналаприл – в эналаприлат, фозиноприл – в фозиноприлат и т.д.).

С учетом путей выведения препарата из организма, L.Оrie (1994) предложил **фарма-**

**кокинетическую классификацию** ИАПФ:

Класс I – липофильные лекарства (элиминация преимущественно почками)

Каптоприл  
Алацеприл  
Альтиоприл  
Фентиоприл

Класс II – липофильные пролекарства

Подкласс IIA – препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%):

Беназеприл  
Делаприл  
Зофеноприл  
Квинаприл  
Периндоприл  
Цилазаприл  
Эналаприл

Подкласс IIB – препараты с двумя основными путями элиминации:

Мозексиприл  
Рамиприл  
Спироприл  
Фозиноприл

Подкласс IIC – препараты с преимущественно печеночной элиминацией:

Темокаприл  
Трандолаприл

Класса III – гидрофильные препараты (элиминируются преимущественно почками):

Лизиноприл  
Либензаприл  
Церонаприл

Также **классифицируют ИАПФ по тропности к тканевому АПФ**, большая часть которого сосредоточена в клетках эндотелия. Наибольшей тропностью в тканевому ИАПФ обладает квинаприл, его способность к взаимодействию с АПФ эндотелиоцитов в 25 раз больше, чем у каптоприла, в 19 – фозиноприла, в 16 – эналаприла (связывание квинаприла с эндотелиальным АПФ миокарда в 24 раза больше эналаприла), в 5 раз больше эта способность, нежели у рамиприла, в 2 – периндоприла, в 1,4 – беназеприла [3].

**Фармакокинетика**

Ингибиторы АПФ чаще всего назначаются per os, иногда парентерально (эналаприл). Большинство из них хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Поступая в кровоток, молекулы активного вещества связываются с белками и оказывают там свое действие. Они обладают фармакологической активностью, а в печени подвергаются дальнейшим превращениям. Пролекарства же становятся активными только после метаболической трансформации (гидролиза) в органах и тканях.

С целью улучшения всасывания боль-

шинство современных ИАПФ выпускаются в виде пролекарств. ИАПФ в виде пролекарств отличаются от неэстерифицированных препаратов несколько более отсроченным началом действия и увеличением продолжительности эффекта.

Фармакокинетика активных ингибиторов АПФ неодинакова. Липофильные препараты (например, каптоприл) частично метаболизируются в печени с образованием метаболитов, некоторые из которых обладают биологической активностью, в то время как гидрофильные ингибиторы АПФ типа лизиноприла, либензаприла и церонаприла не метаболизируются в организме и выводятся почками в неизменном виде. Системная биодоступность липофильных ингибиторов АПФ, как правило, выше, чем у гидрофильных препаратов [4].

Известно, что биотрансформация неактивных ингибиторов АПФ в активные метаболиты происходит главным образом в печени. Кроме печени, определенную роль в метаболической трансформации пролекарственных форм ингибиторов АПФ играют гидролазы слизистой оболочки ЖКТ, крови и внесосудистых тканей. Почечная экскреция – главный путь элиминации всех известных активных ингибиторов АПФ и активных диацидных метаболитов большинства неактивных препаратов. Поэтому у больных с почечной недостаточностью обычно рекомендуется начинать терапию с назначения более низких доз ингибиторов, чем у больных с нормальной функцией почек.

Среди ингибиторов АПФ также выделяются препараты, активные диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом. К ним относятся мозексиприл, рамиприл, спироприл, трандолаприл и фозиноприл. Эти ингибиторы АПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией [5, 6].

Основные фармакокинетические свойства различных представителей группы ингибиторов АПФ представлены в табл. 1.

**Фармакодинамика**

Фармакологическое действие ингибиторов АПФ состоит в их способности подавлять активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и, таким образом, влиянии на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Тормозя активность ангиотензин I-превращающего фермента, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и, в конечном счете, ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в

том числе артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Тормозя активность кининазы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Кинины самостоятельно или через высвобождение простагландинов E2 и I2 оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое действие.

Кроме того, ингибиторы АПФ, уменьшая превращение ангиотензина I в ангиотензин II, приводят к повышению содержания ангиотензина I в крови и тканях. Накопление ангиотензина I способствует повышенному его превращению в ангиотензин-(1-7), обладающего вазодилатирующим и натрийуретическим действием.

Помимо указанных эффектов, ингибиторы АПФ также снижают образование других

вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких, как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. Также доказан эндотелиопротективный эффект ИАПФ, состоящий в восстановлении нарушенной функции эндотелия. ИАПФ повышают высвобождение оксида азота сосудистого эндотелия как важного фактора расслабления.

В целом действие ИАПФ связано с двумя ключевыми механизмами: уменьшением образования вазоконстриктивных веществ (ангиотензина II, а также норадреналина, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1), и увеличением образования или уменьшение распада вазодилатирующих веществ (брадикинина, ангиотензина-(1-7), оксид азота, простагландины E2 и I2).

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность (%)	Связывание с белками плазмы (%)	Период полужизни (ч)	Основной путь элиминации
Беназеприл	17-28	95-97	21-22	Почки
Каптоприл	75-90	30	2-6	Почки
Квинаприл	30-50	95-97	1-3	Почки
Лизиноприл	6-60	5-10	7-13	Почки
Моэксиприл	22	70-72	10	Почки + печень (50%)
Периндоприл	65-95	20	27-33 (120)	Почки
Рамиприл	55-65	56	23-48 (113)	Почки + печень (40%)
Спиреприл	28-69	89	40	Печень (85%)
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24 (>100)	Печень + почки (33%)
Фозиноприл	32	95	12-15	Почки + печень (50%)
Эналаприл	40	50	2-11 (35)	Почки

Примечание.

В скобках – значения периода полужизни для конечной фазы элиминации.

### Эффекты ИАПФ

#### I. Гемодинамические эффекты ИАПФ:

1. Снижение общего периферического сопротивления.
2. Уменьшение наполнение левого желудочка.
3. Сохранение минутного объема кровообращения.
4. Малое влияние на частоту сердечных сокращений.
5. Уменьшение эндотелиальной дисфункции.

#### II. Нейрогуморальные эффекты ИАПФ:

1. Снижение уровня ангиотензина II и альдостерона, и увеличение выработки ренина и концентрации ангиотензина.
2. Снижение уровня адреналина, норадреналина и вазопрессина в плазме в результате блокирования ангиотензина II, который стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников.
3. Увеличение уровней кининов, простагландина и оксида азота.

#### III. Антипролиферативные эффекты.

Один из основных эффектов класса ИАПФ – регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). По данным анализа более чем 100 исследований, ИАПФ уменьшают ГЛЖ в среднем на 45г (16,3 %). Отношение регрессии гипертрофии миокарда к снижению уровня АД максимально в сравнении с остальными группами гипотензивных препаратов – 2,3 г/мм рт.ст.

Механизм регрессии гипертрофии ЛЖ под влиянием ИАПФ:

- механическая причина (снижение АД – уменьшение постнагрузки);
- специфический эффект на ангиотензин II – изменение способности стимуляции роста;
- уменьшение провоцируемой ангиотензином II симпатической активности;
- уменьшение образования коллагена за счет ингибирования ангиотензина II, который действует как непосредственно на фибробласты, так и через стимуляцию секреции альдостерона;

- ингибция гидролиза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, приводящая к уменьшению пролиферации фибробластов, воспалительных клеток инфильтрации, активации трансформирующего фактора роста  $\beta$  и отложению коллагена.

#### **IV. Ренопротективные эффекты.**

Доказано, что ИАПФ расширяют преимущественно эфферентные артериолы почек и меньше влияют на афферентные. Таким образом, внутривенное давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазмоток с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией. Кроме того, ИАПФ уменьшают почечное сосудистое сопротивление

Дилатация артериол почек может быть связана с увеличением внутривенной концентрации кининов, распад которых снижается. Таким образом осуществляется ренопротективный эффект всех препаратов класса ИАПФ.

#### **V. Антифибринолитические эффекты.**

Ангиотензин II стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) и агрегацию тромбоцитов. Брадикинин стимулирует активатор тканевого плазминогена. ИАПФ обладают ингибирующим эффектом по отношению к данным веществам, следовательно, приводит к обратным эффектам.

#### **VI. Гиполипидемические эффекты.**

Ряд исследований и клиническая практика показывает замедление развития атеросклероза при назначении ИАПФ. Так как эта их активность связана с тканевым АПФ, на 90% находящимся в эндотелии, они улучшают функцию эндотелия, понижают чувствительность к окисленным механизмам и сосудистое воспаление. Блокируя ангиотензин II и увеличивая уровень брадикинина и оксида азота, улучшающих эндотелиальную функцию, ИАПФ препятствуют прогрессированию процесса атерогенеза.

#### **VII. Гипогликемические эффекты.**

ИАПФ положительно влияют на метаболизм углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации ангиотензина II и повышением уровня в крови кининов. Ангиотензин II является конкурентным антагонистом инсулина, кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний

пик секреции инсулина. Ангиотензин II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. ИАПФ способны улучшать состояние эндотелиальной функции.

#### **VIII. Антиаритмические эффекты.**

Различные нарушения ритма, чаще всего фибрилляция предсердий, имеют в основе структурно-электрофизиологические изменения, которые возникают в результате ремоделирования миокарда и являются пусковым механизмом для манифеста нарушений ритма. Поэтому, наряду с использованием антиаритмиков, необходимо применение препаратов, стимулирующих регресс ремоделирования миокардиальной ткани, восстановления нормальной электрической активности сердца (так называемым non-channel drugs), к которым относятся ИАПФ.

#### **Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

- I.** Артериальная гипертензия.
  - a. Неосложненная АГ (монотерапия, комбинированная терапия).
  - b. Осложненная АГ (моно- и комбинированная терапия):
    1. АГ + диабетическая нефропатия.
    2. АГ + ренопаренхиматозная нефропатия.
    3. АГ + гипертрофия левого желудочка.
    4. АГ + атеросклероз.
    5. АГ + протеинурия или микроальбуминурия.
    6. АГ + фибрилляция предсердий.
    7. АГ + метаболический синдром.
- II.** Сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция ЛЖ (комбинированная терапия).
- III.** Ишемическая болезнь сердца (комбинированная терапия).
  - a. Острый коронарный синдром.
  - b. ИБС при наличии сопутствующих состояний:
    1. ИБС + сахарный диабет.
    2. ИБС + АГ.
    3. ИБС + заболевания почек.
    4. ИБС + дислипидемии.

#### **Особенности применения**

Акцентом терапии ИАПФ при АГ является достижение целевого уровня и контроль АД.

Различные препараты по-разному оказывают свое действие, в зависимости от их химического состава и фармакокинетических свойств. Поэтому для каждого препарата существуют и доказали свою эффективность

определенные схемы приема. Среднетерапевтические дозы, а также кратность приема в сутки для основных препаратов группы ИАПФ указаны в табл. 2.

Таблица 2

## Суточные дозы и кратность приема ингибиторов АПФ при АГ

Препарат	Начальная доза (мг/сут)	Диапазон суточной дозы (мг/сут)	Кратность приема в сутки
Беназеприл	2,5	10-40	1-2
Каптоприл	12,5	25-100	2-3
Квинаприл	5	10-40	1-2
Лизиноприл	5	5-40	1
Моэксиприл	3,75	7,5-15	1-2
Периндоприл	1	1-8	1
Рамиприл	1,25	1,25-10	1-2
Спироприл	3	6-12	1
Трандолаприл	0,5	1-4	1
Фозиноприл	5	10-20	1-2
Эналаприл	2,5	5-40	1-2

При первичном назначении ИАПФ при АГ в условиях стационара необходимо проводить острый лекарственный тест с измерением АД и ЧСС каждый час в течение суток с целью не пропустить «эффект первой дозы», а также ориентировочно делать прогноз о наличии эффекта при длительном применении препарата. При первичном назначении ИАПФ в амбулаторных условиях также необходимо проводить острый лекарственный тест, но длительность наблюдения можно сократить до 3 часов.

ИАПФ относятся к «препаратам выбора» при лечении хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка. Клинические преимуще-

ства применения их: снижение смертности, необходимости повторных госпитализаций и предотвращение прогрессирования СН, что доказано большим количеством исследований.

Терапию ИАПФ необходимо начинать в как можно более ранние сроки после верификации диагноза и исключения противопоказаний. Сначала принимают низкие дозы препаратов, которые удваивают каждые 2 недели. Необходимо достичь целевой или высшей переносимой дозы [8, 9]. Дозы препаратов, которые детально изучались в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, приведены в табл. 3,4.

Таблица 3

## Дозирование и режим применения некоторых ИАПФ при сердечной недостаточности

Препараты	Доза, мг				Кратность и время приема
	ВРД	Стартовая разовая	Целевая суточная		
			Нет ХПН	Есть ХПН	
Каптоприл	150	6,25	50-100	37,5-75	3, за 1 час до еды
Эналаприл	40	2,5	10-20	10	2, любое
Лизиноприл	80	2,5-5	10-20	2,5-5	1, любое
Рамиприл	10	2,5	10	2,5-5	1, любое
Трандолаприл	4	1	4	1	1, любое

Примечание.

ВРД – высшая разовая доза, ХПН – хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин.).

Таблица 4

## Особенности применения отдельных ингибиторов АПФ

Препараты	Доза, мг			Кратность и время приема
	ВРД	СТД	При ХПН	
Беназеприл	80	2,5-20	2,5-10	2, любое
Периндоприл	8	4-8	2	1-2, любое
Квинаприл	40	10-40	2,5-5	1, любое
Цилазаприл	10	1,25	0,5	1-2, до еды
Спироприл	6	3-6	3-6	1, любое
Моэксиприл	30	7,5-15	7,5	1-2, до еды
Фозиноприл	40	10-40	10	1-2, любое

Примечание.

ВРД – высшая разовая доза, СТД – средняя терапевтическая доза, ХПН – хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин.).

Наиболее полная информация по лечению ХСН ингибиторами АПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II) у пациентов с разными стадиями декомпенсации [7, 10-12]. По объединённым данным крупных исследований, включивших более 7000 пациентов с ХСН, длительное лечение этими препаратами приводит к снижению риска смерти на 23 %, причём наиболее выражен в начале терапии: в первые 90 дней приема препарата (снижение риска 44%) [13].

Успех лечения больных с ХСН ингибиторами АПФ во многом зависит от назначения правильной схемы препарата: рационального дозирования, учёта характера лекарственных взаимодействий и противопоказаний.

Важным является соблюдение рекомендаций по началу терапии с минимальных доз и последующему титрованию до их целевых значений. Целевыми считаются дозы, на которых в крупных исследованиях доказана безопасность лечения и способность ингибиторов АПФ улучшать прогноз жизни пациентов. «Максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» ингибиторы АПФ, абсолютно не потерявшие своего значения – эналаприл и каптоприл [13-16].

В некоторых случаях ингибиторы могут не приводить к уменьшению клинических проявлений ХСН, но это не должно быть поводом для отмены терапии, потому что при длительном приёме они воздействуют на механизмы, напрямую не связанные с симптоматикой.

Применение ИАПФ у больных ИБС связано с их способностью вызывать ангиодилатацию, а также через влияние на эндотелиальную функцию подавлять пролиферативные процессы в эндотелии сосудов и миокарде. Применение ИАПФ имеет двухуровневый эффект – немедленный, обусловленный блокадой циркулирующих нейрогормонов, и отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных тканевых нейрогормонов. Для обеспечения непрерывности эффекта используются препараты длительного, желательного суточного действия.

Что касается острых коронарных синдромов, наилучшие результаты получены в исследованиях с отсроченным (не ранее 3 дней от начала) назначением ИАПФ у пациентов с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ (SAVE, TRACE и AIRE). Назначение ИАПФ в период острого ИМ с последующим приёмом в течение нескольких лет позволяет снизить общую смертность в среднем на 23-25%, риск развития повторного ИМ – на 16%

и госпитализацию в связи с ХСН – на 27% [17, 18].

Тактика назначения ингибиторов АПФ в первые сутки ИМ всем больным с отсутствием противопоказаний (воздействие на начальные этапы ремоделирования миокарда) привела к более скромному снижению риска смерти на 6,7% ( $p < 0,006$ ), выражающимся в спасении 5 жизней на 1000 пролеченных пациентов. В одном из таких исследований (CONSENSUS-2) внутривенное введение эналаприлата ассоциировалось с недостоверным повышением смертности (в среднем на 9%), предположительно, в связи с более частым развитием гипотонии, что явилось основанием для запрета применения внутривенных форм ингибиторов АПФ в первые 24 часа ИМ с элевацией сегмента ST, за исключением случаев неуправляемой артериальной гипертензии [18]. Успех лечения ингибиторами АПФ во многом зависит от соблюдения правил безопасности их назначения. У больных с ИМ начинать лечение этими препаратами рекомендуется при уровне систолического АД не менее 100 мм рт.ст., титрованием с последующим достижением полной дозы в пределах 24-48 часов. Но в реальной клинической практике темпы достижения целевых доз должны диктоваться, прежде всего, ответной реакцией АД.

#### **Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ**

##### **Абсолютные противопоказания:**

1. Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату (непереносимость).
2. Беременность и лактация.
3. Ангioneвротический отек в анамнезе на любой ингибитор АПФ.
4. Двусторонний гемодинамически значимый стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.

##### **Относительные противопоказания:**

1. Тяжелая ХПН (сывороточный креатинин выше 300 ммоль/л) или выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л)
2. ГКМП с обструкцией выходного тракта левого желудочка, гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов, субаортальный стеноз, констриктивный перикардит
3. Лейкопения (число нейтрофилов меньше 1000 в 1 мм<sup>3</sup>), тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л)

Применение ингибиторов АПФ в таких ситуациях возможно при тщательной оценке соотношения пользы и риска, когда имеются

к нему жизненные показания, а другая терапия не эффективна.

С осторожностью следует применять ингибиторы АПФ у больных с признаками поражения печени и почек (непредсказуемая степень эффекта препарата), гиперкалиемией (возможно ее усугубление, особенно на фоне почечной недостаточности), при потере натрия и обезвоживании организма (массивная рвота, понос, потоотделение) – возможна резкая гипотензия ввиду стимуляции активности РААС.

Исходная гипотония не является абсолютным противопоказанием и при необходимости назначаются ИАПФ под постоянным контролем АД, с обязательным выпол-

нением острого лекарственного теста и проведением лечения малыми дозами (6,25 мг каптоприла, 2,5 мг эналаприла и т. д.). Как правило, степень снижения АД при действии ингибитора АПФ тем больше, чем больше его исходный уровень [19, 20].

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Метаболизм ингибиторов АПФ происходит в основном без участия цитохрома P450, поэтому клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий у них относительно немного. Однако, следует учитывать возможность негативных сочетания ИАПФ с другими препаратами (табл. 5.).

Таблица 5

#### **Лекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ**

<b>Препараты</b>	<b>Механизм лекарственного взаимодействия</b>	<b>Результат лекарственного взаимодействия</b>
Диуретики: – тиазидные – петлевые – калийсберегающие	Дефицит натрия и жидкости Снижение образования альдостерона	Резкая гипотония, риск почечной недостаточности Гиперкалиемия
Антигипертензивные средства	Повышение активности ренина или симпатической активности	Усиление гипотензивного действия
НПВС (особенно индометацин)	Подавление синтеза ПГ в почках и задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия
Препараты калия, пищевые добавки, содержащие калий	Суммация действия (задержка калия)	Гиперкалиемия
Средства, угнетающие кроветворение	Фармакодинамическое взаимодействие	Риск нейтропении и агранулоцитоза
Эстрогены	Задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия
Симпатомиметики	Фармакодинамическое взаимодействие (антагонизм)	Снижение гипотензивного действия

Возможное побочное действие и симптомы передозировки.

Таблица 6

#### **Побочные эффекты и симптомы передозировки ингибиторов АПФ**

<b>Класс, подкласс</b>	<b>Возможные побочные действия</b>	<b>Симптомы передозировки</b>
I	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
IIA	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация, Налет на языке и глотке, Обострение панкреатита	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, Смерть
IIВ	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация, Гинекомастия, Отеки	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, Смерть
IIС	Кашель, Импотенция, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
III	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Артериальная гипертензия новый взгляд на ингибиторы АПФ [электронный ресурс] / Яблучанский Н.И. // Medicus Amicus – 2007. Режим доступа к журн.: [http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art\\_hyper\\_1](http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art_hyper_1)
2. Каптоприл – первый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: 40 лет / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, И. С. Дедова, М. А. Бугримова, Е. В. Тарькина // Учебные материалы Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова: М. – 2005. – 14 с.
3. Сильная и слабая стороны одной гипотезы, или почему нужно «держаться на уме» квинаприл [электронный ресурс] / Яблучанский Н.И. // Medicus Amicus – 2007. Режим доступа к журн.: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x726-3e-13gx1>
4. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. / H. Shionoiri // Clin Pharmacokinetic. – 1993 Jul. – Vol. 25(1). – P. 20–58.

5. Новое – это хорошо забытое старое, или блокада ренин-ангиотензиновой системы «народным» ингибитором АПФ [электронный ресурс] / М.Н. Долженко // Медицина неотложных состояний – 2007. – № 3(10). – Режим доступа к журн.: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-108/>
6. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ [электронный ресурс] / Корзун А.И., Кириллова М.В. // Экология человека – 2003. – № 2. – С. 16. – Режим доступа к журн.: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=6018>
7. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure / McKelvie R.S., Rouleau J.L., White M. [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – № 24. – P. 1727–1734.
8. Клиническая кардиология. Руководство для врачей. Пер. с англ. / [Александр Р.В., Шлант Р.К., Фастер В. и др.]; под ред. Сонненблика Э.Г. – [2-е издание] – М.: СПб: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2002. – 672 с., ил.
9. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН/ Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. – [второй пересмотр] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Том 8, № 2. – С. 1–35.
10. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // N Engl J Med. – 1987 – Vol. 316. – P. 1429–1435.
11. The SOLVD investigators- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // N Engl. J Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 685–691.
12. The SOLVD investigators - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // N Engl. J Med. –1991. – Vol. 325. – P. 293–302
13. Garg R., Yusuf S., for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin- converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. – 1995. – Vol. 273(18). – P. 1450–1456.
14. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. PEP-CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27(19). – 2338–2345.
15. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure / Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. [et al.] // N Engl J. Med. 1991; Vol. 325: 303–310.
16. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients / Flather M.D., Yusuf S., Kober L. [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.
17. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani C for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction // N Engl J Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 80–85.
18. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction / Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 671–719.
19. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – [2 изд.] – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.
20. Gomez H.J. Enalapril: a review of human pharmacology / H.J. Gomez, V.J. Cirillo, J.D. Irvin // Drugs. – 1985. – 30 Suppl 1. – P. 13–24.

© Мальцева М.С., Мартим'янова Л.О., Власенко О.О., Савченко В.М., 2009

## Огляди

УДК: 616.155.194-02:616-036.12

### АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, А.С. Смирнова*

*Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина*

Представленный анализ литературы посвящён проблеме развития анемии при различных хронических заболеваниях, которая занимает второе место среди всех анемий. Несмотря на простоту выявления анемического синдрома, при диагностике анемии хронического заболевания (АХЗ) нередко возникают сложности, поскольку она является не самостоятельной нозологической единицей, а проявлением другого заболевания. Рассмотрены патогенетические механизмы АХЗ: роль провоспалительных цитокинов, генетического и других факторов в развитии анемии хронического заболевания. Обсуждена также роль лекарственных препаратов, которые используют при данной патологии и улучшают качество жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** анемия хронического заболевания

### АНЕМІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

*М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, Г.С. Смирнова*

*Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна*

Поданий аналіз літератури присвячений проблемі розвитку анемії при різних хронічних захворюваннях, яка посідає друге місце серед усіх анемії. Незважаючи на простоту виявлення анемічного синдрому, при діагностиці анемії хронічного захворювання (АХЗ) нерідко виникають складності, оскільки вона є не самостійною нозологічною одиницею, а проявом іншого захворювання. Розібрані патогенетичні ланки АХЗ: роль прозапальних цитокинів, генетичного та інших факторів у розвитку анемії хронічного захворювання. Обміркована також роль лікарських речовин, які застосовуються для лікування цієї патології та покращують якість життя.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** анемія хронічного захворювання

### ANEMIA OF CHRONIC DISEASE

*M.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, G.S. Smyrnova*

*M.Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine*

The represented analysis of literature is dedicated to the problem of anemia development at different chronic diseases, which occupies the second place among all anaemias. In spite of simplicity of anaemic syndrome detection, at diagnostics of anaemia of chronic disease (ACD) quite often there are complications, as it is not an independent nosologic unit, but display of other disease. We give consideration to pathogenesis, role of proinflammatory cytokines, genetic and other factors, which induced anemia of chronic disease. We investigated the role of those medicines, which is used in the treatment of this pathology and improved quality of life.

**KEY WORDS:** anemia of chronic disease

Анемия хронического заболевания (АХЗ), развивающаяся при многих хронических изнуряющих заболеваниях, впервые была подробно описана в середине прошлого века [1]. По распространённости она занимает второе место среди всех анемий. Несмотря на простоту выявления анемического синдрома, при диагностике АХЗ нередко возникают сложности, поскольку она является не самостоятельной нозологической единицей, а проявлением другого заболевания. Так, при анализе историй болезни [2] пациентов с хроническим заболеванием почек (ХЗП), анемия

была выявлена у 23%, но только 30% из них с уровнем гематокрита ниже целевого получали лечение, направленное на коррекцию анемии. Необходимость своевременной диагностики и лечения АХЗ обусловлена тем, что она может приводить к гипоксии тканей, повреждению других органов и систем, формированию анемического сердца, ухудшению течения основного заболевания и прогноза пациента.

#### **Этиология**

АХЗ наиболее часто встречается при хронических заболеваниях почек (ХЗП) – в 47,7-

80% [3, 4.], хронической сердечной недостаточности (ХСН) – около 50% [5, 6], диффузных заболеваниях печени приблизительно в 50% [7]; аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите (РА) – в 36-65% [8, 9], системной красной волчанке (СКВ) – в 37,1-50% [10, 11]); эндокринных заболеваниях (гипотиреозе – в 30-60% [12], гиперпаратиреозе – около 53% [13], гипопитуитаризме – в 32-46% [14, 15], сахарном диабете – в 19-37,5% [16, 17]) и новообразованиях – в 39-69% случаев [18].

#### Патогенез

АХЗ чрезвычайно сложен и недостаточно изучен. Считается, что ведущую роль в развитии такой анемии играют изменение метаболизма железа, укорочение жизни эритроцитов, либо их неадекватная продукция костным мозгом (КМ). Это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )), уровень и активность которых существенно возрастает при многих хронических заболеваниях внутренних органов, а также клеток ретикулоэндотелиальной системы (гистиоциты, моноциты, макрофаги) [19].

В последние годы установлено [20], что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин – 25 аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени. Впервые связь между гепсидином и метаболизмом железа была описана [21]. Отмечено [22], что под действием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, происходит гиперпродукция гепсидина, который блокирует рецепторы ферропортина – трансмембранного белка, транспортирующего железо, адсорбированное энтероцитами. Таким образом нарушается экспорт железа из клеток, содержащих этот белок (макрофаги, энтероциты и др.) в кровь. Это предположение было подтверждено в эксперименте *in vitro* [23], в котором изучались регуляторные функции ферропортина и гепсидина. Авторы использовали  $^{59}\text{Fe}$ -меченные крысиные эритроциты, которые были фагоцитированы макрофагами. Результаты показали, что около 70%  $^{59}\text{Fe}$  высвобождается в кровь, что связано с регуляторной функцией ферропортина. При этом отмечено, что воздействие гепсидина на макрофаги привело к снижению уровня ферропортина и уменьшению количества  $^{59}\text{Fe}$  в крови. Аналогичный эффект был обнаружен при введении мышам синтетического гепсидина *in vivo* [24]. Подобные данные о прямом ингибирующем действии гепсидина на пролиферацию предшественников эритроци-

тов в КМ и их выживаемость были получены и в исследовании [25].

Изменение метаболизма железа может происходить также в результате увеличения фагоцитарной активности макрофагов. Есть данные, что это происходит под влиянием ИЛ-1, который, воздействуя на нейтрофилы, приводит к высвобождению из них лактоферрина; последний связывает свободное железо и быстро доставляет его макрофагам.

Определённую роль в развитии АХЗ играет укорочение времени жизни эритроцитов, которое, вероятно, связано с увеличением активности ретикулоэндотелиальной системы и усилением фагоцитоза. Результаты исследований [26] показали, что медиатор воспаления простагландин  $\text{E}_2$  активирует  $\text{Ca}^{2+}$  проницаемые катионные и  $\text{Ca}^{2+}$  чувствительные  $\text{K}^+$  каналы, в результате чего происходит гиперполяризация мембраны эритроцита. Это приводит к смещению фосфатидилсерина из внутренней в наружную клеточную оболочку, где он выступает в роли рецептора, привлекающего макрофаг. Затем следует распознавание эритроцитов макрофагами с последующим их фагоцитированием. В эксперименте на мышах было показано [27], что при введении ТНФ- $\alpha$  или эндотоксина также происходит укорочение жизни эритроцитов. Следует отметить, что такое укорочение жизни, согласно данным некоторых авторов, не сопровождается увеличением уровня непрямого билирубина в сыворотке крови.

К развитию АХЗ также может приводить прямое токсическое действие цитокинов на эритропоэтин. В частности, таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин – 1 $\alpha$ , уровень которого в сыворотке крови больных РА, имевших АХЗ, был значительно выше, чем у больных без анемии [28]. В другом исследовании [29] у пациентов, страдающих РА и АХЗ повышение уровня ТНФ- $\alpha$  в крови сопровождалось снижением концентрации сывороточного эритропоэтина. Это позволило авторам предположить, что ТНФ- $\alpha$  ингибирует продукцию этого колониестимулирующего фактора.

Papadaki H.A. et al. [30] у пациентов с РА и АХЗ обнаружили увеличение в КМ количества апоптозных и снижение числа нормальных CD34+/CD71+ и CD36+/гликопротеин A+ клеток. Одновременно наблюдалось и уменьшение колониеобразующих эритроидных единиц (КОЕэ). При этом выявлена положительная корреляция между уровнем ТНФ- $\alpha$  и числом апоптозных клеток и отрицательная – с количеством КОЕэ и уровнем гемоглобина. На этом основании авторы сделали вывод, что ТНФ- $\alpha$  вызывает апоптоз

эритроидных предшественников в КМ, что и приводит к развитию АХЗ. Показано, что воспалительные цитокины оказывают также ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток [31].

Имеются сообщения [32] об ингибирующем действии интерферона- $\gamma$  на КОЕэ, что подтверждается наличием обратной корреляционной связи между его уровнем и числом ретикулоцитов у больных АХЗ.

#### **Клиника и диагностика**

Пациент с АХЗ помимо проявлений анемического синдрома обычно имеет симптомы основного заболевания, причём последние нередко превалируют в клинической картине. Иногда снижение уровня гемоглобина может быть первым признаком, на который обращает внимание как врач, так и больной. Проявления самой анемии разнообразны и включают слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, сонливость, головокружение, головные боли, шум в ушах, мелькание "мушек" перед глазами, сердцебиение и одышку при физической нагрузке или в покое.

Считается [33], что АХЗ носит, как правило, нормоцитарный и умеренный гипохромный характер, содержание железа в сыворотке при этой анемии может быть незначительно уменьшено. Интересно, что общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) у этих больных обычно находится в пределах нормы или умеренно снижена, а концентрация ферритина соответствует норме или несколько повышена. Для АХЗ также характерны снижение уровня растворимых трансферриновых рецепторов [34] и сывороточного трансферрина [35], а также увеличение числа свободного протопорфирина в эритроцитах. В КМ число сидеробластов, как правило, снижено до 5-20% от общего количества нормобластов, а количество содержащих гемосидерин макрофагов повышено.

Естественно, дифференциальная диагностика АХЗ и железodefицитной анемии (ЖДА) имеет важное практическое значение, поскольку определяет адекватную терапевтическую тактику. Вместе с тем, сходные клинические и лабораторные признаки осложняют их распознавание. Некоторые авторы полагают [36], что главным дифференциальным признаком АХЗ и ЖДА является определение уровня ферритина в сыворотке крови. Так, по данным [37] у больных РА,

имевших нормоцитарную анемию, концентрация ферритина находилась в пределах нормы, а у пациентов, имевших микроцитарную – она была снижена (<110 мкг/л). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что в отличие от АХЗ, дефицит железа у больных РА проявляется микроцитарной анемией, сопровождающейся существенным снижением уровня ферритина в сыворотке крови.

Тем не менее [33] считают, что снижение концентрации сывороточного ферритина не является достоверным признаком ЖДА, так как его количество может быть повышено в острой фазе РА. Согласно их мнению, у таких пациентов для диагностики ЖДА необходимо определять уровень протопорфирина, который образуется в митохондриях и, соединяясь с железом, превращается в гем. Повышение его концентрации указывает на то, что клеткам-предшественникам эритроцитов не хватает железа для синтеза гема. Таким образом, при ЖДА уровень протопорфирина увеличивается, а на фоне терапии железом возвращается к норме.

Имеются сообщения [38], что дифференцировать ЖДА и АХЗ можно также с помощью определения концентрации растворимого рецептора трансферрина (РТ). Так, при изучении 130 пациентов, страдающих РА [39], у всех больных, имевших ЖДА уровень РТ в сыворотке был значительно выше, чем у пациентов без анемии – 4.2-19.2 microg/dL и 1.3-3.0 microg/dL соответственно. У 70 (54%) больных, имевших АХЗ, его концентрация была нормальной или ниже нормы (0.9-3.0 microg/dL), у 60 (46%) – выше (3.2-11.0 microg/dL).

#### **Лечение**

Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют терапию, направленную на коррекцию анемии.

При лечении АХЗ с успехом используют человеческий рекомбинантный эритропоэтин (ЧРЭ). Так, при исследовании 30 пациентов с АХЗ [40], получающих подкожно ЧРЭ в дозе 150 ЕД/кг дважды в неделю, у 28 (93%) зарегистрировано повышение гемоглобина со 103 г/л до 133 г/л. Согласно мнению некоторых авторов, клинический эффект терапии эритропоэтином заключается не только в коррекции анемии и снижении потребности в переливаниях крови, но и в возможном положительном влиянии на течение основного заболевания за счёт взаимодействия с сигнальным каскадом цитоки-

нов. Так, в наблюдении [41] лечение больных РА ЧРЭ приводило не только к повышению уровня гемоглобина, но и к снижению активности основного заболевания.

Согласно некоторым рекомендациям [42], при наличии дефицита железа больным дополнительно назначают препараты железа, преимущественно парентерально. Препятствием к применению пероральных форм железа при АХЗ является ограниченная возможность их абсорбции в кишечнике как вследствие воспалительных заболеваний, так и действия гепсидина. По данным [43] назначение препаратов железа больным РА позволило увеличить уровень гемоглобина со 103 г/л до 125 г/л. Аналогичные результаты получены в другом исследовании [44]: у 47 пациентов с анемией после 8 внутривенных инфузий препаратов железа уровень гемоглобина возрос с  $78 \pm 17.2$  г/л до  $134 \pm 10.7$  г/л, гематокрита – с  $0.27 \pm 0.05$  до  $0.42 \pm 0.03$ .

Однако мнения о целесообразности терапии железом таких больных неоднозначны. Одним из аргументов против такого лечения АХЗ служит тот факт, что размножающиеся микроорганизмы и опухолевые клетки могут использовать железо для своего роста [45]. Кроме того терапия железом не рекомендуется пациентам с АХЗ без дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина ( $> 200$  мкг/л) из-за риска развития побочных эффектов [46].

Имеются сообщения [47], что препараты железа и эритропоэтин не эффективны в лечении АХЗ на фоне РА. В связи с этим предложена альтернатива в виде гемотрансфузий пуповинной крови, богатой фетальным и взрослым гемоглобином, тромбоцитами и эритроцитами, а также цитокинами и факторами роста. Использование этого метода позволило получить не только хорошие результаты лечения АХЗ у 28 пациентов, страдающих РА, но и увеличить у них концентрацию периферических гемопоэтических стволовых клеток (с 2.03% до 23%).

И, наконец, недавно появились сообщения о хорошем эффекте аллогенной трансплантации костного мозга при лечении тяжёлой АХЗ в частности у больных РА [48].

## **ОСОБЕННОСТИ АХЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

### **Хронические заболевания почек**

Как было уже сказано, анемия при ХЗП наблюдается у 47,7-80% пациентов [3, 4]. При этом степень тяжести анемии коррелирует со стадией ХЗП: она встречается примерно у 25% больных на ранних стадиях и у 75% и более – на поздних. При диабетиче-

ской нефропатии анемия может регистрироваться уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 90 мл/мин у мужчин и до 70 мл/мин у женщин. Основным патогенетическим механизмом развития анемии при ХЗП является утрата почками способности секретировать достаточное для стимуляции кроветворения количество эритропоэтина. При развитии почечной недостаточности нарушается наблюдающееся в норме увеличение образования эритропоэтина при снижении концентрации гемоглобина. В результате синтез эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии.

Доказано [49], что ранняя, на додиализных стадиях ХЗП, коррекция анемии препаратами железа и эритропоэтином не только улучшает качество жизни больных, но и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений даже при последующем лечении программным гемодиализом. Некоторые авторы продемонстрировали благоприятное влияние раннего применения эритропоэтина и на функцию почек. Так, Gouva С. и соавт. [50] выявили достоверное замедление прогрессирования нефропатии у больных, получивших терапию эритропоэтином. Вероятно, ещё более эффективным будет применение препарата CERA – пролонгированного активатора рецепторов эритропоэтина [51].

Вместе с тем, результаты исследования CHOIR показали [52], что при целевом уровне гемоглобина 135 г/л у больных ХЗП, принимавших эритропоэтин, чаще наблюдаются неблагоприятные исходы (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью), чем при его концентрации 113 г/л, что, возможно, связано с увеличением вязкости крови и тромбообразованием. В этой связи большинство исследователей считают [53], что целевой уровень гемоглобина при лечении ренальной анемии не должен превышать 110 г/л.

Для лечения анемии у больных ХЗП с успехом применяются и парентеральные препараты железа. Так, в исследовании [54] было установлено, что эти формы железа оказались значительно эффективнее пероральных в повышении уровня гемоглобина и гематокрита. Исследование DRIVE [55] также продемонстрировало эффективность внутривенной инфузии железа пациентам, находящимся на гемодиализе, с уровнем ферритина 500-1,200 нг/мл. Причём, согласно некоторым данным [56], парентеральное введение железа может не только уменьшить гипореактивность предшественников эритроцитов в КМ, но и снизить летальность пациентов.

В настоящее время существует большое

количество клинических данных, свидетельствующих о том, что коррекция анемии у пациентов с заболеванием почек положительно влияет на их выживаемость. Так, в исследовании [57] 36-месячная выживаемость у больных ХЗП с анемией составила 53,5% по сравнению с 69,2% без АХЗ ( $p=0.007$ ). В подгруппе больных без ХЗП, 36-месячная выживаемость при наличии анемии была также выше (54,2% и 71,3% соответственно,  $p=0.022$ ).

#### **Системные заболевания соединительной ткани**

Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани может быть не только следствием действия провоспалительных цитокинов, но и кровопотеря из язв и эрозий желудочно-кишечного тракта, развивающихся при длительном приеме противовоспалительных средств, дефицита витамина В<sub>12</sub>, обусловленного снижением кислото- и ферментообразующей функции желудка вследствие атрофического гастрита.

В развитии анемии у пациентов, страдающих РА, может играть роль и генетический фактор. Glossop J.R. et al. [58] изучили связь между возникновением анемии у больных РА и полиморфизмом генов рецепторов TNF- $\alpha$  I (TNFRSF1A) и II (TNFRSF1B). Результаты показали, что увеличение случаев анемии наблюдалось при наличии в гене G аллели, с максимальной частотой у GG гомозигот. При этом больные ЖДА имели TNFRSF1A GG генотип TNFRSF1A, а с АХЗ – G TNFRSF1A и T TNFRSF1B.

Некоторые исследователи полагают [59], что при РА возникает укорочение жизни эритроцитов. Так, у пациентов, страдающих остеоартрозом она составила 127 $\pm$ 25 дней, тогда как у больных РА всего 87 $\pm$ 33 дня.

Развитие анемии может быть обусловлено также воздействием медикаментов, используемых для лечения РА. В частности, применение сульфасалазина может привести к возникновению апластической анемии. Nurmohamed M.T. et al. [60] зарегистрировали тяжёлую панцитопению у пациентки, принимающей этот препарат в течение 4-х месяцев: при этом уровень гемоглобина едва превышал 54 г/л.

Как уже упоминалось [10, 11], АХЗ достаточно часто встречается у больных СКВ. Как и при других ревматологических заболеваниях, такая анемия может развиваться вследствие воздействия на КМ провоспалительных цитокинов. Однако наиболее специфичной для СКВ является анемия, вызванная аутоиммунным гемолизом эритроцитов, который связан с образованием антител к эритроцитам и их предшественникам

[61]. Реже при СКВ развиваются истинная апластическая и пернициозная анемии [62, 76].

При лечении АХЗ, обусловленной РА и СКВ, используют ЧРЭ и при необходимости парентеральные формы железа [63]. В лечении аутоиммунной гемолитической анемии незаменимым остаётся применение кортикостероидов и иммунодепрессантов. Описаны единичные случаи [64] спленэктомии как единственного эффективного способа лечения АХЗ при СКВ.

#### **Злокачественные новообразования**

Анемия при злокачественных новообразованиях имеет многофакторный характер. В ее патогенезе играют роль хроническая кровопотеря, дефицит витамина В<sub>12</sub>, гемолиз, воздействие провоспалительных цитокинов, химио- и лучевая терапия, вытеснение нормальных ростков костномозгового кроветворения опухолевыми клетками. Частота встречаемости АХЗ колеблется от 30% до 60% в зависимости от типа опухоли и характера лечения [18]. Основными патогенетическими факторами, вызывающими снижение уровня гемоглобина при химиотерапии, являются миелосупрессия и блокирование выработки эритропоэтина, вследствие нефротоксичности многих препаратов [65]. Особенностью АХЗ при злокачественных новообразованиях является снижение содержания сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и насыщения трансферрином [66].

Для лечения АХЗ у таких больных также с успехом применяют ЧРЭ. Так [67], у 399 пациентов с анемией на фоне солидных опухолей после введения ЧРЭ значительно увеличилась концентрация гемоглобина, а потребность в заместительных гемотрансфузиях была снижена. Однако у 30-50% таких больных может наблюдаться толерантность к препарату и отсутствие эффекта [68]. В этих случаях может быть полезным парентеральное введение железа, которое обуславливает усиление ответа на эритропоэтин у онкологических больных, получающих химиотерапию.

#### **Хроническая сердечная недостаточность**

Анемия является частым спутником ХСН и выявляется почти у 50% пациентов [69]. Причинами анемии у больных ХСН могут быть следующие факторы: недостаточность эритропоэза (истинная анемия) и гемодилюция (ложная анемия). Истинная анемия при ХСН может быть следствием почечной недостаточности, ятрогенного воздействия, алиментарного фактора, а также действия провоспалительных цитокинов. У многих

больных с ХСН из-за серьезных гемодинамических сдвигов, приводящих к снижению секреторной и абсорбционной активности желудочно-кишечного тракта, значительно нарушается всасывание железа в кишечнике. Этому же способствует и развивающаяся почечная дисфункция. Имеются данные [70], что снижение перфузионного давления в почечной артерии из-за уменьшения сердечного выброса и угнетение внутривисцеральной гемодинамики могут приводить к нарушению синтеза эритропоэтина и угнетению эритропоэза. Возникающий при этом дефицит эритропоэтина часто усугубляется вследствие появления и нарастания протеинурии. Что же касается ложной анемии, то активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возникающая при ХСН, приводит к гиперпродукции альдостерона, увеличению реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, объема циркулирующей плазмы, снижению гематокрита и появлению клинических и лабораторных признаков гемодилуции. Многочисленные исследования показали, что анемия при ХСН значительно ухудшает прогноз и увеличивает летальность.

В лечении анемии у больных ХСН с успехом используют ЧРЭ. Применение эритропоэтина приводит не только к устранению анемии, но и к достоверному уменьшению темпов развития гипертрофии левого желудочка и снижению сердечно-сосудистой летальности. В настоящее время получены данные, что эритропоэтин также обладает и прямым кардиопротекторным эффектом [71].

#### **Болезни печени**

Анемия при диффузных заболеваниях печени (цирроз, хронический гепатит) носит, как правило, нормоцитарный характер и может быть обусловлена множеством причин. В её возникновении играют роль супрессия костномозгового кроветворения вследствие прямого влияния токсинов (алкоголя), кровотечения из варикозно расширенных вен, повышенная деструкция эритроцитов и уменьшение их жизни, возникающая при гиперспленизме и нарушении их метаболизма (снижение активности пентозофосфатного шунта в связи с дефицитом НАДФ). Развитие гемолитической анемии при хронических вирусных гепатитах может быть обусловлено не только деструкцией эритроцитов в селезёнке, но также и прямым повреждающим действием вируса на их мембрану и иммунологическими нарушениями. Интерфероны, применяемые для лечения вирусных гепатитов, также могут вызывать гемолитическую анемию. Так [72], у 16,3% пациентов,

принимающих пегилированный интерферон альфа-2а и рибавирин по поводу хронического вирусного гепатита С, возникла анемия различной степени тяжести.

ЧРЭ используют и в лечении АХЗ при диффузных заболеваниях печени. У таких больных препарат способен не только увеличить уровень гемоглобина, но и сохранить эффективную дозу рибавирина в крови, которая уменьшается при наличии анемии.

#### **Эндокринные болезни**

Анемия при эндокринных заболеваниях встречается довольно часто. При этом возможно развитие всех морфологических её вариантов: нормо-, гипо-, макроцитарной. Так, при первичном гиперпаратиреозидизме АХЗ наблюдается у каждого второго пациента и носит, как правило, нормохромный нормоцитарный характер. Паратиреоидный гормон, уровень которого при этом заболевании существенно возрастает, оказывает прямое ингибирующее действие на синтез эндогенного эритропоэтина, предшественников эритроцитов в КМ и продолжительность их жизни. В этой ситуации наиболее эффективным лечением является частичная тиреоидэктомия. Доказано, что тиреоидэктомия приводит к уменьшению уровня паратиреоидного гормона в крови и потребности в экзогенном эритропоэтине, увеличению его продукции и, соответственно, улучшению показателей красной крови. Хорошие результаты были получены после применения активного метаболита витамина D3 кальцитриола у пациентов с вторичным гиперпаратиреозидизмом и АХЗ.

Гипотиреоз сопровождается анемией у 30-60% пациентов [12]. Интересно, что АХЗ более характерна для мужчин, хотя гипотиреоз наиболее часто встречается у женщин. У больных, как правило, развивается гипохромная анемия, которая обусловлена снижением всасывания железа в тонком кишечнике и отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз. На фоне приёма адекватной дозы тироксина, анемия, как правило, устраняется.

Анемия при гипопитуитаризме встречается в 32-46% случаев [14, 15]. Причиной её развития могут быть новообразования или пубертатное недоразвитие гипофиза, сопровождающиеся дефицитом гормонов щитовидной железы, надпочечников и андрогенов. Так выявлено [73], что у пациентов с низкой концентрацией тестостерона средний уровень гематокрита был достоверно ниже (39,9%;  $p < 0.001$ ) чем у пациентов с нормальным содержанием (45,6%). Для лечения таких больных используют рекомбинантный человеческий гормон роста. Показано [74],

что после 12-месячного его применения концентрация гемоглобина возросла со 110 г/л до 136 г/л, а уровень эритропоэтина с 12,2 до 25,1 мМЕ/мл.

Сахарный диабет – одна из самых частых причин АХЗ [16, 17]. Этиология анемии при сахарном диабете многофакторна: снижение синтеза эритропоэтина как следствие диабетической нефропатии, низкая усвояемость железа и витаминов, приём лекарственных препаратов. При этом степень тяжести анемии тем больше, чем выше стадия диабетической нефропатии. Kazmi W.H. и другие исследователи [75, 76] подтвердили тот факт, что вероятность раннего развития анемии достоверно выше у пациентов с диабетической нефропатией по сравнению с другой этиологией поражения почек. Анемия

может приводить к ложному снижению уровня гликозилированного гемоглобина, что усложняет гликемический контроль. Кроме того, АХЗ при сахарной диабете способствует развитию развития микро- и макроваскулярных осложнений. Помимо адекватной коррекции углеводного обмена, для лечения анемии при сахарном диабете также с хорошим результатом используют ЧРЭ.

Таким образом, представленные в обзоре литературы данные показывают, что у многих больных, страдающих хроническими заболеваниями, нередко развивается анемия. Генез такой анемии многосторонен, весьма сложен и недостаточно изучен. Вместе с тем, своевременное выявление и оптимальная коррекция АХЗ существенно улучшают качество жизни и прогноз таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders / G.E. Cartwright // *Semin Hematol.* – 1966. – № 3. – P. 351-375.
2. Nissenson A.R. Anemia: not just an innocent bystander? / A.R. Nissenson, L.T. Goodnough, R.W. Dubois // *Arch Intern Med.* 2003. – № 163. – P. 1400-1404.
3. Melnikova I. Anaemia therapies / I. Melnikova // *Nat Rev Drug Discov.* – 2006. – № 5. – P. 627-628.
4. McClellan W. The prevalence of anaemia in patients with chronic kidney disease / W. McClellan, S.L. Aronoff, W.K. Bolton // *Curr Med Res Opin.* – 2004. – № 20. – P. 1501-1510.
5. Felker G.M. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure / G.M. Felker, W.A. Gattis, J.D. Leimberger // *Amer. J. Cardiology.* – 2003. – № 5. – P. 625-628.
6. Meyer T.E. Anemia in heart failure / T.E. Meyer // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2003. – № 3. – P. 213-214.
7. Peeters H.R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H.R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – № 55. – P. 162-168.
8. Wolfe F. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, K. Michaud // *J Rheumatol.* – 2006. – № 33. – P. 1467-1468.
9. Özatli D. Erythrocytes: Anemias in Chronic Liver Diseases / D. Özatli, A.S. Köksal, I.C. Haznedaroglu // *Hematology.* – 2000. – № 5. – P. 69-76.
10. Voulgarelis M. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin / M. Voulgarelis, S.I.G. Kokori, J.P.A Ioannidis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – № 59. – P. 217-222.
11. Giannouli S. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment / S. Giannouli, M. Voulgarelis, P.D. Ziakas, A.G. Tzioufas // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – № 65. – P. 144-148.
12. Новик А.А. Анемии (от А до Я) руководство для врачей / А.А.Новик, А.Н. Богданов А.Н. – Санкт-Петербург: Нева, 2004.
13. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism / A. Sikole // *Internist (Berl).* – 2000. – № 54. – P. 236-238.
14. Ellegala D.B. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men / D.B. Ellegala, T.D. Alden, D.E. Couture // *J Neurosurg.* – 2003. – № 56. – P. 974-977.
15. Nishioka H. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine / H. Nishioka, J. Haraoka // *J Endocrinol Invest.* – 2005. – № 28. – P. 528-533.
16. Thomas M.C. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia / M.C. Thomas, C. Tsalamandris, R. Macisaac // *Diabet Med.* – 2006. – № 23. – P. 502-509.
17. Salah N. Prevalence and type of anaemia in young Egyptian patients with type 1 diabetes mellitus / N. Salah, F.A. El Hamid, S. Abdelghaffar // *East Mediterr Health J.* – 2005. – № 5. – P. 959-967.
18. Melis M. Correlations between neoadjuvant treatment, anemia, and perioperative complications in patients undergoing esophagectomy for cancer / M. Melis, J.M. McLoughlin, E.M. Dean // *J Surg Res.* – 2009. – № 153. – P. 114-120.
19. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease / G. Weiss // *Blood Rev.* – 2002. – № 16. – P. 87-96.
20. Li H. Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS / H. Li, M.J. Rose, L. Tran, J. Zhang, L.P. Miranda, C.A. James, B.J. Sasu // *J Pharmacol Toxicol Methods.* – 2009. – № 179. – P. 171-180.
21. Pigeon C. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276. – P. 7811-7819.
22. Nemeth E. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V.J. Gabajan // *V.J. Clin. Inv.* – 2004. – № 113. – P. 1271-1276.
23. Knutson M.D. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin / M.D. Knutson, M. Oukka, L.M. Koss, F. Aydemir, M.

- Wessling-Resnick // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2005. – № 102. – P. 1324-1328.
24. Chaston T. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells / T. Chaston, B. Chung, M. Mascarenhas, J. Marks // Gut. – 2008. – № 57. – P. 374-382.
  25. Dallalio G. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations / G. Dallalio, E. Law, R.T. Means // Blood. – 2006. – № 107. – P. 2702-2704.
  26. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / F. Lang, K.S. Lang, P.A. Lang // Antioxid Redox Signal. – 2006. – № 8. – P. 1183-1192.
  27. Moldawer L.L. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo / L.L. Moldawer, M.A. Marano, H. Wei // FASEB J. – 1989. – № 3. – P. 1637-1643.
  28. Kullich W. Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis / W. Kullich, F. Niksic, K. Burmucic // Z Rheumatol. – 2002. – № 61. – P. 568-576.
  29. Zhu Y. The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis / Y. Zhu, D. Ye, Z. Huang // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2000. – № 21. – P. 587-590.
  30. Papadaki H.A. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy / H.A. Papadaki, H.D. Kritikos, V. Valatas // Blood. – 2002. – № 100. – P. 474-482.
  31. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease / R.T. Means // Curr. Hematol. Rep. – 2003. – № 2. – P. 116-121.
  32. Wang C.Q. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development / C.Q. Wang, K.B. Udupa, D.A. Lipschitz // J Cell Physiol. – 1995. – № 162. – P. 134-138.
  33. Saravana S. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis-use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels / S. Saravana, A. Rai // J Rheumatol. – 2007. – № 34. – P. 446.
  34. Margetic S. Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis / S. Margetic, E. Topic, D.F. Ruzic // Clin Chem Lab Med. – 2005. – № 43. – P. 326-331.
  35. Fitzsimons E.J. The anaemia of chronic disease : Remains hard to distinguish from iron deficiency anaemia in some cases / E.J. Fitzsimons, J.H. Brock // BMJ. – 2001. – № 322. – P. 811-812.
  36. Koulaouzidis A. A ferritin level <50 microg/L is frequently consistent with iron deficiency / A. Koulaouzidis, R. Cottier, S. Bhat, E. Said, B.D. Linaker, A.A. Saeed // Eur J Intern Med. – 2009. – № 20. – P. 168-170.
  37. Davidson A. Red cell ferritin content: a re-evaluation of indices for iron deficiency in the anaemia of rheumatoid arthritis / A. Davidson, M.B. Van der Weyden, H. Fong // Br Med J. – 1984. – № 289. – P. 648-650.
  38. Pavai S. Soluble transferrin receptor, ferritin and soluble transferrin receptor--Ferritin index in assessment of anaemia in rhaumatoid arthritis / S. Pavai, S. Jayarane, S. Sargunan // Med J Malaysia. – 2007. – № 62. – P. 303-307.
  39. Das Gupta A. High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency / A. Das Gupta, A. Abbi // Am J Hematol. – 2003. – № 72. – P. 158-161.
  40. Arndt U. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin / U. Arndt, J.P. Kaltwasser, R. Gottschalk // Ann Hematol. – 2005. – № 84. – P. 159-166.
  41. Kaltwasser J.P. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis / J.P. Kaltwasser, U. Kessler, R. Gottschalk, G. Stucki, B. Moller // J. Rheumatol. – 2001. – № 28. – P. 2430-2436.
  42. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000 // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – № 37. – P. 182-238.
  43. Ruiz-Argüelles G.J. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia / G.J. Ruiz-Argüelles, A. Díaz-Hernández, C. Manzano // Hematology. – 2007. – № 12. – P. 255-256.
  44. Reynoso-Gómez E. Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients / E. Reynoso-Gómez, V. Salinas-Rojas, A. Lazo-Langner // Rev Invest Clin. – 2002. – № 54. – P. 12-20.
  45. Weinberg E.D. Iron loading and disease surveillance / E.D. Weinberg // Emerg Infect Dis. -1999. – № 5. – P. 346-352.
  46. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // New. Eng. J. Med. -2005. – № 10. – P. 1011-1023.
  47. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of advanced rheumatoid arthritis and emaciation and its potential role as immunoadjuvant therapy / N. Bhattacharya // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2006. – № 33. – P. 28-33.
  48. Lowenthal R.M., Gill D.S. Twenty-year remission of rheumatoid arthritis in 2 patients after allogeneic bone marrow transplant / R.M. Lowenthal, D.S. Gill // J Rheumatol. – 2006. – № 33. – P. 812-813.
  49. Silverberg D.S. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions / D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina // Clin Exp Nephrol. – 2009. – № 13. – P. 101-106.
  50. Gouva C. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal funtion: a randomized controlled trial / C. Gouva, P. Nikolopoulos, J. Ionnidis, K. Siamopoulos // Kidney Int. – 2004. – № 66. – P. 753-760.
  51. Thomas M.C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? / M.C. Thomas // Nat Clin Pract Nephrol. – 2007. – № 3. – P. 20-30.
  52. Singh A.K. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A.K. Singh, L. Szczech, K.L. Tang // N Engl J Med. – 2006. – № 355. – P. 2085-2098.
  53. Strippoli G.F. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease / G.F.

- Strippoli, S.D. Navaneethan, J.C. Craig // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – 18. – № 4.
54. Li H. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia / H. Li, S.X. Wang // *Perit Dial Int.* – 2008. – № 28. – P. 149-154.
55. Coyne D.W. A comprehensive vision for intravenous iron therapy / D.W. Coyne // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – № 5. – P. 14-20.
56. Kalantar-Zadeh K. Intravenous iron versus erythropoiesis-stimulating agents: friends or foes in treating chronic kidney disease anemia? / K. Kalantar-Zadeh, M. Streja, J.E. Miller, A. Nissenson // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2009. – № 16. – P. 143-151.
57. Ferreira S.M. Anemia and renal failure as predictors of risk in a mainly non-ischemic heart failure population / S.M. Ferreira, G.V. Guimarães, F.D. Cruz // *Int J Cardiol.* – 2008.
58. Glossop J.R. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes / J.R. Glossop, P.T. Dawes, A.B. Hassell // *J Rheumatol.* – 2005. – № 32. – P. 1673-1678.
59. Mitlyng B.L. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases / B.L. Mitlyng, J.A. Singh, J.K. Furne // *Am J Hematol.* – 2006. – № 81. P. 432-438.
60. Nurmohamed M.T. Cyclosporin for sulphasalazine-induced aplastic anaemia in a patient with early rheumatoid arthritis / M.T. Nurmohamed, M. Soesan, M.H. van Oers // *Rheumatology (Oxford).* – 2000. – № 39. – P. 1431-1433.
61. Петров В.А. Анемия и системная красная волчанка: история одного непростого диагноза / В.А. Петров, В.А. Белоглазов, С.Н. Захарова // *Український ревматологічний журнал.* – 2008. – № 3. – С. 65-70.
62. Tagoe C. Aplastic anemia in systemic lupus erythematosus: a distinct presentation of acquired aplastic anemia? / C. Tagoe, A. Shah, H. Yee, H.M. Belmont // *J Clin Rheumatol.* – 2001. – № 7. – P. 377-383.
63. Dyjas R. Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis / R. Dyjas, M. Bułanowski, R. Ficek // *Pol Arch Med Wewn.* – 2005. – № 114. – P. 731-737.
64. Gomard-Mennesson E. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases / E. Gomard-Mennesson, M. Ruivard, M. Koenig // *Lupus.* – 2006. – № 15. – P. 223-231.
65. Pivot X. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia / X. Pivot, E. Guardiola, M. Etienne, A. Thyss, C. Foa, J. Otto, M. Schneider, N. Magné, R.J. Bensadoun, N. Renée, G. Milano // *Eur J Cancer.* – 2000. – № 36. – P. 852-857.
66. Гусева С.А. Анемии. / С. Гусева, Я. Гончаров. – К.: Логос, 2004. – 408 с.
67. Christodoulou C. Effects of epoetin-alpha on quality of life of cancer patients with solid tumors receiving chemotherapy / C. Christodoulou, U. Dafni, G. Aravantinos, A. Koutras, E. Samantas, M. Karina, J. Janinis, P. Papakostas, D. Skarlos, H.P. Kalofonos, G. Fountzilias // *Anticancer Res.* – 2009. – № 29. – P. 693-702.
68. Pedrazzoli P. Iron supplementation and erythropoiesis-stimulatory agents in the treatment of cancer anemia / P. Pedrazzoli, G. Rosti, S. Secondino, S. Siena // *Cancer.* – 2009. – № 115. – P. 1169-1173.
69. Anand I.S. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology / I.S. Anand // *Heart.* – 2008. – № 13. – P. 379-386.
70. Westenbrink B.D. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options / B.D. Westenbrink, R.A. de Boer, A.A. Voors // *Curr Opin Cardiol.* – 2008. – № 23. – P. 141-147.
71. Erbayraktar S. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine / S. Erbayraktar, O. Yilmaz, N. Gökmen, M. Brines // *Curr. Hematol. Rep.* – 2003. – № 6. – P. 465-470.
72. Núñez M. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin / M. Núñez, A. Ocampo, K. Aguirrebengoa // *J Viral Hepat.* – 2008. – № 15. P. 363-369.
73. Ellegala D.B. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men / D.B. Ellegala, T.D. Alden, D.E. Couture, M.L. Vance, N.F. Maartens, E.R.Jr. Laws // *J Neurosurg.* – 2003. – № 98. – P. 974-977.
74. Sohmiya M. Effect of long-term treatment with recombinant human growth hormone on erythropoietin secretion in an anemic patient with panhypopituitarism / M. Sohmiya, Y. Kato // *J Endocrinol Invest.* – 2000. – № 23. – P. 31-36.
75. Kazmi W.H. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency / W.H. Kazmi // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – № 38. – P. 803-812.
76. Benjilali L. Pernicious anemia in a young man with systemic lupus erythematosus / L. Benjilali, Z. Tazi-Mezalek, H. Harmouche, K. Lebbar, M. Aouni, M. Adnaoui, A. Maaoui // *Lupus.* – 2007. – № 16. – P. 827-829.
77. Shestakova M.V. Anemia in diabetic nephropathy: prevalence, clinical and pathophysiological aspects / M.V. Shestakova, S.A. Martynov, S.A. Il'in, A.P. Kniazeva, M.Sh. Shamkhalova, N.P. Trubitsyna // *Ter Arkh.* – 2008. – № 80. – P. 41-47.

© Ватулін М.Т., Калінкіна Н.В., Смирнова Г.С., 2009

УДК: 616.37-002.2-092

## КЛЮЧОВІ ФАКТОРИ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

*К.В. Вовк, О.В. Сокруто, Є.Я. Ніколенко, В.М. Савченко*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

За більш ніж сторічний період дослідження патогенезу *хронічного панкреатиту* (ХП) висунуто безліч його гіпотез. Деякі з них з часом були спростовані, інші частково підтверджені результатами клінічних і експериментальних досліджень і почали розглядатися як гіпотези. Можливо, це обумовлено впливом великої кількості етіологічних чинників розвитку ХП, частина з яких має різні патогенетичні особливості, без урахування яких висувалися і спростовувалися гіпотези в 60-70-і роки минулого століття. Відкриття останніх 15 років, зокрема визначення спадкового і аутоімунного генезу ХП, розширили уявлення про його патогенез. Більшість вчених визнає патогенетичне значення внутрішньопротокової гіпертензії і інтрадуктального утворення білково-кальцієвого преципітату. Проте механізми їх розвитку, на думку різних авторів, відрізняються. У статті стисло розглянуті основні патофізіологічні гіпотези розвитку ХП, більшість з яких актуальні і в даний час.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічний панкреатит, патогенез

## КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

*К.В. Вовк, О.В. Сокруто, Е.Я. Николенко, В.Н. Савченко*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

За более чем столетний период изучения патогенеза *хронического панкреатита* (ХП) выдвинуто множество его гипотез. Некоторые из них со временем оказались опровергнуты, другие отчасти подтверждены результатами клинических и экспериментальных исследований и стали рассматриваться в качестве гипотеза. Однако все элементы патогенеза ХП до сих пор не ясны. Возможно, это обусловлено влиянием множества этиологических факторов развития ХП, часть из которых имеет различные патогенетические особенности, без учета которых выдвигались и опровергались гипотезы в 60-70-е годы прошлого века. Открытия в последние 15 лет, в частности определение наследственного и аутоиммунного генеза ХП, расширили представления о его патогенезе. Большинство ученых признает патогенетическое значение внутрисекреторной гипертензии и интрадуктального образования белково-кальциевых преципитатов. Однако механизмы их развития, по мнению разных авторов, отличаются. В статье кратко рассмотрены основные патофизиологические гипотезы развития ХП, большинство из которых актуальны и в настоящее время.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический панкреатит, патогенез

## KEY FACTORS OF PATHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS IN FAMILY DOCTOR'S PRACTICES

*K.V. Vovk, O.V. Sokruto, J.Ya. Nikolenko, V.N. Savchenko*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

During more than one hundred years of researching pathogenesis of *chronic pancreatitis* (CP) many of the hypothesis have been created. Some of them through time were denied, some were partly confirmed by results of clinical and experimental researchings and became hypothesis. However, not all the elements of pathogenesis of CP are clear till now. Probably, it is caused by large number of etiologic factors in development of CP, part of which have differences in pathogenesis. The hypothesis of 60s-70s of the last century were propounded and refuted exactly without taking into account these differences. The discoveries of the last 15 years, specifically determination of hereditary and autoimmune genesis of CP, have widened a notion of it's pathogenesis. The majority of scientists consider a pathogenetic significance of the intraductal hypertension and intraductal protein and calcium precipitation. However, in opinion of some researchers, the mechanisms of its' development are different. The fundamental pathophysiologic hypotheses of CP's development, many of which are topical today, are considered in this article.

**KEY WORDS:** chronic pancreatitis, pathogenesis

Сьогодні вноситься свої корективи в вивчення та обґрунтування розвитку хронічного панкреатиту (ХП) [1]. Кількість пацієнтів з цим захворюванням значно зростає з кожним роком, не зважаючи на інтенсивність діагностичних можливостей та фармакологічних засобів. Проте всі елементи патогенезу

все ще залишаються нез'ясованими. Більшість гіпотез мають багато спільних елементів патогенезу, розрізняючись лише окремими аспектами. В даній роботі розглядаються найбільш вивчені гіпотези патогенезу ХП.

**1. Гіпотезу загальної протоки (common channel)** запропонував E.L. Оріє в 1901 р. [2]

після виявлення ним конкременту у великому сосочку дванадцятипалої кишки (фатеровом сосці) у пацієнта, померлого від *гострого панкреатиту* (ГП). Автор гіпотези припустив, що анатомічна близькість місць впадання жовчної і панкреатичної проток в дванадцятипалу кишку через різноманітні причини може приводити до рефлюксу жовчі в ductus pancreaticus (*головна панкреатична протока – ГПП*) і пошкодженні підшлункової залози (ПЗ) детергентами жовчі.

Гіпотеза була сприйнята неоднозначно.

По-перше, в більшості випадків камінь блокуватиме обидві протоки.

По-друге, тиск в ГПП вищий, ніж у холедоку (ductus choledochus). У обох випадках рефлюкс жовчі в ГПП не повинен відбуватися.

По-третє, існуючі припущення, ніби за для розвитку ХП необхідні патологічні зміни самій жовчі, зокрема значний вміст в ній продуктів перекисного окислення ліпідів при холелітазі, що додає особливі агресивні властивості при рефлюксі в ГПП, не доведені. Наймовірніше, біліарні конкременти блокують тільки ГПП, що приводить до прострумової гіпертензії і розвитку ГП, або при неповній обструкції – до розвитку ХП [3, 4].

Таким чином, утруднення відтоку панкреатичного секрету може бути обумовлене мобільним («*вентильним*») конкрементом, що провокує *периампулярне запалення, набряк і спазм сфінктера*.

Розглядаючи еволюцію поглядів на патогенез ХП, перейдемо до більш обґрунтованої гідравлічної гіпотези, що є, по суті, прямим історичним «спадкоємцем» *гіпотези загальної протоки*.

**2. Гідравлічні гіпотези (гіпотези обструкції проток підшлункової залози).** Часткова обструкція панкреатичних проток в експериментах на собаках, щурах і свинях призводить до пошкоджень панкреатичної паренхіми, дуже подібних до тих, які спостерігаються при ХП у людини. Хронічне зловживання алкоголем обтяжує пошкодження панкреатичної залози (ПЗ) [5, 6].

В результаті подальших експериментальних досліджень з'ясовано наступне:

- 1) тривалість обструкції проток прямо корелює з тяжкістю пошкоджень ПЗ;
- 2) обструкція проток потенціує розвиток конкрементів в протоковій системі у половини експериментальних тварин;
- 3) повний блок ГПП приводить до розвитку атрофії панкреатичної паренхіми;
- 4) відновлення панкреатичного відтоку запобігає утворенню конкрементів в протоках і гістологічній модифікації паренхіми ПЗ.

Дійсно, панкреатостаз полегшує осадження кристалів кальцію в протоковій системі ПЗ з подальшою кальцифікацією білкового секрету, розвитком вторинного блоку і посилювання обструкції. Ацинарний комплекс піддається глибоким ультраструктурним змінам, потенціується запальний процес з подальшим розвитком фіброзу, що залучає всі залозисті елементи дистальніше місця обструкції, що, природньо, супроводжується зменшенням синтезу травних ферментів.

У присутності літогенних чинників, наприклад алкоголю і куріння, або у хворих із спадковою схильністю, зокрема *спадковим панкреатитом* (СП), процес прогресу ХП може бути прискорений з раннім початком кальцифікації, розвитком зовнішньосекреторної та інкреторної недостатності ПЗ [7].

Обструкція може бути на рівні ГПП («гіпотеза великої протоки») або на рівні дрібніших проток («гіпотеза малих проток»). Головною і найбільш частою причиною стриктури може бути стеноз великого сосочка дванадцятипалої кишки, можливо, викликаного біліарним літазом, як і припускав на початку минулого сторіччя [2]. Інші можливі причини – пухлини ПЖ (карциноми, кісти, ендокринні пухлини), а також пухлини власне великого сосочка дванадцятипалої кишки, стеноз ГПП як наслідок перенесеного некротизуючого панкреатиту.

У хворих, страждаючих СП, блокада проток ПЗ викликається черговою атакою ГП на тлі наявних мутацій гена катіонічного трипсिनогена. У хворих ХП при мутаціях *CFTR-гена* захворювання прогресує на тлі блокади проток різного порядку слизистими пробками в результаті згущування секрету [8, 9].

Класичним і найбільш відомим прикладом різновиду гідравлічної гіпотези «малих проток» є гіпотеза Н. Sarles – гіпотеза интрадуктального літазу, або гіпотеза порушеної секреції [10].

Так, алкоголь підвищує вміст білка в панкреатичному соку, збільшуючи в'язкість панкреатичного секрету. У цих умовах преципітує білок у внутрішньочасточкових або вставних протоках.

Каміні (бляшки), що утворилися, містять різні протеїни (ферменти), глікопротеїди, кислі мукополісахариди, заповнюють протоки. Розвивається обструкція внутрішньочасточкових або вставних проток з подальшим пошкодженням епітелію [11], його атрофією, розвитком локального стенозу або утворення фіброзних рубців.

Потім в тканині, дренованій пошкодженими протоками, з'являються паренхіматозні зміни, які можуть приймати форму кістозно-

го переродження або атрофії ацинарних часточок. Зрештою прогресуючий фіброз, що почався навколо протоки, розповсюджується на всю часточку, заміщає ацинарну тканину і приводить до хронічного кальцифікуючого панкреатиту. Проте дані про те, що бляшки переважно складаються з десквамованого епітелію (а не протеїнів), частково спростовує дану гіпотезу [12].

Отже, незалежно від рівня блоку і його початкового механізму недостатній відтік панкреатичного соку у поєднанні з підвищенням концентрації білка і в'язкості секрету приводить до преципітації білка з утворенням «білкових пробок», які частково або повністю закупорюють різні відділи панкреатичних проток.

**3. Дуоденопанкреатичний рефлюкс.** Вважають, що початковим етапом розвитку панкреатиту є порушення взаємин між панкреатичною секрецією, тиском в ГПП і дванадцятипалій кишці.

Підвищення тиску в просвіті дванадцятипалої кишки приводить до рефлюксу її вмісту в ГПП з подальшою активацією у ньому протеаз, що може послужити поштовхом до розвитку ГП [13]. У експерименті ГП викликали шляхом утворення петлі з дванадцятипалої кишки, внутрішньопросвітний тиск в якій при цьому перевищує тиск в ГПП, унаслідок чого виникає рефлюкс дуоденального вмісту в протоку.

У фізіологічних умовах у собак під час III фази між травного комплексу і після годування тиск в дванадцятипалій кишці може бути вищим за такий що протоці ПЗ. В цей час невелика кількість (менше 1%) дуоденального вмісту закидається в панкреатичну протоку [14].

Таким чином, хоча потенційна можливість виникнення ГП у фізіологічних умовах існує, рефлюкс дуже нетривалий, незначний за об'ємом і невідомо, чи відбувається при цьому внутрішньопротокова активація протеаз.

Крім того, велику частину часу сфінктер панкреатичної протоки ефективно запобігає рефлюксу дуоденального вмісту в ГПП. Проте якщо тиск в дванадцятипалій кишці значно вищий, ніж в ГПП (блювота), або воно тривале (велика кількість їжі, дуодеостаз, динамічна кишкова непрохідність і т. д.), то виникнення рефлюксу і активація протеаз вірогідніші, особливо при збігу часу підвищення секреції панкреатичних ферментів з рефлюксом. У подібній ситуації одночасні порушення взаємин між тиском в дванадцятипалій кишці, тиском в ГПП і секреторній активності ПЖ можуть привертати до розвитку ГП [15].

Доцільно привести результати досліджень [16], представлених на Європейському гастроентерологічному тижні в Мадриді (2003), в яких вимірювався внутрішньочеревний тиск у хворих на ГП. Встановлено, що із збільшенням внутрішньочеревного тиску на 1 мм рт.ст. зростає ризик розвитку клінічно важкого ГП у 2,23 рази. Виявлено кореляційний зв'язок між рівнем внутрішньочеревного тиску і тяжкістю клінічного перебігу панкреатиту, частотою розвитку бактеріальних ускладнень і летальних результатів [16].

**4. Літостатинова гіпотеза патогенезу хронічного панкреатиту.** Відкриття білка панкреатичних каменів – *літостатина*, – виявленого в панкреатичному соку і конкрементах ПЗ на рубежі 90-х років минулого століття, привернуло увагу багатьох наукових груп, які займаються проблемами обструктивних (на фоні панкреатолітазу) і кальцифікуючих панкреатитів. Інтерес обумовлювався висунутою гіпотезою про здатність літостатина інгібувати утворення нерозчинних солей кальцію в перенасиченому кальцієм середовищі [17].

Один з основних фактів, на якому заснована гіпотеза, – зниження концентрації літостатина в панкреатичному соку у хворих алкогольним ХП і у деяких пацієнтів неалкогольним ХП [18]. З урахуванням того, що панкреатична рідина в нормі містить значну кількість кальцію у поєднанні з високим рівнем гідрокарбонатів, а для ХП характерна гіперсекреція кальцію, цілком логічним сприймалося припущення, що дефіцит літостатина може мати важливе значення в розвитку конкрементів і кальцифікації ПЗ [19].

Оскільки літостатин розглядався як один із стабілізаторів кальцію, тобто як субстрат, що підтримує кальцій в розчинному стані, основна гадана роль літостатина зв'язувалася з інгібуванням нуклеації, агрегації і утворення кристалів солей кальцію.

В цілому *літостатинова гіпотеза* може розглядатися як модифікація розглянутої вище гіпотези «малих проток» Н. Sarles (*гіпотеза інтрадуктального літазу*) [10]. Проте еволюція наукових відкриттів в цій області і безліч суперечних результатів досліджень, недостатня визначеність біологічного значення літостатина дозволили нам розглянути цю гіпотезу окремо.

Точка зору [21] про здатність літостатину запобігати внутрішньопанкреатичному каменеутворенню, блокуючи кристалізацію кальцію і «зростання» конкрементів в протоках ПЗ, є заперечною, а специфіка функціональної ролі літостатина щодо запобігання каменеутворенню береться під сумнів [22].

У той саме час нещодавно з'явилися дані,

які показують, що літостатин може сприяти виділенню дрібних кристалів, що легко вимиваються потоком панкреатичного соку [23, 24].

Надалі були вивчені передбачувані функції (запобігання осадженню карбонату кальцію і інгібування кальцитної нуклеації і зростання) і механізми дії (фіксація кальцію або адсорбція) літостатина, включаючи структурну і порівняльну біологію.

J. Lohse і R. Краемер запропонували гіпотезу про *здатність літостатина зв'язувати кальцій* [25]. В той саме час відсутність кальцію в центрі деяких панкреатичних каменів, відмічене L. Multigner та співавт. і C.S. Pitchumoni та співавт. суперечить думці про передбачувану участь кальцію в ініціації каменеутворення.

A. Mariani та співавт. [26] також визначили, що поліпептидні ядра рентгеногегативних каменів не мають в своїй основі кальцієвого ядра. Крім того, зазначили, що перешкода випаданню кристалів кальцію літостатином С не можна пояснити виключно фіксацією кальцію до білка, оскільки при концентрації літостатина С, яка повністю інгібує кальцифікацію, більше 98% іонів кальцію залишаються вільними.

Як механізм інгібування каменеутворення теоретично обгрунтована можливість адсорбції літостатина на кристалах кальцію (*адсорбційна гіпотеза*). L. Multigner та співавт. на основі власних даних і результатів досліджень A. de Caro та співавт. припустили, що білок міг мати більшу спорідненість до кристала, чим до вільних іонів кальцію. Тільки через 10 років була доведена можливість адсорбції літостатина S2-5 на поверхні неформованого кристала. Проте незабаром було визначено, що спорідненість літостатина до кристалів кальцію навіть нижче, ніж у альбуміну, а зміст адсорбованого літостатина і альбуміну, що доводиться на одиницю поверхні, приблизно однаково [27].

Нарешті, доведено, що адсорбція літостатина на кристалах кальцію не набагато вища, ніж для аморфної речовини, наприклад скла. В цілому це свідчить не на користь адсорбційної гіпотези.

Третю гіпотезу запропонували [28], що використали молекулярне динамічне моделювання для вивчення взаємодії між кристалами кальцію і N-термінальним пептидом літостатина. Результати цих досліджень показують обов'язкову реалізацію механізму адсорбції на кристалі для цієї моделі, але не доводять функцію інгібування кристалізації або специфіку адсорбції літостатина.

Отже, адсорбція літостатина на кристалах кальцію – швидше за все *неспецифічний фе-*

*номен*, безумовно не пов'язаний з його біологічною функцією [29].

В цілому жодне із згаданих досліджень не могло аргументовано оцінити функцію або механізм дії літостатина. Тому зрозумілий інтерес при відкритті *панкреатитасоційованного білка*, який синтезується і секретується ПЗ, а по амінокислотній послідовності вельми близький до літостатину (ідентичність – 43%, подібність – 54%) і відповідає основним особливостям лектинів.

Поки не знайдено публікацій, в яких був би представлений інгібуючий ефект панкреатитасоційованного білка на кристалоутворення або зростання кристалів кальцію. Його функція залишається невідомою, хоча доведено, що секреція літостатина і панкреатитасоційованного білка збільшена у відповідь на негативну дію на ПЗ [30].

У родині лектинів С-типу тільки ці два білки (та їх гомологи) розщеплюються трипсином на ділянці між аргініном і ізолейцином, що приводить до утворення, по суті, нерозчинних білків, що мають певну тенденцію до формування ниткоподібних структур (фібрил). Це, імовірно, і складає найбільш важливу загальнобіологічну особливість, що свідчить про те, що саме ці два білки швидше за все володіють спільними функціями.

Можливо, активними формами цих білків можуть бути розщеплені трипсином нерозчинні фрагменти, що перешкоджають подальшому розщеплюванню білка протеазами, а щільні екстрацелюлярні фібрлярні комплекси, сформовані в умовах секреторної напруги ПЗ, захищають внутрішньопорожнинний матрикс для повноцінної регенерації протокових структур [31].

**Альтернативна точка зору на біологічну роль літостатина.** Нещодавно з'явилася гіпотеза, яка припускає, що механізм взаємодії літостатина з кальцієм не має принципового значення. Проте цей білок все ж таки грає істотну роль в утворенні внутрішньопотокового преципітату. Гіпотеза ґрунтується на результатах наступних досліджень.

По-перше, відомо, що при додаванні трипсину до соку ПЗ людини відзначається перетворення розчинних ізоформ літостатина S2-5 у нерозчинну фібрлярну ізоформу S1 [32].

По-друге, у хворих на ХП чистий панкреатичний сік володіє невеликою протеолітичною активністю і даний механізм потенційно можливий [33].

По-третє, визначено, що в центрі панкреатичних каменів окрім неодмінного вмісту літостатину часто виявляється трипсин [34].

Таким чином, при внутрішньопотоковій активації трипсиногена розчинні ізоформи

літостатину S2-5 можуть конвертуватися у нерозчинну форму S1 з подальшим його осадженням. При електронній мікроскопії й імунному фарбуванні з додаванням колоїдного золота оцінена локалізація літостатина в конкрементах. Частинок золота, які вказують на наявність літостатина, було рівномірно розподілене від центру до периферії конкременту [35]. За ранішими даними, трипсиноген розташовувався щільніше в центрі конкременту, а ніж по периферії. Судячи по щільності розподілу частинок золота, залучення трипсиногена на початковому етапі формування конкременту здається інтенсивнішим, ніж при подальших етапах каменеутворення.

З іншого боку, залучення літостатина, імовірно, постійне протягом всього періоду каменеутворення. У фізіологічних умовах літостатин, можливо, і грає інгібіруючу роль в осадженні карбонату кальцію, як, втім, і інші білки панкреатичного соку (альбумін та ін.).

У патологічних умовах, коли локально активуються травні зимогени [36, 37], літостатин грає літогенну роль, що полягає в перетворенні протеазами розчинних форм білка S2-5 в нерозчинну форму S1. Дана гіпотеза представляється нам більш обґрунтованою, ніж передбачувана раніше роль літостатина, що інгібує, в нуклеації, осадженні кристалів кальцію.

**5. Гіпотеза первинного клітинного пошкодження (гіпотеза активації ферментів)** заснована на припущенні, що допускає можливість прямої патологічної дії на клітки екзокринної паренхіми [7].

Згідно висунутої гіпотези, первинне клітинне пошкодження приводить до індукції активності внутріклітинних лізосомальних ферментів і ліпідпероксидази, збільшення кількості вільних радикалів кисню. У цих умовах стає можливою передчасна активація панкреатичних проферментів.

Дані припущення побічно підтверджують результати досліджень, в яких в панкреатичному соку були знайдені  $\alpha_1$ -інгібітори протеаз, здатні зв'язуватися з трипсинами в панкреатичному соку у хворих на ХП, що в цілому припускає можливість часткової активації зимогенів *in situ*. Дійсно, були створені експериментальні моделі ГП, в яких продемонстровано, що активація травних ферментів могла відбуватися усередині ацинарних клітин [38]. Так, порушення нормального процесу секреції в ацинарних клітинах ПЗ розглядалося як початковий механізм в патогенезі ГП. У багатьох експериментальних моделях ГП на тварин, зокрема при надмаксимальній стимуляції церулеїном [38] і об-

струкції ГПП [40], демонструвався блок фізіологічної секреції зимогенів в просвіт ацинусів.

Виявилось, що травні ферменти і лізосомальні гідролази мігрують в базолатеральну частину ацинарної клітини.

Отже, на ранніх стадіях ГП, викликаного стимуляторами секреції, наголошується контакт травних проферментів і лізосомальних гідролаз в межах великого цитоплазматичного вакуоля [41].

У дієтичних моделях вакуолі були результатом злиття зимагенних гранул і лізосом. Даний механізм був названий *кринофагією*. З іншого боку, в церулеїніндукованному ГП, вакуолі утворюються і в результаті кринофагії, і як результат дефекту нормальних механізмів сортування, при яких лізосомальні гідролази відділяються від травних зимогенів в процесі внутріклітинного транспорту [2]. Цей механізм злиття зимагенних гранул і лізосомальних гідролаз може завершитися активацією травних ферментів.

Встановлено, що лізосомальний фермент катепсин В здатний активувати трипсиноген *in vitro* і в експериментальній моделі [42]. Трипсин, у свою чергу, активує усі інші зимогени травних ферментів.

Таким чином, феномен *злиття зимагенних гранул і лізосом* може завершитися інтравакуольною активацією травних ферментів.

Крім того, за експериментальними даними, інгібування катепсину В запобігає активації трипсиногена і зменшує вираженість розвитку ГП у мишей з видаленим геном, що кодує катепсин В [43, 44].

Один з важливих елементів гіпотези – виявлена С. Figarella та співавт. підвищена активність лізосомальних ферментів в панкреатичному соку [45], що дозволило припустити можливість внутрішньопрокової активації трипсиногена.

В цілому активація панкреатичних ферментів розглядається як результат взаємодії між гідролазами і зимогенами. Активовані ферменти приводять до руйнування кліток паренхіми, прогресуючого фіброзу і розвитку обструкції, вторинної щодо процесів розвитку локального фіброутворення [46]. Необхідний чинник реалізації механізму первинного пошкодження – «поломка» механізмів самозахисту ПЗ, оскільки на непошкоджену тканину ферменти не діють.

**6. Гіпотеза аутоактивації трипсиногена.** Останнім часом з'явилися цілком обґрунтовані вислови, що гіпотеза «злиття зимагенних гранул і лізосом» доведена тільки в експериментальних моделях на гризунах [47] і жодною мірою не може бути інтерпретована на людині. Крім того, поки не проведені

дослідження, які б підтверджували наявність такого механізму у людини [48]. Це дозволило припустити, що процес *аутоактивації* трипсиногена – унікальна особливість людського трипсиногена [49]. Безумовно, на виникнення цієї гіпотези вплинули наукові відкриття в області мутацій генів катіонічного трипсиногена і панкреатичного секреторного інгібітора трипсину.

Згідно даної гіпотези, трипсиноген активується звичайним шляхом при низьких значеннях рН і патологічно виявляється тільки при блоці секреції.

Як відомо, в нормі фракція людського трипсиногена активується трипсином, який може каталізувати каскад активації трипсиногена і всіх інших проензимів. Цей процес регулюється, принаймні, двома різними лініями захисту.

Перша з них – панкреатичний секреторний інгібітор трипсину [50]. Коли рівні активованого трипсину залишаються низькими, інгібітор трипсину блокує активність трипсину, запобігаючи тим самим подальшу аутоактивацію трипсиногена і інших проферментів в межах ПЗ. У разі надмірної активації трипсиногена блокуюча здатність інгібітору трипсину виснажується і запускається каскад активації травних ферментів трипсином.

Друга лінія захисту представлена безпосередньо трипсином, який за допомогою механізму зворотного зв'язку гідролізує зв'язок, яка сполучає дві кулясті області в R122H інших молекул трипсину.

Недавні повідомлення [51] припускають, що саме передчасна активація трипсину грає основну роль в розвитку панкреатиту у людини. Як відомо, ідентифіковано дві мутації трипсиногена, які перешкоджають інактивації трипсину у хворих СП. При надмірній активації трипсиногена мутувана ділянка R122H трипсину змінена. Тому трипсин не може бути інактивований, що обумовлює запуск каскаду активації ферментів, аутодеструкції паренхіми ПЗ і зрештою – розвиток панкреатиту.

Прихильники гіпотези [52] припускають, що мутації генів катіонічного трипсиногена і панкреатичного інгібітору трипсину видозмінюють перебіг хвороби, можливо, знижуючи поріг реалізації дії інших генетичних чинників, чинників навколишнього середовища, але не є безпосередньою причиною хвороби.

**7. Гіпотеза активації хемокинів** також заснована на припущенні, яке допускає можливість прямої патологічної дії на ациноцити. Практично вона є логічним продовженням гіпотези первинного клітинного пошко-

дження, що виникла в результаті досліджень останніх років.

Згідно цієї гіпотези, незалежно від етіології панкреатиту первинні патофізіологічні механізми виявляються на рівні ацинарних клітин. Первинне пошкодження ацинарних клітин призводить до інтрапанкреатичної активації трипсиногена і блоку секреції ферментів. Надалі дуже швидко (в межах декількох хвилин) виділяються радикали кисню [53], що призводять до оксидативного стресу, пошкодження мембран клітинної органели і мембран самих ациноцитів.

Запущений механізм перекисного окислення ліпідів виснажує внутріклітинні антиоксидантні системи, зменшує зміст глутатіона і вітамінів А, Е, С, переміщення *ядерного чинника карра В* (NF-κB) у ядра. Така транслокація NF-κB яскраво продемонстрована в декількох моделях експериментального ГП, викликаного, наприклад, церулеїном, таурохолатом, перев'язкою термінального відділу холедоха (модель біліарного ГП) [54].

В межах перших 30 хв. в ядрі NF-κB індукує транскрипцію декількох генів-мішеней з подальшою внутрішньоклітинною транскрипцією хемокинів – *моноцитхемотаксичного білка 1* (MCP-1), інтерлейкіна 8 (IL-8), інтерфероніндукуючого білка 10 і так далі [55]. В межах наступної години відбувається транскрипція прозапальних цитокінів – IL-1, чинника некрозу пухлини α – tumor necrosis factor (TNF-α), IL-6 і міжклітинних молекул адгезії [56].

В результаті експресії і викиду ациноцитами хемокинів індукуються активація і інтрапанкреатична інвазія моноцитів, макрофагів, Т-лімфоцитів і поліморфно-ядерних нейтрофілів, які експресують вже власні прозапальні медіатори, включаючи хемокини, цитокіни, оксид азоту, еластазу і так далі.

Прогресуючий внутрішньопанкреатичний прозапальний каскад може активувати зірчасті ретикулоендотеліоцити (печінкові купферовські клітки), що є головними системними джерелами прозапальних цитокінів, стимулюючих у відповідь системний запальний синдром і поліорганну недостатність. У експериментальній моделі ГП блокада купферовських клітин зменшує плазмові рівні прозапальних цитокінів, розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому і пов'язаної з ним летальності [57].

У пацієнтів з ГП можлива друга хвиля запального пошкодження, зокрема інфекційний чинник, що є вторинним джерелом запальних медіаторів, які підсилюють системний запальний синдром відповіді і можуть також привести до смерті (гіпотеза «другого удару»).

Проте в експериментах показано, що одне тільки переміщення NF-κB не здатне стимулювати активацію трипсиногена [58]. Тому висловлюється припущення, що інтрапанкреатична транскрипція прозапальних цитокінів, імовірно, є неспецифічною реакцією на активацію трипсиногена, внутрішньопротокову гіпертензію, оксидативний стрес, ішемію і так далі.

**8. Гіпотеза співвідношення некрозу і фіброзу в контексті гіпотези про аутодеструкцію підшлункової залози.** Як відомо, «гіпотезу співвідношення некрозу і фіброзу» сформулювали в 1946 р. [59]. Згідно цієї гіпотези, запальні медіатори, які утворюються при ГП викликають некроз ПЗ. По мірі підключення дії імунних механізмів, порушення окислювальних процесів, ішемії процес стає персистуючим (хронічним), що призводить до фіброзних змін в ПЗ.

Дійсно, більшість етіологічних чинників виникнення ХП відповідають таким при ГП. Багато панкреатологів прийшло до висновку, що ГП і ХП – це фази однієї хвороби, тобто панкреатит – єдиний запально-дегенеративний патологічний процес.

M.W. Comfort та співавт. [59], висуваючи власну гіпотезу, більшою мірою спиралися на гіпотезу Н. Chiari, який ще в 1896 р. запропонував розглядати ГП як комплекс клінічних проявів, що розвинулися унаслідок самоперетравлення ПЗ, тобто руйнування тканини залози її власними травними ферментами.

Отже, трипсиноген, хімотрипсиноген, проеластаза і профосфоліпаза А під дією різних чинників (ендо- і екзотоксинів, інфекційних агентів, ішемії, прямої травми та ін.) активуються у ПЗ, а не в дванадцятипалій кишці, «перетравлюють» тканини ПЗ і навколишніх органів. Розвиваються набряк, пошкодження судин, інтерстиціальна кровотеча, коагуляційний і жировий некроз. Пошкодження ацинарних кліток приводить до подальшого вивільнення зимогенів, які також каскадно активуються.

Крім того, активація і вивільнення медіаторів запалення також потенціюють набрякові зміни. Таким чином настає послідовність подій, кульмінація яких – розвиток гострого некротизуючого панкреатиту. При сприятливому результаті формується фіброз, властивий вже ХП.

Не дивлячись на те що механізм інтрапанкреатичної активації трипсину детально не встановлений, існує загальна думка, що саме невчасна активація трипсину – ініціюючий чинник патогенезу ГП [60].

**9. Гіпотеза про первинно- і повторно-рецидивуючі форми хронічного панкреатиту**

розроблена в Омській державній медичній академії і, по суті, є комбінацією всіх вказаних вище гіпотез. З рядом положень даної гіпотези можна не погоджуватися. Проте, на наш погляд, в цій гіпотезі зроблений принципово вірний підхід – здійснений аналіз сучасних гіпотез патогенезу ХП, наявні суперечності розведені в дві принципово різні форми ХП, в кожній з яких вдалося об'єднати універсальні патологічні механізми. Авторами виділяється дві клінічні форми, що мають різні патогенетичні особливості.

**Первинно-рецидивуюча форма (I тип) хронічного панкреатиту.** Стартовий запальний процес подібно ГП починається в паренхімі з інтрацитарної активації трипсину з трипсиногена. Порції трипсину, що вивільняються з ацинарних клітин, активують нові молекули трипсиногена, виникає ланцюгова реакція.

Підвищення рівня трипсину в крові стимулює функцію нейтрофілів, які першими спрямовуються у вогнище запалення, де оксиданти, лізосомальні ферменти, які вивільняються нейтрофілами, впливають на клітинні елементи і сполучну тканину цитотоксично і деструктивно.

Активується процес переокислення ліпідів клітинних, мітохондріальних, мікросомальних мембран з порушенням їх цілості і проникності і вивільненням з ацинарних клітин у навколишні тканини і кров протеолітичних травних і лізосомальних ферментів. Останні, володіючи агресивними властивостями, активно включаються в механізм запалення (пошкодження) тканин ПЗ.

Знижується активність антиоксидантів за рахунок їх споживання на нейтралізацію вільних радикалів та унаслідок деструктивного впливу на них лізосомальних ферментів розвивається оксидативний стрес. Услід за нейтрофілами у вогнищі запалення накопичуються мононуклеарні фагоцити з виділенням фібронектину, що знаменує перехід гострого запального процесу в ПЗ у фазу репаративної регенерації з розвитком фіброзних змін.

Під час ремісії процес фіброзування продовжується тривало [60]. Як можна зазначити, гіпотеза виникнення первинно-рецидивуючої форми ХП вельми схожа з гіпотезою співвідношення некрозу і фіброзу [59]. Істотна відмінність – не вказаний раніше [59] і запропонований пізніше [61] механізм загострення цієї форми ХП.

Отже, первинно-рецидивуюча форма ХП загострюється унаслідок активації (самоактивації) мононуклеарних фагоцитів, що знаходяться у вогнищі хронічного запалення з

вивільненням IL-8, який є хемоатрактантом і стимулятором продукції оксидантів нейтрофілами. Останні, з'являючись у вогнищі хронічного запалення, викликають рецидив хвороби. Цитокиновий механізм загострення є альтернативним механізмом інтраацинарної активації трипсину з трипсиногена [62].

**Вторинно-рецидивуюча форма (II тип) хронічного панкреатиту.** Запальний процес починається і тривало відбувається в інтерстиціальній тканині ПЗ, подібно до хронічних інтерстиціальних запальних захворювань легенів при активній участі мононуклеарних фагоцитів і незначній участі полінуклеарних фагоцитів.

Ініціюється запалення імунними комплексами, які виробляються на невідомі антигени, що мають спорідненість до тканини ПЗ. Взаємодіючи через Fc-рецептори мононуклеарних фагоцитів, вони стимулюють виділення з їх цитоплазми різних медіаторів, які ушкоджують паренхіму (оксиданти), активують фібробласти (фібрoneктин) з інтенсифікацією фіброгенеза, і цитокинів.

Зазначена фаза запалення у хворих цією формою панкреатиту має латентний перебіг і не виявляється значними клінічними симптомами, тобто відповідає хронічному моноцитарно-інфільтративному (первинно-хронічному) запаленню [63].

На якомусь етапі латентної течії унаслідок ініціації мононуклеарних фагоцитів імунними комплексами або самоактивації інтенсивно виділяється IL-8, який володіє хемотаксичною і стимулюючою нейтрофіли властивістю. Нейтрофіли з'являються в зоні мононуклеарної інфільтрації (у вогнищі хронічного запалення ПЗ) і завдяки виділенню активних медіаторів запалення (оксиданти, лізосомальні ферменти, мієлопероксидаза) викликають загострення.

Момент залучення до запалення паренхіми ПЗ знаменує перехід латентної форми в клінічну. Проте поширений фіброз ПЗ і атрофія паренхіми обмежують розвиток як високої активності перекисного окислення ліпідів, так і об'єм трипсиногена, який вивільняється. І в період загострення, і у фазу ремісії мононуклеарними фагоцитами виділяються фібрoneктин, а отже, фіброзуючий процес в ПЗ не припиняється [64, 65].

Завершуючи огляд основних патогенетичних гіпотез, загальних механізмів патогенезу ХП, слід зазначити, що, не дивлячись на безліч наукових досліджень, присвячених вивченню патологічних механізмів розвитку панкреатиту, багато елементів складної системи патогенезу ХП залишаються незрозумілими, а наявні наукові дані вельми суперечливими.

## ЛІТЕРАТУРА

1. ДіМагно Е.П. Міжтравна і стимулююча екзокринна панкреатична секреція у людини у фізіологічних умовах і при патології і наслідки її порушень / Фізіологія і патофізіологія шлунково-кишкового тракту; пер. з англ. Дж.М. Полак, С.Р. Блума, Н.А. Райта, А.Г. Батлера. – М.: Медицина, 1999. – С. 302-321.
2. Opie E.L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis // Bull. Johns Hopkins hosp. – 2001. – Vol. 12. – P. 182.
3. De Reggi M. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals / M. De Reggi, B. Gharib, L. Patard, V. Stoven // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 273. – P. 4967-4971.
4. Жуков Н.О., Жукова О.М., Афанас'єва С.М. Клінічні форми хронічного рецидивуючого панкреатиту і їх патогенетичні особливості / Актуальні проблеми терапії на рубежі століть: сб. науч. пр. – Омск, 2001. – С 54-58.
5. Braganza J.M. Evolution of pancreatitis // The pathogenesis of pancreatitis. – Manchester: Manchester University Press – 2005. – P. 19-33.
6. Bernard J. Inhibition of nucleation and crystal growth of calcium carbonate by human lithostathine / J. Bernard, Z. Adrich, G. Montalto et al // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 103. – P. 1277-1284.
7. Bimmler D. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor? / D. Bimmler, R. Graf, G. Scheele [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 272. – P. 3073-3082.
8. Brady M. Cytokines and acute pancreatitis / M. Brady, S. Christmas, R. Sutton [et al.] // Ballieres. Best. Pract. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 13. – P. 265-289.
9. De Coro A. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis / A. De Coro, J. Lohse, H. Saries // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 87. – P. 1176-1182.
10. Sarles H., Bernard J.P. Lithostathine and pancreatic lithogenesis // Gastroenterol. Int. Ed. Int. – 2002. – Vol. 4. – P. 130-134.
11. Demols A. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The Cytokines / Deviere J. // JOP. J. Pancreas (Online). – 2003. – Vol. 4, N 1. – P. 49-57.
12. Demols A. CD4(+)T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice / A. Demols, O. Le Maine, F. Desalle [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 582-590.
13. Dunn J.A. Therapeutic modification of nuclear factor kappa B binding activity and tumor necrosis factor-alpha gene expression during acute biliary pancreatitis / J.A. Dunn, C. Li, T. Ha [et al.] // Amer. Surg. – 2007. – Vol. 63. – P. 1036-1043.
14. Жукова О.М. Роль депресії біоантиоксидантів і дефіциту інгібітору протеаз  $\alpha_1$ -антитрипсина в

- механізмі активації вільнорадикального окислення і протеоліза при хронічному панкреатиті / О.М. Жукова // Тер. арх. – 2000. – Т. 72, № 2. – С. 29-31.
15. Figarella C. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid. Activation of human trypsinogen-1 / C. Figarella, B. Miszczuk-Janska, A. Barrett // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. – 2001. – Vol. 369. – P. 293-298.
  16. Tanaka T. Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis / T. Tanaka, Y. Miura, Y. Matsugu [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 115. – P. 1248-1253.
  17. Navarro S. Intra-abdominal pressure (iap) as a predictive factor of severity in acute pancreatitis / S. Navarro, J.M. Hidalgo, X. Bessa [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, suppl. 6. – P. A17.
  18. Frossard J.L. Trypsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from patho-physiology to clinical usefulness // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2001. – Vol. 2, N 2. – P. 69-77.
  19. Geokas M.C. Free proteolytic enzymes in pancreatic juice of patients with acute pancreatitis // *Amer. J. Dig. Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 591-598.
  20. Montalto G. Les inhibiteurs proteiques de cristallisation. Caracterisation et role potentiel dans les lithiases calciques / G. Montalto, L. Multigner, H. Sarles, A. De Coro // *Nephrologie*. – 2004. – Vol. 5. – P. 155-157.
  21. Gloor B. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats / B. Gloor, T. A. Blinman, D. A. Rigberg [et al.] // *Pancreas*. – 2000. – Vol. 21. – P. 414-420.
  22. Sarles H. Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis // *Annu. Rev. Med.* – 2004. – Vol. 40. – P. 453.
  23. Gough D.B. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis / D. B. Gough, B. T. Boyle, W. P. Joyce [et al.] // *Brit. J. Surg.* – 2006. – Vol. 77. – P. 1256-1259.
  24. Graf R. A family of 16-kDa pancreatic secretory stress proteins form highly organized fibrillar structures upon tryptic activation / R. Graf, M. Schiesser, G. Scheele [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 276. – P. 2128-2138.
  25. Lohse J. Calcium binding to the «stone proteins isolated from pancreatic stones of patients with chronic calcified pancreatitis / J. Lohse, R. Kraemer // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* – 2000. – Vol. 365. – P. 549-554.
  26. Mariani A. Differences of pancreatic stone morphology and content in patients with pancreatic lithiasis / A. Mariani, J. Bernard, M. Provansal-Cheylan [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1509-1516.
  27. Multigner L. Pancreatic stone protein, a phosphoprotein which inhibits calcium carbonate precipitation from human pancreatic juice / L. Multigner, A. De Caro, D. Lombardo [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 110. – P. 69-74.
  28. Gerbaud V. Mechanism of calcite crystal growth inhibition by the N-terminal undecapeptide of lithostathine / V. Gerbaud, D. Pignol, E. Loret [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 1057-1064.
  29. Gukovsky I. Early NF-kappa B activation is associated with hormone-induced pancreatitis / I. Gukovsky, A. Gukovskaya, T. Blinman [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 2008. – Vol. 275. – P. 1402-1414.
  30. Guy O. Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis / O. Guy, G. Robles-Diaz, Z. Aldrich [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 84. – P. 102-107.
  31. Hoyakawa T. Trypsinogen content of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man / T. Hoyakawa, T. Kondo, T. Shibata [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1345-1350.
  32. Hietaranta A.J. Relationship between NF-kappa B and trypsinogen activation in rat pancreas after supramaximal cerulein stimulation / A. J. Hietaranta, A. X. Saluja, L. Bhagat [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 280. – P. 388-395.
  33. Hofbauer B. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during cerulein-induced pancreatitis in rats / B. Hofbauer, A. Saluja, M. Lerch [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 2006. – Vol. 275. – P. 352-362.
  34. Jin C. X. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man / C. X. Jin, S. Naruse, M. Kitagawa [et al.] // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2007. – Vol. 3, N 2. – P. 54-61.
  35. Katsuzaki T. Enzyme immunoassay for specific analysis of pancreatic stone proteins in human pancreatic juice / T. Katsuzaki, N. Tatemichi, C. Takeichi [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2001. – Vol. 6. – P. 375-378.
  36. Koepell G. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata / G. Koepell, B. Maillat // *Pancreas*. – 2007. – Vol. 6. – P. 266-274.
  37. Koike H. Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis / H. Koike, M. Steer, J. Meldolesi // *Amer. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 242. – P. 297-307.
  38. Lerch M.M. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in opossum / M. M. Lerch, A. K. Saluja, M. Runzi [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 104. – P. 853-861.
  39. Miszczuk-Janska B. Alfa 1-Proteinase inhibitor in pure human pancreatic juice. Characterization of a complex form in patients with chronic calcifying pancreatitis and its significance / B. Miszczuk-Janska, O. Guy, C. Figarella // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* – 2003. – Vol. 364. – P. 1597-1601.
  40. Muller J.M. Study of gene regulation by NF-kappa B and AP-1 in response to reactive oxygen intermediates / J. M. Muller, R. A. Rupee, P. A. Baeuerle // *Methods*. – 2007. – Vol. 11. – P. 301-312.
  41. Multigner L. Radiolucent pancreatic stones // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 314. – P. 248.
  42. Multigner L. Pancreatic stone protein. I. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis / L. Multigner Sorles, H. Lombardo, A. DeCoro // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 89. – P. 381.
  43. Pap A., Boros L. Alcohol-induced chronic pancreatitis in rats after temporary occlusion of biliopancreatic ducts with ethi-bloc // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 4. – P. 249 – 255.

44. Patard L. An insight into the role of human pancreatic lithostathine / L. Patard, J.-Y. Lallemand, V. Stoven // JOP. J. Pancreas (Online). – 2003. – Vol. 4, N 2. – P. 92 – 103.
45. Figarella C. Alkaline phosphatase and acid lysosomal hydrolases in pancreatic juice and fibroblast cell cultures of patients with chronic calcifying pancreatitis / C. Figarella, E. Vogt, P. Hosli // Europ. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 12. – P. 145-149.
46. Pftzter R. SPINK1 /PSTI polymorphisms act as a disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 19. – P. 615 – 623.
47. Pitchumoni C.S. Infrastructure and elemental composition of human pancreatic calculi / C.S. Pitchumoni, K.V. Viswanathan, P.J. Gee, P.A. Varghese Banks // Pancreas. – 2007. – Vol. 2. – P. 152 – 158.
48. Pitkaranta P. Experimental chronic pancreatitis in the pig / P. Pitkaranta, L. Kivisaari, S. Nordling [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 24. – P. 987-992.
49. Renner I.G. Profiles of pure pancreatic secretions in patients with acute pancreatitis: The possible role proteolytic enzymes in pathogenesis // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 75. – P. 1090-1098.
50. Sahel J., Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // Dig. Dis. Sci. 2003. – Vol. 24. – P. 897-905.
51. Whitcomb D.C. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 116. – P. 770-772.
52. Saito I. Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation / I. Saito, S. Hashimoto, A. Saluja [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2004. – Vol. 253. – P. 517-526.
53. Sakakibara A. Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs / A. Sakakibara, N. Okumura, T. Hayakowa, M. Kanzaki // Amer. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 77. – P. 498-503.
54. Saluja A. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis / A. Saluja, S. Hashimoto, M. Saluja [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2001. – Vol. 253. – P. 508-516.
55. Steer M.L. Frank Brooks Memorial Lecture: the early intraacinar events which occurs during acute pancreatitis // Pancreas. 2001. – Vol. 17. – P. 31-37.
56. Talamini G. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // Pancreas. – 2003. – Vol. 12. – P. 131-137.
57. Jestoni P.A. Aetiologies of recurrent acute pancreatitis: acute or chronic relapsing disease? // JOP. J. Pancreas (Online). – 2001. – Vol. 2, N 6. – P. 357-367.
58. Tyfgat G.N.J., Bruno M.J. Chronic pancreatitis.-London: Times Mirror Int. Publishers Ltd, 2001. – 852 p.
59. Comfort M.W., Gaubill E.E., Baggenstos A.M. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract // Gastroenterology. – 1946. – Vol. 6. – P. 239.
60. Van Acker G.J. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatic severity / G.J. Van Acker, A.K. Saluja, L. Bhagat [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. 794-800.
61. Vaquero E. Localized pancreatic NF-kappa B activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1197-1208.
62. Whitcomb D.C. Hereditary pancreatitis is caused by mutation in the cationic trypsinogen gene / D.C. Whitcomb, M. Gorry, R. Preston [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 14. – P. 141-145.
63. Witt H. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. Hennies [et al.] // Nat. Genet. -2000. – Vol. 25. – P. 213-216.
64. Yamadera K., Moriyama T. Identification of immunoreactive pancreatic stone protein in pancreatic stone, pancreatic tissue, and pancreatic juice // Pancreas. – 2007. – Vol. 5. – P. 255-260.
65. Zaninovic V. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 666-676.

© *Вовк К.В., Сокруто О.В., Ніколенко Є.Я., Савченко В.М., 2009*

УДК: 616.155.294-085:547.995.17

## **ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

***Н.П. Коница, Е.И. Литвин***

*Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина*

В данном обзоре рассматривается гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – патологическое состояние, которое может происходить при использовании нефракционированного гепарина (НФГ). В связи с недостаточной информированностью, отсутствием необходимых лабораторных тестов ГИТ редко диагностируется в отечественных клиниках, что влияет на правильность лечения больных и прогноз. Исследование *in vitro* продемонстрировали, что ключевым моментом в ГИТ являются иммунные процессы, которые заключаются в формировании ГИТ-антител, взаимодействия между ГИТ-антителами, комплексом гепарин-тканевый фактор-4 и FcγRII-рецепторами на тромбоцитах. Большим недостатком является недостижимость альтернативных антикоагулянтов. Лечение геморрагий при ГИТ, особенно в связи с отсутствием антидота, является проблематичным. Употребление низкомолекулярных гепаринов, а также фондапаринукса и прямых ингибиторов тромбина вместо НФГ может привести к тому, что ГИТ станет лишь историческим явлением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гепарининдуцированная тромбоцитопения, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, прямые ингибиторы тромбина, тромботические осложнения

## ГЕПАРИНІНДУКОВАНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ

*М.П. Копиця, О.І. Литвін*

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, м. Харків, Україна

У даному обзорі розглядається гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ) – патологічний стан, що може відбуватися при використанні нефракціонованого гепарину (НФГ). У зв'язку з недостатньою інформованістю, відсутністю необхідних лабораторних тестів ГІТ рідко діагностується у вітчизняних клініках, що впливає на правильність лікування хворих та прогноз. Дослідження *in vitro* про демонстрували, що ключовим моментом в ГІТ є імунні процеси, що полягають у формуванні ГІТ-антител, взаємодії між ГІТ-антителами, комплексом гепарин-тканинний фактор-4 та FcγRII-рецепторами на тромбоцитах. Великим недоліком є неможливість альтернативних антикоагулянтів. Лікування геморагій при ГІТ, особливо у зв'язку з відсутністю антидота, є проблематичним. Вживання низькомолекулярних гепаринів, а також фондапаринукса та прямих інгібіторів тромбіну замість НФГ може призвести до того, що ГІТ стане лише історичним явищем.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гепариніндукована тромбоцитопенія, нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини, прямі інгібітори тромбіну, тромботичні ускладнення

## HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

*N.P. Kopytsa, O.I. Lytvyn*

Institution of therapy named L.T. Malaya of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

This review considers heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – pathological condition that can develop when applying non-fractionated heparin (NFH). Due to insufficient knowledge and absence of required laboratory tests HIT is a rarely diagnosed condition in our clinics that influences on the adequate treatment of patients and prognosis. *In vitro* studies demonstrated that immune processes like forming HIT-antibodies and their interaction with heparin-tissue factor-4 complex and FcγRII-receptors on the platelets is the key moment in HIT. A big disadvantage is inability to get alternative anticoagulants. Management of hemorrhage in HIT especially without antidote is problematic. Applying heparins with low molecular weight and fondaparinux and direct thrombin inhibitors instead of NFH can result in that the HIT will become only a past history event.

**KEY WORDS:** heparin-induced thrombocytopenia, non-fractionated heparin, low molecular weight heparin, direct thrombin inhibitors, thrombotic complications

Активное исследование и внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов обусловлено тем, что используемые на протяжении последних десятилетий препараты данной группы не обеспечивают достаточного клинического эффекта, также обладают достаточно серьезными побочными действиями.

В данном обзоре представлено одно из осложнений, встречающееся во врачебной практике при применении нефракционированного гепарина (НФГ) – гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Из-за недостаточной информированности, отсутствия необходимых лабораторных тестов ГИТ редко диагностируется в отечественных клиниках, что влияет на правильность лечения и прогноз.

НФГ является наиболее широко используемым антикоагулянтом для предупреждения и лечения артериальных и венозных тромбозов, несмотря на наличие эффективных альтернативных агентов, таких как низькомолекулярные гепарини (НМГ) и прямые інгібітори тромбіна. Сфера использования НФГ в кардиологии включает как применение его как продолжающего тромболитическую терапию агента у пациентов с инфарк-

том миокарда с элевацией сегмента ST, так и рутинное использование у пациентов, которым проводится перкутанная коронарная интервенция или шунтирование коронарных артерий. Ограничивает применение НФГ ряд побочных действий, таких как риск геморрагических осложнений, непредсказуемость антикоагулянтного ответа и ГИТ [20].

НФГ представляет собой гетерогенную смесь мукополисахаридов, состоящую из остатков сахаридов, молекулярная масса которых колеблется в пределах 5 000–30 000 дальтон. Биологическая активность гепарина зависит от плазменного протеазного ингибитора антитромбина. Механизм действия гепарина основан на способности активировать антитромбин III (АТ III). АТ III уменьшает активность тромбина, катализирующего превращение фибриногена в фибрин. Это создает предпосылки для подавления каскада реакций свертывания крови, благодаря чему и реализуется антикоагулянтное действие НФГ. В последние годы открыта еще одна функция гепаринов – при их фиксации на эндотелиальных клетках (ЭК) они стимулируют поступление в кровь ингибитора тканевого фактора, который, в свою очередь, блокирует протромбиназный комплекс –

центральное звено свертывания крови.

НФГ состоит из семейства молекул разного молекулярного веса, зависимость между концентрацией даваемого препарата гепарина и его действием на коагуляцию слабая. Более того, НФГ стандартизуется при помощи биологической пробы. Фармакинетика НФГ зависит от молекулярной массы, способа введения и дозы препарата. При внутривенном введении НФГ большая часть его связывается в крови крупномолекулярными гликопротеинами – фибриногеном, фибронектином и др., в основном острофазовыми белками. Увеличение содержания этих белков при ряде заболеваний ослабляет действие НФГ. Ослабление действия гепарина происходит и при снижении уровня АТ III при интенсивном его потреблении для инактивации факторов свертывания.

НФГ вызывает транзиторную ГИТ у 10-20% или более пациентов и тяжелую тромбоцитопению в 5% случаев.

ГИТ наблюдается у госпитализированных пациентов в 0,39% случаев, пациентов, подвергнутых кардиальным хирургическим процедурам – в 2-5% [2,12]. Несколько исследований предполагают, что чаще ГИТ вызывается гепарином, полученным из легких крупного рогатого скота, чем из свиной мускулатуры.

Выделяют 2 типа ГИТ: тип I и тип II. ГИТ I типа наблюдается у 10-20% пациентов в первые несколько дней (первые 1-4 дня) гепаринотерапии. При этом происходит сни-

жение числа тромбоцитов в пределах нормального уровня (не менее 100 тыс. тромбоцитов на мкл). Уменьшение количества тромбоцитов является результатом их гепарин-индуцированной агрегации, которая носит транзиторный характер [5].

ГИТ II типа (истинная) наблюдается у 0,3-3% пациентов, получающих НФГ более 4 дней. При этом отмечается снижение числа тромбоцитов ниже нормального уровня (до 30-60 тыс. ЕД), развивается тромбоцитопения, вызванная антителами, которая ассоциируется с парадоксальным тромбозом. В этом случае гепарининдуцированные антитела направлены против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (Г-ТФ4). Эти комплексы образуются на рецепторах тромбоцитов, вызывая агрегацию и тромбоэмболизацию. Иммунообусловленная ГИТ может быть отмечена ранее, чем через 5-10 дней от начала гепаринотерапии. Быстрое снижение числа тромбоцитов в таких случаях может наступать вследствие наличия циркулирующих анти-Г-ТФ4 антител. Циркуляция таких антител может продолжаться до 100 дней (медиана продолжительности – 50-85 дней) [16]. С другой стороны, риск возникновения ГИТ уменьшается во время продолжительного назначения гепарина, именно, более 10 дней [18]. Описана ГИТ II типа [7], наступающая отмены гепаринотерапии.

Различия между ГИТ I и ГИТ II типов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Различия между ГИТ I и ГИТ II типов

Характеристики	ГИТ I	ГИТ II
Частота встречаемости	10-20%	0,3-3,0%
Время начала	1 <sup>н</sup> -4 <sup>н</sup> дни	5 <sup>н</sup> -10 <sup>н</sup> дни
Предел уменьшения количества тромбоцитов	100 тыс./мкл	30-60 тыс./мкл
Образование тромбоцитов	Нет	Да
Тромбоэмболические осложнения	Нет	До 80%
Геморрагические осложнения	Нет	Редко
Лечение	Наблюдение	Отмена гепарина Альтернативные антикоагулянты Дополнительная терапия

Отмечено, что применение НМГ практически не вызывает ГИТ [15]. Также при применении НМГ меньше частота образования гепарин-зависимых антител класса иммуноглобулинов G против ТФ-4 (7,8 против 2,2%).

Чаще, чем геморрагические, при ГИТ наблюдаются тромботические осложнения [19]. Однако нет абсолютной зависимости между развитием ГИТ и частотой тромбоэмболических событий. Ретроспективный анализ 127 пациентов с серологически подтвержденной ГИТ выявил, что приблизительно 2/3 случаев развития ГИТ сопровождалось развитием тромботических событий с большей частотой венозных тромбозов (61%) в

сравнение с артериальными (14%). В данной когорте пациентов 30-дневный риск тромбоза составлял приблизительно 53%. Эти данные соответствовали более ранним сообщениям о тромботических событиях у пациентов с ГИТ [10, 1]. В исследовании 744 пациентов определено, что вероятность клинических проявлений ГИТ была выше у пациентов, перенесших ортопедическую операцию, против кардиальной (52,6% против 5%,  $p=0,001$ ), несмотря на более низкий уровень формирования ГИТ-антител (3,2% против 20%,  $p=0,01$ ). При этом 89,9% пациентов с ГИТ получали гепарин для тромбопрофилактики после ортопедической операции

[12]. Более низкая частота ГИТ-ассоциированных тромбозов (9,7%) наблюдалась при установке центральных венозных катетеров. Возможно, она возникает вследствие взаимодействия между васкулярным повреждением и системной гиперкоагуляцией [6].

#### Патогенез

ГИТ I типа является тромбоцитопенией, немедирированной иммунными процессами, и является результатом прямого взаимодействия НФГ с тромбоцитами, включая актива-

цию, агрегацию и удаление тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой [3].

ГИТ II типа является иммунномедирированной вследствие образования антител к комплексу гепарин-ТФ-4. Вследствие этого происходит не только активация тромбоцитов, но и вовлечение активированных ЭК, взаимодействие между моноцитами и включение других воспалительных механизмов (табл. 2) [14].

Таблица 2

Компоненты, вовлеченные в патогенез ГИТ II типа

Компоненты	Патогенетические механизмы
Тромбоциты	Тромбоцитарная активация – высвобождение гранул, экспрессия Р-селектина, повышение экспрессии рецепторов к фибриногену Тромбоцитарная агрегация Образование микрочастиц из тромбоцитов
ЭК	Антитела связываются с ЭК Антитела активируют ЭК, что приводит к: – высвобождению протеинов каскада свертывания и цитокинов, – повышению экспрессии молекул адгезии, тканевого фактора (ТФ), – повышению содержания ТФ в циркуляторном русле Микроваскулярные ЭК прямо активируются ГИТ-антителами Тромбоциты связываются с ЭК Моноциты связываются с ЭК в присутствии ГИТ-антител
Лейкоциты	ГИТ-антитела индуцируют нейтрофильное и моноцитарное взаимодействие с тромбоцитами, а также активируют моноциты, что приводит к: – освобождению ТФ, которое приводит к прокоагулянтному статусу, – повышению экспрессии интерлейкина-8
Воспаление	Активация моноцитов в присутствии ГИТ-антител Повышение содержания циркулирующих цитокинов и других воспалительных маркеров у пациентов с ГИТ
ГИТ-антитела	Разнообразны по структуре и функциям Являются преимущественно иммуноглобулинами класса G Могут быть иммуноглобулинами классов A и M

Примечание:

ЭК-эндотелиальные клетки, ТФ-тканевой фактор, ГИТ-гепарининдуцированная тромбоцитопения

Эти процессы при ГИТ ведут к увеличению генерации тромбина и наблюдаемую склонность к тромбозу.

ТФ-4, высоко позитивно заряженный гликопротеин-тетрамер, находится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов, присутствует в низких концентрациях в крови и его концентрация повышается при активации тромбоцитов. ТФ-4 представляет собой комплекс из 8 тетрамеров, связанных с хондроитин-содержащим протеингликаном. ТФ-4-комплекс также может связываться с протеингликанами ЭК. Ввиду большого сродства к ТФ-4-комплексу, гепарин связывается и высвобождает ТФ-4 из ЭК в циркуляторное русло. Связывание гепарином ТФ-4 также приводит к конформационным изменениям антигенной структуры ТФ-4 [4]. Иммунногенность гепарин-ТФ-4-комплекса прямо зависит от предшествующей концентрации гепарина и ТФ-4-комплекса, оптимальное взаимодействие наблюдается при соотношении 1:1 этих двух субстанций. В большинстве клинических ситуаций гепарин находится в избытке по отношению к ТФ-4, что выражается в меньшей иммунногенности. Однако в некоторых

клинических ситуациях, ассоциированных с тромбоцитарной активацией, таких как ортопедическая хирургия и сердечно-легочная хирургия (с использованием искусственного кровообращения), концентрация ТФ-4 достигает стехиометрических уровней, происходит образование антигенных гепарин-ТФ-4 комплексов и повышается риск возникновения ГИТ у таких пациентов [13].

ГИТ-антитела к гепарин-ТФ-4-комплексу не являются специфическими для гепарина и способны реагировать с другими сульфатированными полисахаридами. Они способны индуцировать конформационные изменения в ТФ-4. Связывание полисахаридов с ТФ-4 первично зависит от их длины и степени сульфатирования. Например, низкий риск ГИТ при применении НМГ или пентасакхаридных антикоагулянтов может быть результатом их минимального взаимодействия с ТФ-4 вследствие их малой длины.

#### Ответ на комплекс гепарин-ТФ-4

Исследования, первично проводимые *in vitro*, продемонстрировали, что ключевым моментом в ГИТ является взаимодействие между ГИТ-антителами, комплексом гепа-

рин-ТФ-4 и Fc $\gamma$ RII-рецепторами на тромбоцитах.

Основание IgG, имеющего форму буквы Y, – Fc-область (*Fragment, crystallizable*) играет важную роль в моделировании активности клеток. Fc-область связывается с различными клеточными рецепторами, такими как Fc-рецепторы, и другими иммунными молекулами, как, например, система комплемента. Это позволяет медирировать различные такие физиологические эффекты, как опсонизация, лизис клеток, дегрануляция тучных клеток, базофилов и эозинофилов. ГИТ-антитела содержат антиген – связывающий фрагмент (Fab-фрагмент), являющийся варибельной секцией антитела, которая связывается с комплексом гепарин-ТФ-4 и Fc-фрагменты, позволяющие связываться со многими клетками: ЭК, тромбоцитами, клетками иммунной системы. Присоединение Fc-фрагментов антител к Fc $\gamma$ RII-рецепторам тромбоцитов вызывает каскадную активацию тромбоцитов [11], биосинтез тромбосана, секрецию содержимого тромбоцитарных гранул.

Когда полимолекулярные комплексы гепарина, ТФ4 и ГИТ-антитела класса IgG группируются на поверхности тромбоцитов, Fc-области антител взаимодействуют с Fc-рецепторами тромбоцитов (Fc $\gamma$ IIa), что приводит к активации тромбоцитов [9].

Цепь гепарина, состоящая из 12 сахаридных единиц или большей длины, плотно связывается с ТФ-4. Возможно, это объясняет, почему НФГ с гораздо большей вероятностью вызывает ГИТ, чем НМГ.

В состав тромбоцитарных гранул входит ТФ-4. Образование гепарин-ТФ-4-комплексов с последующим их связыванием ГИТ-антителами и, в итоге, тромбоцитарной агрегацией приводят к исчезновению тромбоцитов из кровеносного русла, что приводит к тромбоцитопении и часто ассоциируется с тромбозами.

#### **Вовлечение ЭК в ГИТ**

Повреждение ЭК иммунными процессами играет большую роль в патогенезе ГИТ. *In vitro* в присутствии тромбоцитов сыворотка от пациентов с ГИТ стимулирует ЭК к экспрессии E-селектина, межклеточной молекулы адгезии-1, сосудистой молекулы адгезии-1, тканевого фактора, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, ингибитора активатора плазминогена-1. *In vivo* роль ЭК еще изучена недостаточно.

#### **Иммуноглобулины, вовлеченные в ГИТ**

В большинстве случаев антитела к комплексу гепарин-ТФ-4 начинают определяться после 5-7 дней от начала гепаринотера-

пии. ГИТ также может развиваться раньше этих временных рамок чаще всего в случаях предыдущего использования НФГ. Подтипы ГИТ-антител в большинстве случаев (80%) представлены IgG. Также в небольшом количестве случаев они могут быть представлены IgA и IgM, что труднообъяснимо ввиду отсутствия у тромбоцитов рецепторов к данным классам иммуноглобулинов.

#### **Тромбоз при ГИТ**

ГИТ ассоциируется с тромбозом чаще, чем геморрагии. Также частота встречаемости ГИТ не зависит от уровня тромбоцитов. Случаи ГИТ могут наблюдаться в любое время применения НФГ. Тромбоз может наблюдаться при начальном снижении уровня тромбоцитов, во время развернутой тромбоцитопении и после полного восстановления уровня тромбоцитов. Тромботические осложнения при ГИТ могут отмечаться в фазе восстановления уровня тромбоцитов, несмотря на прекращение введения НФГ. Случаи тромбозов после прекращения гепаринотерапии при ГИТ II могут наблюдаться на протяжении 30 дней в 38-50% случаев. Серьезные последствия ГИТ и длительный период риска ее возникновения, несмотря на прекращение введения НФГ, требуют назначения альтернативных антикоагулянтов.

#### **Локализация тромбов**

Локализация тромбов у пациентов с ГИТ строго зависит от клинических факторов, таких как послеоперационное состояние, атеросклероз, присутствие и локализация внутрисосудистых катетеров. Например, артериальный тромбоз чаще наблюдается у послеоперационных пациентов. Наличие центральных венозных катетеров ассоциируется с развитием восходящего тромбоза глубоких вен. В целом, венозные тромбозы манифестируются тромбозами глубоких вен, тромбозом болиями, тромбозами церебрального синуса, гангреной конечностей, адреналовым геморрагическим инфарктом.

Артериальные тромбозы могут приводить к инсультам, инфарктам миокарда, ишемии конечностей, инфарктам органов (мезентериальным, почечным). Микроваскулярные тромбозы также могут быть ассоциированы с ГИТ и называются синдромом белого сгустка, который вызывается богатым тромбоцитами тромбом в артериальном русле.

К дополнительным осложнениям ГИТ относят:

- некроз кожи, особенно над жировыми отложениями, часто в области живота, также над конечностями и носом, проявляющийся эритемой, последующими пурпурой и геморрагией, аналогичные варфариновому поражению кожи [8];

- острые системные реакции, проявляющиеся лихорадкой, холодовой тахикардией, тахипноэ, грудной болью, фатальным сердечно-сосудистым коллапсом, транзиторной глобальной амнезией, наблюдающейся на протяжении 5-30 мин. после болюса гепарина у пациентов с циркулирующими ГИТ-антителами [7], этот синдром характеризуется внезапным транзиторным снижением количества тромбоцитов, он сходен с тромбоцитарными трансфузионными реакциями и предположительно обусловлен цитокин-медирированной транзиторной клеточной активацией;

- гепаринорезистентность.

Трудности в достижении и поддержании терапевтической гипокоагуляции при помощи гепарина может быть результатом ГИТ-ассоциированного тромбоза. Патофизиология предполагает нейтрализацию гепарина ТФ-4, высвобождающимся из активированных тромбоцитов или микрочастицами, образующимися тромбоцитами.

#### Диагноз

Диагноз ГИТ основывается на симптомах, обязательно подтвержденный лабораторными тестами (табл. 3).

Таблица 3

Лабораторные тесты, используемые для диагностики ГИТ

Название теста	Характеристики теста
Серотониновый тест	Радиологический метод, количественное определение тромбоцитарной активации при помощи подсчета $C^{14}$ -серотонина, освобожденного из плотных гранул активированных тромбоцитов
Гепарин-индуцированная тромбоцитарная агрегация	Визуальный подсчет агрегированных отмытых тромбоцитов донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением низких или высоких доз гепарина
Количественный иммунологический тест для определения гепарин-ТФ-4 комплекса	Идентификация наличия ГИТ-антител Высокая чувствительность и низкая специфичность

Лечение. ГИТ I типа не требует прекращения гепаринотерапии, однако при подозрении на ГИТ II типа ведение пациента должно включать прекращение введения НФГ.

ГИТ II типа лечится полным прекращением введения всех форм гепарина, включая использование покрытых гепарином центральных венозных катетеров. Однако, полное прекращение введения гепарина недостаточно для пациентов с высоким риском тромбообразования. Для них рекомендовано назначение данапароида, лепирудина и аргатробана, в перспективе, после проведения дополнительных исследований, – бивалирудина и фондапаринукса. Назначение варфарина не рекомендуется в связи с риском гангрены конечностей. Использование НМГ как альтернативных антикоагулянтов не рекомендуется, поскольку в 80-100% случаев *in vitro* они дают перекрестную реакцию.

Фибринолизис может быть показан для пациентов с ГИТ. Стрептокиназа, урокиназа или тканевой активатор плазминогена, назначенные локально или системно, могут применяться как дополнительная терапия у больных ГИТ.

Внутривенный гаммаглобулин может быть успешным для лечения пациентов с тромбозом, угрожающим жизни или потерей конечности. Механизм его действия основан на блокировании FC-рецепторов тромбоцитов.

Плазмаферез основывает свое действие на удалении ГИТ-антител и иммунных ком-

плексов, сохранении относительного дефицита одного или более естественных антикоагулянтных протеинов.

Хирургическая тромбоэмболектомия при ГИТ не имеет своим противопоказанием тромбоцитопению и требует назначения альтернативных к гепарину антикоагулянтов периперационно.

Повторное применение гепарина при наличии позитивных лабораторных тестов на ГИТ-антитела ассоциируется с высоким риском тромбоцитопении и тромбозов. Однако, повторное применение гепарина после исчезновения ГИТ-антител (100 дней после эпизода ГИТ) представляется возможным в таких клинических ситуациях, как операции в условиях искусственного кровообращения или хронический гемодиализ.

#### Заключение

Поскольку гепарин является наиболее используемым антикоагулянтом в настоящее время, не является сюрпризом, что может наблюдаться одно из наиболее тяжелых его осложнений – ГИТ. Важным является то, что основой терапии является полное прекращение введения гепарина с последующим назначением альтернативных антикоагулянтов. Большим ограничением является недоступность альтернативных антикоагулянтов в настоящее время. Вызывает настороженность риск возникновения геморрагий при ГИТ, особенно ввиду отсутствия антидота. Применение НМГ, а также фондапаринукса, вместо НФГ может привести к тому, что ГИТ станет только историческим явлением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Boshkov L.K. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies / Boshkov L.K., Warkentin T.E., Hayward C.P., [et al.] // Br. J. Haematol. – 1993 – № 84. – P. 322-328.
2. Gilorami B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study/ Gilorami B., Prandoni P., Stefani P.M., et al // Blood. – 2003. – № 101. – P. 2955-2959.
3. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunological type and the immunological type are closely linked in their pathogenesis. // Semin Thromb Hemost. – 1995. – № 21. – P. 106-116.
4. Greinacher A. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen // Greinacher A., Potzsch B., Amiral J., [et al.] // Thromb. Haemost. – 1994. – № 71. – P. 247-51.
5. Harenberg J. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options / Harenberg J., Jorg I., Fenyvess T. // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2002. – № 32. – P.289-294.
6. Hong A.P. Central venous catheter and upper extremity deep vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia / Cook D.J., Sigouin C.S., Warkentin T.E. // Blood. – 2003. – №101. – P.3049-3051.
7. Ling E. Intraoperative heparin flashes and subsequent acute heparin-induced thrombocytopenia // Ling E., Warkentin N.E. // Anesthesiology. – 1998. – № 89. – P.1567-1569.
8. Mar A.W. Skin necrosis following subcutaneous heparin injection // Mar A.W., Dixon D., Ibrahim K., Parkin J.D. // Australas J. Dermatol. – 1995. – № 36. – P.201-203.
9. Newman P.M. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation / Newman P.M., Chong B.H. // Blood. – 2000. – № 96. – P. 182-187.
10. Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, and hemorrhage / Silver D., Kapsh D.N., Tsoi E.K. // Ann Surg. – 1993. – № 198. – P. 301-306.
11. Greinacher A. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF-4-heparin complex as the major antigen / Potzsch B., Amiral J., [et al.] // Thromb. Haemost. – №71. – P.247-251.
12. Verma A.K. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients / Verma A.K., Levine M., Shalansky S.J., [et al.] // Pharmacotherapy. – 2003. – № 23. – P.745-753.
13. Visentin G.P. Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin: platelet factor 4 complexes / Visentin G.P., Malic M., Cyganiak K.A., Aster R.H. // J. Lab. Clin. Med. – 1996. – № 128. – P.376-83.
14. Walegna J.M. Newer insights on the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia. / Walegna J.M., Jeske W.P., Prechel M.M., Bakhos M. // Semin Thromb Hemost. – 2004. – № 30 (Suppl). – P. 57-67.
15. Askari A.T. Management Strategies in Antithrombotic Therapy/ Askari A.T., Messerli A.W., Lincoff A.M. – England, Wiley, 2007. – 350 p.
16. Warkentin T. E. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis / Warkentin T. E., Kelton J. G. // Ann. Intern. Med. – 2001. – № 135. – P. 502-506.
17. Warkentin T. E. Temporal aspects of heparin – induced thrombocytopenia / Warkentin T. E., Kelton J. G // N. Eng J. Med. – 2001. – № 344. – P. 1286-1292.
18. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin / Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 332. – P. 1330-1335.
19. Wester J.P. Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients / Wester J.P., Haas F.J., Biesma D.H., [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – № 30. – P. 1927-1934.
20. Yirsh J. Heparin and low – molecular weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety / Yirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S. G. [[et al.]] // Chest. – 2001. – № 119. – P. 64 S -94 S.

© Копиця М.П., Литвін О.І., 2009

УДК: 616-005.8-085.273.55

## ДОГОСПИТАЛЬНИЙ ТРОМБОЛИЗИС: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Н.П. Копиця, Н.В. Титаренко, Н.В. Белая**

Институт терапии имени Л.Т.Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

В обзорной статье представлены данные последних клинических исследований, регистров и практические рекомендации относительно реперфузионной терапии у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме. Оценены роль и место перкутанных коронарных вмешательств и догоспитальной тромболитической терапии в системе оказания помощи больным. Проведение догоспитального тромболитического вмешательства является на сегодняшний день методом выбора в условиях нашей страны, который должен дополняться системным или спасательным перкутанным коронарным вмешательством.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** догоспитальная тромболитическая терапия, инфаркт миокарда

## ДОГОСПИТАЛЬНИЙ ТРОМБОЛІЗІС: СТАН ПРОБЛЕМИ

*М.П. Копиця, Н.В. Титаренко, Н.В. Біла*

Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України, м. Харків, Україна

В оглядовій статті представлені дані останніх клінічних досліджень, реєстрів та практичні рекомендації стосовно реперфузійної терапії у хворих на гострий коронарний синдром з елевациєю сегменту ST на електрокардіограмі. Проведена оцінка ролі та місця перкутанних коронарних втручань та догоспітальної тромболітичної терапії в системі оказання допомоги хворим. Проведення догоспітального тромболізу є на теперішній день методом вибору в межах нашої країни, який повинен доповнюватися системним або врятовуючим перкутанним коронарним втручанням.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** догоспітальна тромболітична терапія, інфаркт міокарду

## PRE-HOSPITAL THROMBOLYSIS: STATUS OF PROBLEM

*N.P. Kopytsa, N.V. Tytarenko, N.V. Belaya*

Institution of therapy named L.T.Malaya of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

The article summarizes the available data of clinical trials, registries and current guidelines about reperfusion therapy in patients with acute coronary syndromes with ST-segment elevation on electrocardiogram. There were considered the role and place percutaneous coronary procedures and pre-hospital thrombolysis in medical care system in such patients. Pre-hospital thrombolysis can be considered as a method of choice in our country and it must be supplemented with system or rescue percutaneous coronary intervention.

**KEY WORDS:** pre-hospital thrombolysis therapy, heart attack of myocardium

Во всем мире повсеместно регистрируется увеличение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, и особенно от самой опасной патологии – инфаркта миокарда (ИМ). На Украине в 2008 году зафиксировано 50326 ИМ (по данным Коваленко В.Н. [2]), тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена у 4707, из них догоспитально – у немногим более 100, ангиопластика со стентированием была проведена у 433 пациентов. Согласно приведенным статистическим данным, реперфузионную терапию получили всего лишь около 10% больных, что свидетельствует о неудовлетворительной системе оказания помощи больным с ИМ в нашей стране, не позволяет улучшить выживаемость больных и диктует необходимость пересмотра существующей тактики ведения больных в ранние часы. На выбор метода и исход реперфузии влияют множество факторов, но для того, чтобы получить самый лучший результат из возможных, должны быть стандартизованы руководства по неотложной помощи и дальнейшему ведению пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Основной проблемой в проектировании терапевтического протокола является расхождение в данных, полученных из реєстрів и рандомизированных клинических исследований (РКИ), и вопрос, как внедрить идеальные стратегии лечения в реальную клиническую практику. В данной статье суммируются данные относительно реперфузионной терапии – госпитальной и догоспитальной ТЛТ и перкутанних коронарних втручань (ПКВ) у пациентов с острым

ИМ с элевацией сегмента ST.

### **Настоящие рекомендации**

Все имеющиеся руководства базируются на результатах РКИ, сравнивающих проведение первичных ПКВ и ТЛТ, так же как и на данных из реєстрів [4, 31]. Так как большинство руководств были опубликованы несколько лет назад, наиболее свежие результаты, очевидно, не были приняты во внимание. Все эксперты единогласны в том, что фактор времени является ключевым и реперфузионная терапия должна быть начата настолько рано, насколько это возможно. Американская Ассоциация сердца (ААС) и Американский колледж кардиологов (АКК) отдают предпочтение проведению догоспитального тромболізу перед ПКВ, подчеркивая этим, что время начала терапии важнее метода реперфузии. В рекомендациях ААС и АКК отмечено, что догоспитальный тромболізіс может быть проведен в случае, если получено подтверждение ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ, интерпретированной врачом на месте или переданной специалисту. Далее целесообразно заполнить реперфузионный проверочный лист, чтобы убедиться, что у пациента нет противопоказаний к проведению такой терапии, и для того, чтобы выявить пациентов высокого риска, которые получают больше преимуществ от проведения первичного ПКВ. **Догоспитальный тромболізіс необходимо провести в течение 30 мин с момента прибытия бригады скорой помощи к пациенту. Если фибринолитический препарат невозможно ввести на догоспитальном этапе и**

пациента транспортируют в госпиталь, в котором нет возможности проведения ПКВ, время дверь-игла (от прибытия в госпиталь до введения тромболитика) не должно превышать 30 мин. Однако, если в госпитале есть возможности для проведения ПКВ, время дверь-баллон (от прибытия в госпиталь до раздувания баллона в катетерной лаборатории) не должно превышать 90 мин [4]. В недавнем обновлении руководства АСС/АКК [4] эксперты настаивают на том, что пациентам, поступающим в госпиталь с возможностями проведения ПКВ, вмешательство должно быть начато в течение 90 мин от первого медицинского контакта с пациентом (приезда бригады скорой медицинской помощи) (уровень доказательности А). Если пациент поступает в центр, неоснащенный возможностью проведения ПКВ, и не может быть транспортирован в другой госпиталь и ему невозможно провести ПКВ в течение 90 мин от первого медицинского контакта, тромболитическая терапия должна быть начата не позднее 30 мин от поступления в госпиталь, если нет противопоказаний (уровень доказательности В). Целью организации системы помощи больным является интервал общего «ишемического времени» на этапах оказания помощи, не превышающий 120 мин. Целью для каждого шага лечения является следующее:

- время от начала симптомов до вызова скорой медицинской помощи – 5 мин;
- передача вызова диспетчером СМП бригаде СМП – 1 мин;
- прибытие бригады СМП на место вызова – 8 мин,
- проведение ЭКГ и решение вопроса о догоспитальной фибринолитической терапии, если это возможно, и время до проведения ТЛТ будет менее 30 мин;
- если решено доставить пациента в госпиталь без возможности проведения ПКВ, время «дверь-игла» должно быть менее 30 мин;
- если принято решение доставить пациента в госпиталь с возможностью проведения ПКВ, время от вызова СМП до начала введения баллона должно быть менее 90 мин (если пациент доставлен своим транспортом – время «дверь-баллон» не должно превышать 90 мин).

В последнем руководстве Европейского общества кардиологов [31] рекомендовано проведение реперфузии путем ПКВ, если вмешательство проводится опытным опера-

тором в течение 120 мин от первого медицинского контакта (вызова СМП) или в течение 90 мин от первого медицинского контакта, если пациент обратился в течение 2 часов от начала симптомов и имеет значительную площадь миокарда в зоне риска и низкий риск кровотечений. Первичное ПКВ целесообразно применять у пациентов с противопоказаниями к ТЛТ, так же этот метод реперфузии предпочтителен у пациентов с кардиогенным шоком. В других случаях, ТЛТ должна быть проведена так быстро, как только это возможно.

Если ТЛТ была безуспешна рекомендовано проведение спасательного ПКВ с обоснованной временной задержкой (до 12 часов от начала симптомов). Если тромболитическая терапия была успешна (снижение сегмента ST более, чем на 70% через 60-90 мин, реперфузионные аритмии, исчезновение боли в грудной клетке), проведение коронаронангиографии и ПКВ рекомендовано в отсутствие противопоказаний во временной промежуток 3-24 часа для того, чтобы избежать риска кровотечений и минимизировать риск реокклюзии коронарного сосуда [31]. Напротив, применение «облегченного» ПКВ (использование фибринолизиса или блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb-IIIa перед ангиопластикой не рекомендовано).

Институт NICE в Великобритании поддерживает проведение реперфузии путем проведения ТЛТ, рекомендуя для догоспитального тромболитического лечения новейшие агенты – ретеплазу и тенектеплазу. Назначение тромболитиков болюсом облегчает их применение, однако ни один из них не показал преимуществ перед альтеплазой в отношении долгосрочного прогноза. В исследовании GUSTO III, включившем 15060 пациентов, применение ретеплазы в сравнении с тенектеплазой не различалось во влиянии на 30-дневную летальность (7,47% в сравнении с 7,24%) и кумулятивную частоту наступления смерти и инвалидизирующего инсульта (7,89% в сравнении с 7,91%). В исследовании ASSENT II, которое включило более 17000 пациентов, применение тенектеплазы оказало сопоставимое влияние на 30-дневную летальность (6,18% в сравнении с 6,15%) и комбинированную точку: смерти и нефатального инсульта (7,11% в сравнении с 7,04%) и частоту геморрагических инсультов (0,93% в сравнении с 0,94%). Фактор времени также является здесь решающим и терапия должна быть начата в течение 12 часов от начала симптомов.

Европейский Институт по реанимации заявляет: тромболитическая терапия показана в отсутствие противопоказаний, если ПКВ невозможно

провести в течение 90 мин, или если продолжительность симптомов менее 3 часов и время до проведения ПКВ более 60 мин.

ПКВ показано, если его возможно провести в течение 90 мин, если тромболизис противопоказан, у пациентов с кардиогенным шоком, тяжелой сердечной недостаточностью или у поступивших позднее 3 часов от начала симптомов [6].

#### **Сравнение тромболизиса с перкутанными коронарными вмешательствами у пациентов по данным рандомизированных клинических исследований**

РКИ показали, что первичные ПКВ более эффективны, чем фибринолизис у больных с ИМ с элевацией сегмента ST, когда проводятся опытной бригадой в течение 90 мин от первого медицинского контакта [23]. Keely с соавт. оценивали 23 исследования, сравнивающие первичные ПКВ с ТЛТ с использованием стрептокиназы или фибринспецифического агента. Независимо от тромболитического препарата, первичное ПКВ было более эффективным [23]. Однако, как отмечено в мета-анализе 6 рандомизированных исследований, проведение догоспитального тромболизиса имело преимущество над его выполнением в условиях госпиталя в отношении больничной летальности и проведение его возможно было осуществить на 45 мин раньше, что потенциально могло сохранить больший объем миокарда и улучшить исходы, его применение ассоциируется со значительным 17% снижением госпитальной летальности по сравнению с лечением, начатым в госпитале [25]. Это особенно важно для стран и регионов, где вообще нет возможности для проведения ПКВ или нет возможности проведения инвазивных вмешательств круглосуточно.

Только одно исследование CAPTIM напрямую сравнивало проведение догоспитального тромболизиса и первичного ПКВ. У пациентов, которым был проведен тромболизис в течение 2 часов от начала симптомов, была отмечена строгая тенденция к снижению 30-дневной смертности, по сравнению с теми, которые подверглись первичному ПКВ. Во временном промежутке свыше 2 часов от начала симптомов различие между группами изменялось в сторону преимущества первичного ПКВ [29].

Результаты исследования CAPTIM согласуются с данными PRAGUE-2, которое показало, что если лечение было начато в течение 3 часов от начала симптомов, частота летальных исходов была идентичной, но если пациенты были рандомизированы позднее 3 часов от начала симптомов, летальность в группе тромболизиса была значи-

тельно выше [32]. Исследователи сделали вывод, что, если пациенты с ИМ с элевацией сегмента ST могут быть транспортированы в госпиталь с возможностью проведения ПКВ в течение 20-30 мин, их следует подвергнуть ПКВ. Если ПКВ невозможно провести в течение 60 мин, тромболитическая терапия должна проводиться вплоть до 3 часов от начала симптомов. ТЛТ не следует использовать, если от начала болевого синдрома прошло более 3 часов и тогда пациента необходимо направить в госпиталь для проведения ПКВ. Интересно отметить, что в мета-анализе исследований PCAT 30-дневная летальность была вдвое выше в группе фибринолизиса, если временная задержка проведения терапии увеличивалась с 1 часа до промежутка более 6 часов [9]. Частота реинфарктов также была выше в этой группе пропорционально времени отсрочки терапии, в группе ПКВ такой зависимости не регистрировали. Таким образом, временная задержка до проведения реперфузии остается центральным моментом в выборе реперфузионной стратегии [9].

Другим важным ключевым моментом является роль последующей ПКВ после догоспитального тромболизиса. В исследовании CAPTIM, 70% пациентов из группы тромболизиса подверглись ПКВ в течение месяца, 26% пациентам было проведено спасательное ПКВ. Следовательно, в этом исследовании реально сравнивали проведение первичного ПКВ и догоспитального тромболизиса с последующим ПКВ, если тромболизис был безуспешен [29]. Более того, роль проведения ПКВ в течение 24 часов после фибринолизиса была проверена в исследованиях GRACIA-1 [19] и CARESS-in-AMI [17]. В обоих примерах применение ПКВ после тромболизиса дает лучшие результаты, чем консервативное лечение. Исследование WEST расширило эту концепцию и сравнило применение тенектеплазы с назначением тенектеплазы и последующим обязательным ПКВ в течение 24 часов и первичное ПКВ с нагрузочной дозой клопидогреля. По результатам исследования был сделан вывод, что быстро проведенная фармакологическая реперфузия с последующим спасательным или рутинным ПКВ в течение 24 часов сопоставима с первичным ПКВ [5].

#### **Данные крупных регистров**

Критерии включения и исключения в РКИ лекарственных препаратов подразумевают, что в них представлены только идеальные случаи. Данные регистров предоставляют более реалистичский взгляд на стратегию терапии и исходы в общей популяции. Следовательно, результаты регистров

и РКИ часто не совпадают. Bjorkland et al. продемонстрировали, что годовая летальность у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, пролеченных тромболитиками в РКИ составила 8,8% по сравнению с 20,3% у пациентов, не включенных в РКИ, но леченных в госпитале, в котором проводят РКИ и 19,0% для пациентов, пролеченных в госпитале, в котором не проводят РКИ ( $p < 0.001$  для обоих случаев). Таким образом, понятно, что более «легкие» пациенты отбираются для РКИ [8].

#### **Французский регистр.**

Первый национальный французский регистр в 1995 году показал эквивалентные результаты по годичной летальности у пациентов при использовании ТЛТ и первичных ПКВ. Однако, догоспитальный и госпитальный тромболитизис не анализировали отдельно, так как догоспитальный тромболитизис редко использовали в то время во Франции [15]. В регистре USIC 2000, метод реперфузионной терапии выбирали по определенным критериям, включая время до поступления в катетеризационную лабораторию и доступность бригады специалистов. В противоположность РКИ, результаты USIC 2000 показали преимущество догоспитального тромболитизиса [12].

#### **Венский регистр.**

Результаты регистра Вены пациентов с элевацией сегмента ST, который включил 1053 пациента с ОИМ, были подобны результатам исследования CAPTIM [22, 29]. Догоспитальный тромболитизис, если его начинали в течение 2 часов от начала симптомов, показал статистически недостоверную тенденцию к снижению летальности по сравнению с первичным ПКВ. Только небольшое количество пациентов подверглось первичным ПКВ в течение первых 2 часов. Как и в других регистрах и в исследовании CAPTIM, преимущество догоспитального тромболитизиса терялось, если время до его назначения увеличивалось. В общем, применение первичного ПКВ ассоциировалось с увеличением выживаемости по сравнению с догоспитальным тромболитизисом. Однако, хотя 91% пациентов подверглись коронарной интервенции (спасательной или рутинной), пока находились в госпитале, результаты не показали преимущество именно догоспитального тромболитизиса, скорее комбинации тромболитизиса и ангиографии с применением или без механических интервенций. Выводы отражают результаты РКИ: в течение 2 часов от начала симптомов, фибринолитическая терапия должна быть проведена, предпочтительнее на догоспитальном этапе, если первичное ПКВ невозможно провести в

течение 90 мин от первого медицинского контакта [22].

#### **Шведский регистр.**

В крупном регистре RIKS-HIA, применение догоспитального тромболитизиса показало лучшие исходы, чем использование госпитального тромболитизиса, но у пациентов, которые подверглись первичным ПКВ, отмечена более низкая летальность и частота реинфарктов и короче был госпитальный период [30]. Однако, несколько месяцев спустя та же группа исследователей доложила результаты тромболитической терапии у пациентов, леченных в машине скорой помощи до поступления в госпиталь [8]. В этой группе больных, средний возраст больных был сопоставим с возрастом пациентов, леченных с использованием первичного ПКВ. Интересно, что при сравнении 30-дневных и годовых результатов между группой пациентов, леченных догоспитально в машине скорой помощи, и группы первичной ангиопластики оказалось, что оба реперфузионных метода приводили к аналогичным результатам по уровню летальности: 5,4% против 4,9% через 30 дней и 7,2% против 7,6% через 1 год, соответственно [8, 30].

Временная задержка начала реперфузионной терапии оказалась очень важным фактором в группе тромболитизиса, так как при проведении его свыше 2 часов от начала болевого синдрома летальность резко возрастает. Различия было менее существенно в группе первичного ПКВ. В целом, временная задержка была ключевым моментом в преимуществе, получаемом от любого типа реперфузионной терапии, но потеря преимущества с увеличением временной задержки менее отчетливая в группе первичного ПКВ. Таким образом, авторы делают вывод, что в течение 2 часов от начала симптомов, пациенты должны подвергнуться догоспитальному тромболитизису, если первичное ПКВ невозможно провести в течение 4 часов [8]. Этот вывод, однако, не принимает в расчет результаты догоспитального тромболитизиса в машине скорой помощи

#### **Американский регистр: Национальный регистр инфаркта миокарда (NRM)**

В Национальном регистре инфаркта миокарда изучали влияние различий во временной задержке между назначением тромболитизиса и первичных ПКВ у 192509 пациентов. В целом, применение первичного ПКВ показало более благоприятные результаты результаты, чем ТЛТ, но увеличение времени «дверь-баллон» минус «дверь-игла» ассоциировалось с увеличением смертности [24]. Временная точка, при которой ПКВ теряет свое преимущество по влиянию на смерт-

ность по сравнению с фибринолизом значительно варьирует в различных подгруппах: от 40 мин у пациентов менее 65 лет с передней локализацией инфаркта, поступивших в течение 2 часов от начала симптомов, до 179 мин у пациентов старше 65 лет с непередней локализацией инфаркта миокарда, поступивших позже 2 часов от начала симптомов. Успешность ТЛТ выше у пациентов, имеющих большой размер инфаркта, короткую продолжительность симптомов и низкий риск кровотечений. При пролонгации временного окна начала терапии ПКВ выигрывает у пациентов пожилого возраста, которые, по-видимому, имеют высокий риск внутричерепного кровоизлияния [24, 31].

#### **Международный регистр GRACE.**

В регистре GRACE наблюдали 44372 пациентов с ИМ в период с 1999 по 2005 гг., ожидая увидеть улучшение исходов, когда следовали принципам медицины, основанной на доказательствах [20]. Пропорция пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, которые подходили для любого типа реперфузионной терапии значительно не изменилась за время периода исследования, но пропорция лиц, подвергнутых ПКВ увеличилась на 37%, в то время как количество фармакологических реперфузий снизилось на 22%. Соответственно, снизилась частота внутрибольничной летальности и количество случаев кардиогенного шока. Использование рекомендуемой адекватной фармакологической терапии за время наблюдения увеличилось. Таким образом, снижение летальности может быть объяснено увеличением опыта в применении инвазивных стратегий и более эффективным догоспитальным лечением, а также улучшением методов адекватной терапии [20]. Результаты регистра GRACE показывают, что внедрение рекомендаций в клиническую терапию занимает основное место в улучшении помощи пациентам с ИМ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

#### **Временной фактор**

Не вызывает сомнений и логически понятно, что, чем короче временной интервал до проведения реперфузии, тем он чаще ассоциируется с благоприятными исходами [7, 9, 24]. Однако до сих пор продолжают дискуссии за и против использования тромболитика перед первичным ПКВ в первые 2 часа от начала симптомов. Данные некоторых исследований, включая результаты исследования CAPTIM и регистра USIC, показали, что догоспитальный тромболитик может быть предпочтительнее, если использовать его в первые 2 часа от начала симпто-

мов [12, 29]. Другие исследования показали, что применение первичного ПКВ лучше, независимо от времени назначения [9]; третьи – что только пациенты высокого риска получают преимущества от раннего применения тромболитика.

Успешность реперфузионной терапии при ИМ с элевацией сегмента ST зависит от времени назначения [24]. Тем не менее, данные регистров показали, что время 30 мин «дверь–игла» и 90 мин «дверь–баллон» вероятно трудно достичь [4]. Время «дверь–баллон» часто существенно выше в реальной клинической практике, чем в РКИ, в связи с, например, транспортировкой больных в госпиталь с возможностями проведения ПКВ, местными факторами (погода, удаленность, наличие персонала.) [26] Анализ 75% данных регистра NRM1 свидетельствует, что только у 4,2% пациентов, подвергшихся ПКВ, удастся достичь времени «дверь–баллон» менее 90 мин [26]. Этот факт свидетельствует о том, что существуют резервы улучшения оказания помощи таким больным, однако эта задача выглядит крайне сложной в свете недавних результатов исследования регистра GRACE: время до начала проведения ПКВ в период с 2000 по 2005 годы не изменилось [18].

#### **Догоспитальный тромболитик: преимущества и ограничения**

Догоспитальный тромболитик один из главных факторов, позволяющих уменьшить временную задержку при назначении реперфузионной терапии. Однако, его проведение ставит перед собой несколько организационных проблем, которые могут быть по-разному решены в различных странах и регионах. Значительное количество барьеров могут ограничивать реальное использование догоспитального тромболитика. Остается дискуссионным вопрос оптимальной организации догоспитальной помощи пациентом с инфарктом миокарда, когда ее оказывает бригада с врачом или же парамедики без участия врача. В исследовании 641 пациентов с ИМ, проводившемся в Финляндии, было установлено, что клинические результаты были лучше, когда пациента осматривал врач на этапе оказания первичной медицинской помощи в сравнении с аналогичными результатами, когда пациенту оказывали помощь парамедики.

Очевидно, что выбираемая система оказания помощи, вероятно, связана с процентным соотношением пациентов, которым тромболитик может быть проведен догоспитально. По данным французского регистра ИМ в 2005 году догоспитальный тромболитик был проведен 19% пациентам, составляя

2/3 всех случаев проведения тромболитической терапии [13]. Поэтому с практической точки зрения бригады неотложной помощи во Франции укомплектованы врачами и решение о назначении фибринолитиков принимает врач после оценки клинической картины и данных ЭКГ.

#### **Комбинированная фармако-инвазивная стратегия**

Одно из главных преимуществ первичных ПКВ над тромболитической терапией состоит в снижении риска повторного инфаркта. За последнее время в нескольких исследованиях активно изучается роль фармако-инвазивной стратегии (тромболизис с последующим выполнением коронароангиографии). Результаты исследований WEST и CARESS-in-AMI [5, 17] показали, что клинические результаты улучшались, если использовали тактику системного выполнения ПКВ после тромболитической терапии. В более позднем проекте TRANSFER-AMI у пациентов с ИМ умеренного или высокого риска, поступивших в госпитали без возможности проведения ПКВ, исследовали влияние немедленной транспортировки в центр для проведения коронарной ангиографии (в течение 6 часов от назначения тромболитика) в сравнении с более традиционной стратегией (немедленная транспортировка для пациентов только с безуспешным тромболизисом и выборочное проведение ПКВ после 24 часов для пациентов с успешным тромболизисом). В группе немедленной транспортировки ПКВ реально были выполнены 84% пациентам в сравнении с 62% пациентов в группе традиционной терапии. Количество достигнутых первичных конечных точек исследования (смерть, ре-инфаркт, застойная сердечная недостаточность, тяжелая возвратная ишемия или шок) было значительно ниже в фармако-инвазивной ветви, кроме того, у этих пациентов наблюдали явное снижение частоты повторных инфарктов и возвратной ишемии. По последним данным французского регистра 96% пациентов, которым был проведен тромболизис (2/3 из которых на догоспитальном этапе), подверглись коронарной ангиографии и 84% подверглись ПКВ во время госпитализации. Фармако-инвазивная стратегия привела к результатам, сопоставимым с первичным ПКВ, в отношении ранней и годичной летальности. Большинство ПКВ процедур были проведены в течение 24 часов от назначения тромболитической терапии. 30-дневная летальность была ниже у пациентов, которые подверглись ПКВ после тромболитического лечения (3,9% в сравнении с 9,2%,  $p < 0,05$ ) [13]. Взятые вместе, эти результаты

свидетельствуют о том, что комбинированный фармако-инвазивный подход может быть лучшим выбором у пациентов, получивших тромболитическую терапию, по крайней мере, у пациентов с большим инфарктом миокарда.

#### **Возраст**

Трудности в оценке возможностей лечения у пожилых (75 лет и старше) происходят оттого, что эту возрастную категорию больных редко включают в РКИ. В исследовании FTT (5788 пациентов с ИМ старше 75 лет) продемонстрировано, что тромболизис снижал 35-дневную летальность с абсолютным снижением смертности 34 жизни на 1000 пациентов. Таким образом не следует отказываться от фибринолитической терапии у пожилых пациентов, однако у этих лиц выше риск смертности и внутричерепных кровотечений в сравнении с более молодыми больными. Поэтому каждый случай должен рассматриваться индивидуально, особое внимание нужно уделять оценке факторов риска и времени от начала болевого синдрома [1, 16].

Небольшое рандомизированное клиническое исследование показало, что проведение первичных ПКВ улучшает клинические исходы по сравнению с тромболизисом у пожилых пациентов [16], данные регистров также подтверждают этот вывод.

В целом, хотя ТЛТ может быть использована у пожилых пациентов тогда, когда она действительно показана, применение первичного ПКВ является предпочтительным решением в этой популяции больных.

#### **Пол**

В данных регистра USIC было показано, что все реперфузионные методики реже использовались у женщин, так же как и препараты адьювантной терапии. Среди пациентов младше 67 лет внутригоспитальная летальность была выше у женщин, чем у мужчин, не зависимо от использования реперфузионной терапии, в то время как не было различий в исходах между мужчинами и женщинами в возрасте старше 67 лет [28]. Аналогичные данные получены в исследовании RIKS-NIA для женщин младше 70 лет. Четкое объяснение этого факта отсутствует и дальнейшие исследования должны быть предприняты, чтобы выяснить ситуацию в этой области. В целом, нет доказательств, что эффективность тромболизиса и первичных ПКВ отличается у мужчин и женщин.

#### **Локализация инфаркта миокарда**

Локализация инфаркта миокарда – это еще один фактор, который влияет на исходы у пациентов с ИМ. В исследовании NRM1 пациенты с непередним инфарктом миокарда

да не имели преимуществ при проведении ПКВ перед догоспитальным тромболизисом по сравнению с пациентами с передним инфарктом миокарда.

### Стратегии лечения в свете современных рекомендаций

Каждый пациент с ИМ нуждается в оценке факторов риска и преимуществ доступных видов терапии, чтобы принять единственно правильное решение. Первичное ПКВ представляется методом выбора у пожилых пациентов, несмотря на недостаточное количество доказательств, полученных из РКИ, независимо от того, какое время прошло от начала болевого синдрома [33]. С другой стороны, хотя в руководствах рекомендуют первичное ПКВ как первоочередное мероприятие, время от начала болевого синдрома и другие факторы риска тоже должны быть рассмотрены. Тромболизис, в особенности на догоспитальном этапе и у более молодых пациентов, приводит к отличным результатам, если проводится в максимально ранние сроки, и может являться предпочтительным методом терапии, когда катетеризационная лаборатория не доступна круглосуточно. Если решено проводить ТЛТ, рекомендуют препарат, который можно вводить болюсом для упрощения процедуры введения. Последующая транспортировка в центр, где есть катетеризационная лаборатория выглядит предпочтительной, так как появляется больше доказательств преимущества выполнения ПКВ после проведения фибринолитической терапии [14, 17].

Поскольку во многих регионах временной интервал от первого медицинского контакта до введения баллона остается слишком длительным, представляется целесообразным ведение мониторинга потери времени, что,

по всей видимости, поможет улучшить исходы. Медицинский работник, который первым попал на место случая, должен уметь снимать ЭКГ портативным прибором и при необходимости передать в центр для расшифровки опытным специалистом, решение нужно принять, опираясь на предпочтительный в данной ситуации вид реперфузии и учитывая доступность проведения ПКВ бригадой интервенционистов [21].

### Заключение

Если рассматривать вопрос в целом, неясных моментов в проведении реперфузионной терапии в настоящее время осталось не так уж много, есть четкие временные границы проведения того или иного вида терапии. Хотя первичное ПКВ является стратегией выбора, проведение этой процедуры часто недоступно в необходимое временное окно. В этом случае должен быть рассмотрен тромболизис как первый шаг лечения с возможностью проведения системного или спасательного ПКВ. В странах и регионах, где ПКВ не является доступным круглосуточно, тромболизис остается единственным средством и должен быть проведен так быстро, как только это возможно, предпочтительно на догоспитальном этапе. Самые свежие данные, полученные как из регистров, так и из РКИ, говорят о том, что фармако-инвазивная стратегия, вероятно, предпочтительная тактика у пациентов, получивших ТЛТ. В связи с этим, необходимо создать организованную сеть клинической оценки, лечения и транспортировки и адаптировать ее к местным условиям для оптимального ведения пациентов с ИМ элевацией сегмента ST с последующим мониторингом клинических результатов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов С.М., Целуйко В.И., Колиушко Г.И., и др. Эффективность тромболитической терапии в остром периоде инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста / Карлов С.М., Целуйко В.И., Колиушко Г.И., и др. // <http://thrombolysis.org.ua/education/articles/thrombolytic-ami-eldery>
2. В.М. Коваленко. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В.М. Коваленко. // <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/373>
3. Andersen H. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction / Andersen H., Nielsen T., Rasmussen K., [et al], for the DANAMI-2 Investigators // *New Engl J Med.* – 2003. – Vol.349 –P.733-742.
4. Antman E.M. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines, for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee/ Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W., [et al] // *Circulation.* – 2008. –Vol.117. – P.296-329.
5. Armstrong P., WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study/ Armstrong P. // *Eur Heart J.* –2006. – Vol.27. –P.1530-1538.
6. Arntz H.R., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes / Arntz H.R., Bossaert L., Filippatos G.// *Resuscitation.* – 2005. –

- Vol. 6751 – P.587-596.
7. Bassand J.P. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology/ Bassand J.P., Danchin N., Filippatos G., [et al]. // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol.26 – P.2733-2741.
  8. Bjorklund E. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction / Bjorklund E., Stenestrand U., Lindback J., et al on behalf of the RIKS-HIA Investigators // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27 – P.1146-1152.
  9. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction / Boersma E., the PCAT-2 Trialists' Collaborative Group // *Eur Heart J.* – 2006 – Vol.27 – P.779-788.
  10. Cambou J.P. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics / Cambou J.P., Simon T., Mulak G. [et al]. // *Arch Mai Coeur Vaiss.* – 2007. – Vol.100- P.524-534.
  11. Danchin N. Effect of reperfusion therapy on long-term outcome in patients >70 years of age / Danchin N., Angioi M., Demicheli T., [et al]. // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol.90 – P.1142-1145.
  12. Danchin N., Blanchard D., Steg P., et al, for the USIC Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome / Danchin N., Blanchard D., Steg P., [et al], for the USIC Investigators. // *Circulation.* – 2004 – Vol.110 – P.1909-1915.
  13. Danchin N. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. Data from the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) / Danchin N., Coste P., Fejrieries J., [et al], for the FAST-MI Investigators. // *Circulation.* – 2008 – Vol.118 – P. 268-276.
  14. Danchin N. Pre-hospital thrombolysis in perspective./ Danchin N., Durand E., Blanchard // *European Heart Journal.* -2008. – Vol.29, N.23. – P.2835-2842.
  15. Danchin N. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the 'real world': one-year results from a nationwide French survey/ Danchin N., Vaur L., Genes N., [et al] // *Circulation.* – 1999. – Vol.99 – P.2639-2644.
  16. de Boer M.J. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy / de Boer M.J., Otteranger J.P., van't Hof A.W.J., [et al.] / de Boer M.J., Otteranger J.P., van't Hof A.W.J., [et al]. // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol.39 – P.1723-1728.
  17. Di Mario C. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial / Di Mario C., Dudek D., Piscione F., [et al], on behalf of the CARESS-in-AMI investigators. // *Lancet.* - 2008. – Vol.371 – P.559-568.
  18. Eagle K.A. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go / Eagle K.A., Nallamothu B.K., Mehta R.H., [et al]. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol.29 – P.609-617.
  19. Fernandez-Aviles F. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial / Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Castro-Beiras A., [et al]. // *Lancet.* – 2004. – Vol.364. – P.1045-1053.
  20. Fox K. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006 / Fox K., Steg P., Eagle K., et al, for the GRACE Investigators. // *JAMA.* – 2007. – Vol.297. – P.1892-1900.
  21. Henry T.D. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / Henry T.D., Sharkey S.W., Burke N., [et al]. // *Circulation.* – 2007. – Vol.116- P.721-728.
  22. Kalla K. Implementation of guidelines improves the standard of care. The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry) / Kalla K., Christ G., Karnik R., et al, for the Vienna STEMI Registry Group. // *Circulation.* – 2006. – Vol.113- P.2398-2405.
  23. Keeley E. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / Keeley E., Boura J., Grines C. // *Lancet.* – 2003.-Vol.361 – P.13-20.
  24. McNamara R. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / McNamara R., Wang Y., Herrin J., [et al], for the NRM I Investigators. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol.47 – P.45-51.
  25. Morrison L. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis / Morrison L., Verbeek P., McDonald A., [et al]. // *JAMA.* – Vol. 2000. – Vol.283 – P.2686-2692.
  26. Nallamothu B. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States. National Registry of Myocardial Infarction (NRM I)-3/4 Analysis / Nallamothu B., Bates E., Herrin J., [et al], for the NRM I Investigators. // *Circulation.* – 2005. – Vol.111 – P.761-767.
  27. Price L. A quality study of paramedics' attitudes to providing prehospital thrombolysis / Price L., Keeling P., Brown G., [et al]. // *Emerg Med J.* – 2005. – Vol.22 – P.738-741.
  28. Simon T. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women. Results from the French nation-wide USIC registries / Simon T., Mary-Krause M., Cambou J.P., [et al], on behalf of the USIC Investigators. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27. – P.1282-1288.
  29. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty / Steg G.,

- Bonnefoy E., Chabaud S., [et al], for the Comparison of Angioplasty Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators // Circulation. – 2003. -Vol.108 –P.2851-2856.
30. Stenestrand U. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction / Stenestrand U., Lindback J., Wallentin L., for the RIKS-HIA Registry. // JAMA. – 2006. – Vol.296. – P.1749-1756.
  31. Van de Werf F. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / Van de Werf F., Bax J., Betriu A., [et al]. //EHJ.- 2008. –Vol.29. – P.2909-2945.
  32. Widimsky P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2 / Widimsky P., Budesmsky T., Vorac D., [et al], on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators // Eur Heart J. – 2003. – Vol.24. – P.94-104.
  33. Zahn R. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction registry and the myocardial infarction registry/ Zahn R., Schiele R., Schneider S., [et al], for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) the Myocardial Infarction Registry (MIR) Study Groups. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol.37. – P.1827-1835.

© Кочиця М.П., Титаренко Н.В., Біла Н.В., 2009

УДК: 616.12-008.313-073.7

## ИНТЕРВАЛ QT В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

*В.Л. Кулик, Н.И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Интервал QT, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда и, в конечном итоге, функцию изгнания желудочков, имеет ключевое значение для сердечной деятельности. В ответ на нарушение структуры и функции ионных каналов кардиомиоцитов, патологические состояния, действие лекарственных препаратов, QT может изменяться как в большую, так и в меньшую сторону. В обзоре анализируются накопленные данные по изменениям QT и его дисперсии при основных патологических состояниях и действиях различных групп лекарственных препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** продолжительность интервала QT, удлинение интервала QT, укорочение интервала QT, дисперсия интервала QT, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий

## ИНТЕРВАЛ QT В КАРДИОЛОГІЧНІЙ КЛІНІЦІ

*В.Л. Кулик, М.І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Интервал QT, що віддзеркалює процеси деполяризації та реполяризації міокарду та, в кінцевому підсумку, функцію вигнання шлуночків, має ключове значення для серцевої діяльності. У відповідь до порушення структури та функції іонних каналів кардіоміоцитів, патологічні стани, дію лікарняних засобів, QT може змінюватись як у більшу так і у меншу сторону. В огляді аналізуються накопичені дані по зміненням QT та його дисперсії при основних патологічних станах так дії різних груп лікарняних засобів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тривалість інтервалу QT, подовження інтервалу QT, вкорочення інтервалу QT, дисперсія інтервалу QT, серцево-судинні захворювання, фібриляція передсердь

## QT INTERVAL IN CARDIOLOGIC CLINICS

*V.L. Kulyk, M.I. M.I. Iabluchanskyi*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

QT interval, reflecting depolarization and repolarization processes, and finally, ventricles ejection function has key value in cardiac activity. As response for structure and function abnormalities of cardiomyocytes ion channels, pathological states, drug effects, QT may change both prolongation and shortening. In review presented collected data on QT and its' dispersion changes in main pathological states and effects of various drug groups.

**KEY WORDS:** QT interval length, QT interval prolongation, QT interval shortening, QT interval dispersion, cardiac diseases, atrial fibrillation

Ежегодно в США и Европе несколько сотен тысяч человек становятся жертвами внезапной сердечной смерти. Частой причиной ее возникновения является фибрилляция желудочков (ФЖ) [1, 2]. Не последнее место в списке синдромов, вызывающих угрожающие жизни аритмии, занимают наследственные (ровно, как и приобретенные) нарушения работы ионных каналов кардиомиоцитов, генерирующих потенциал действия. К таковым относят (в хронологическом порядке открытия) синдром удлиненного интервала QT (далее вместо интервала QT–QT), катехоламинэргическую полиморфную желудочковую тахикардию и синдром Бругада. Несколько лет назад была открыта еще одна патология, ассоциированная с укорочением реполяризации и риском развития ФЖ – синдром укороченного интервала QT [3].

Первые публикации единичных наблюдений удлиненного QT появились в 1957 году, когда Jervel и Lang-Nielsen сообщили о семье с частыми случаями внезапной смерти. Члены этой семьи имели удлиненный QT и врожденную глухоту. Дальнейшие исследования в течение следующих 30 лет выявили множество семейных случаев удлиненного QT с различным типом наследования и генотипом.

Результаты исследования Social Insurance Institution's Coronary Heart Disease Study (1983), включившего более 11 тысяч пациентов, показали, что в двух группах пациентов имеющих сопутствующие кардиоваскулярные заболевания, с интервалом QT<358 и >437 мс отмечается увеличение риска развития ФЖ и внезапной сердечной смерти (ВСС) [4]. Эти результаты подтвердились данными другого исследования, проведенного в 1993 году. На основе холтеровских записей более чем 6500 пациентов было доказано, что укороченный интервал QT также может быть прогностически неблагоприятным фактором и является предиктором ВСС, поскольку риск ее возникновения в течение двух лет был выше более чем в два раза у пациентов со средним скорректированным QT (QTc) менее 400 мс или выше 440 мс [5].

В 2000 году интерес к проблеме короткого QT возобновился благодаря публикации, в которой I. Gussack et al. описали три семейных случая короткого QT, связанного с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) и отдельный случай с эпизодами потери сознания и ВСС [6]. В 2003, Gaita et al. опубликовали более тщательное описание двух, несвязанных между собой, семей со случаями внезапной смерти в анамнезе, охватывающими несколько поколений. Было выявлено, что 7 членов этих семей имели

укороченный интервал QT, сопровождающийся синкопальными состояниями, усиленным сердцебиением, ФП и задокументированными эпизодами ФЖ [7]. Синдром укороченного интервала QT (SQTS) стал рассматриваться как новая наследственная каналопатия, характеризующаяся постоянно укороченным интервалом QT (QTc<320 мс), сопровождающаяся ФП, эпизодами потери сознания и/или внезапной сердечной смертью у пациентов без структурного поражения сердца [8]. Затем были опубликованы другие случаи [9-15], подтверждающие существование нового синдрома нарушения ритма.

Значение продолжительности интервала QT в плане сердечной деятельности, его удлинение или укорочение, приводящее к электромеханической десинхронизации систолы и, как следствие, серьезным нарушениям ритма, составляют необходимость изучения связи его продолжительности с клиническим течением и исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Обобщение имеющихся данных будет первым этапом этого изучения и станет целью этой работы.

#### **Что такое QT?**

QT – временной отрезок ЭКГ от начала зубца Q до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, и включающий в себя комплекс QRS (быстрая деполяризация и начальная реполяризация миокарда межжелудочковой перегородки, стенок левого и правого желудочков), сегмент ST (плато реполяризации), зубец T (конечная реполяризация).

#### **Физиологический смысл QT**

##### **Электрические процессы в пределах QT**

Зубец Q – прохождение импульса по межжелудочковой перегородке.

Восходящее колено комплекса QRS (QR) – распространение импульса по миокарду желудочков, быстрая деполяризация кардиомиоцитов желудочков, развитие пика потенциала действия (фаза 0).

Нисходящее колено комплекса QRS (RS) – охват возбуждением кардиомиоцитов желудочков, фаза начальной реполяризации (фаза 1).

Сегмент ST – полный охват возбуждением кардиомиоцитов желудочков, отсутствие разности потенциалов миокарда желудочков, проявляющееся на ЭКГ изолинией, фаза плато реполяризации (фаза 2).

Зубец T – конечная реполяризация желудочков (фаза 3).

Сегмент TP – потенциал покоя (фаза 4).

#### **Биохимическая реализация электрических процессов в пределах QT**

Восходящее колено комплекса QRS (QR) – активация входящего натриевого тока (INa), закрытие калиевых каналов (IKr, IKs, IK1) (фаза 0).

Нисходящее колено комплекса QRS (RS) – кратковременный выходящий калиевый ток (IKto) (фаза 1).

Сегмент ST – баланс входящего медленного кальциевого тока (ICa-L) и выходящих медленного (IKs) и быстрого (IKr) калиевых токов (фаза 2).

Зубец T – инактивация входящего кальциевого тока (ICa-L) тока и увеличение выходящего тока (IKs, IKr, IK1).

Сегмент TP – калиевые каналы (IKr, IKs, IK1) остаются открытыми.

**Механическая реализация электробиохимических процессов в пределах QT (указаны значения АД здорового взрослого человека)**

#### Период напряжения

Восходящее колено комплекса QRS (QR) – фаза асинхронного сокращения миокарда

желудочков при котором сокращаются отдельные кардиомиоциты без изменения формы желудочков.

Вершина зубца R – начало синхронного изоволюметрического сокращения желудочков. Длина кардиомиоцитов остается прежней, увеличивается их напряжение. Закрытие митрального и трехстворчатого клапанов. Давление в левом желудочке возрастает до 80, в правом – до 20 мм рт. ст. Конец периода напряжения.

#### Период изгнания

Нисходящее колено комплекса QRS (RS) – открытие аортального клапана и клапана легочной артерии – начало фазы быстрого изгнания.

Сегмент ST – продолжение повышения давления в ЛЖ и повышения давления в аорте до 120 мм рт. ст., конец фазы быстрого изгнания, начало фазы медленного изгнания.

Зубец T – снижение давления в аорте и ЛЖ, закрытие аортального клапана, конец фазы изгнания.

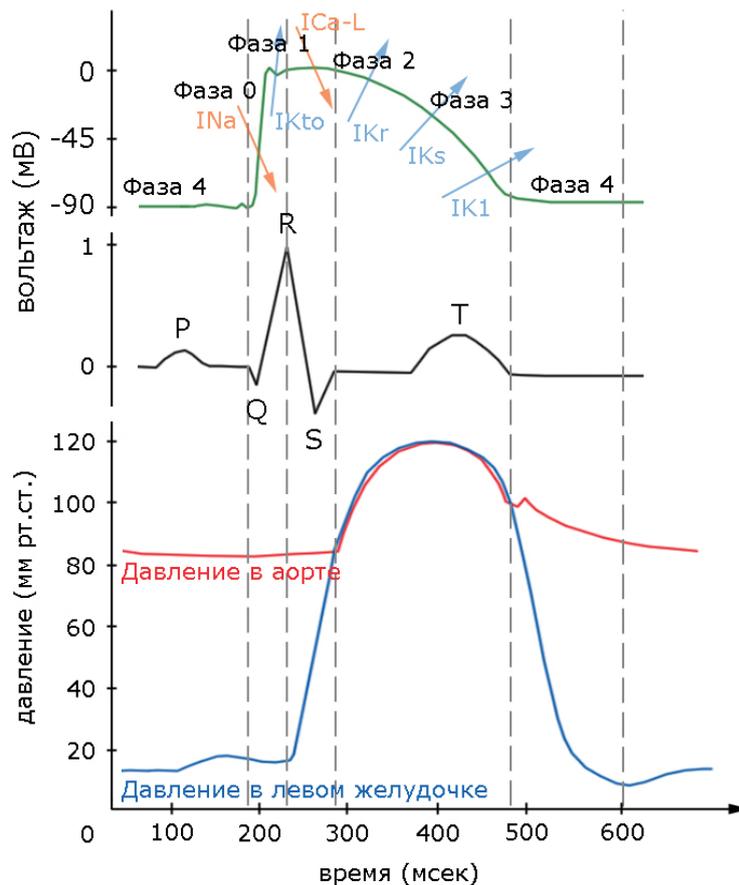


Рис. Электрофизиологические процессы систолы желудочков

#### Физиологические факторы, связанные с изменением QT

##### ЧСС

Существует обратная зависимость продолжительности QT от частоты сердечных

сокращений (ЧСС): изменение ЧСС на каждые 20 ударов в минуту в среднем изменяет QT на 40 мс в противоположную сторону. В связи с этим возникает необходимость нормирования QT к ЧСС.

### Пол

По данным исследования Hiroto Ito et al. QTc у женщин выше, чем у мужчин (413 мс±36 и 401 мс±35 соответственно) [16]. Такие же данные приводят J. Kassotis et al., однако, они обращают внимание на большую дисперсию QT у мужчин, чем у женщин (44 мс±19 и 34 мс±15 соответственно) [17].

### Возраст

В зависимости от возраста Moss A.J. и Robinson J.L. предложили следующие нормальные значения скорректированного интервала QT (QTc) подсчитанного по формуле Bazett [18]:

- для детей от 1 до 15 лет: <440 мс;
- для взрослых мужчин <430 мс;
- для взрослых женщин <450 мс.

Эти данные подтвердились результатами другого исследования, в котором анализировались подсчитанные по формуле Bazett QTc 581 здоровых испытуемых – 158 детей в возрасте от 1 до 15 лет (80 мальчиков и 78 девочек) и 423 взрослых в возрасте от 16 до 81 года (223 мужчины и 200 женщин) [19].

### Методы нормирования QT к ЧСС

Нормирование QT к ЧСС проводится с помощью одной из нескольких предложенных различными авторами формул.

Первая и наиболее распространенная предложена в 1920 году H.C. Bazett. [20]:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Недостатком формулы считается получение некорректных результатов при высокой или низкой ЧСС.

Предложенная L. S. Fridericia в том же 1920 году формула [21]:

$$QT_F = \frac{QT}{\sqrt{RR^{1/3}}}$$

дает более достоверные результаты при высокой и низкой ЧСС, однако, как и формула Bazett, может использоваться только при синусовом ритме.

Для подсчета скорректированного QT при ФП, Sagie A. et al. в 1992 предложили использовать следующую формулу [22]:

$$QT_c = QT + 0.154 \times (1000 - RR)$$

### Патологические факторы, связанные с изменением QT

#### Врожденные

##### Генетические мутации

На данный момент известно 10 генотипов врожденного синдрома удлиненного QT и 5 генотипов врожденного синдрома укороченного QT. Все они связаны с мутациями генов, кодирующих структурные единицы

мембранных каналов кардиомиоцитов.

LQT1 – наиболее распространенный вариант (встречается в 42-54% случаев), связан гетерозиготными генными мутациями KCNQ1 и KCNE1, кодирующих соответственно альфа- и бета-субъединицы IKs ионного канала. Структурные нарушения канала приводят к замедлению выхода ионов калия, что удлиняет деполяризацию и интервал QT. Одновременно с этим, выраженный кальциевый ионный ток задерживает реполяризацию и вызывает цитозольную кальциевую перегрузку, что приводит к развитию ранней следовой деполяризации и, как следствие, трепетанию желудочков. С уменьшением выходящего медленного калиевого тока также замедляется быстрый калиевый ток, что может компенсировать удлинение деполяризации, приводя длительность ПД к значениям, близким к нормальным. В таком случае развивается скрытый LQT1, который при ряде состояний (гипокалиемия, блокада калиевых каналов антиаритмическими препаратами 3 класса) может привести к значительному удлинению QT и развитию трепетания желудочков [23, 24].

LQT2 – второй по частоте встречаемости генотип LQTS ((35-45)% случаев) связан с мутацией или полиморфизмом гена KCNH2 кодирующим альфа-субъединицу быстрых калиевых каналов [25]. Уменьшение быстрого калиевого тока замедляет реполяризацию, удлиняет деполяризацию, а вместе с ней и ПД.

Мутация гена SCN5A – причина LQT3, характеризующегося усилением функции натриевых ионных каналов и, как следствие, удлинению позднего ионного натриевого тока, замедленной инактивации, а также быстрой реактивации [25, 26].

Синдром анкирина-Б (LQT4) вызван мутациями семейства адаптационных белков, отвечающих за локализацию и транспортную функцию ионных обменников, Na-K-АТФаз, инозитол 1, 4, 5-трифосфатных рецепторов. Снижение активности Na-K-АТФазы приводит к повышению концентрации внутриклеточного натрия и цитозольной кальциевой перегрузке из-за ингибирования Na-Ca обменника. Как следствие – развитие аномальной ранней или замедленной следовой деполяризации.

По аналогии с LQT1, нарушение функции медленных калиевых каналов является причиной развития LQT5, однако при этом варианте определяется мутация только гена KCNE1, кодирующего бета-субъединицы IKs [27, 28, 29]. Электрофизиологические изменения сходны с таковыми при LQT1.

LQT6 – редкий (частота встречаемости

<1%) генотип LQTS. Он связан с мутацией гена KCNE2, кодирующего бета-субединицу IK<sub>1</sub> канала [30]. Аналогично LQT2 имеет в своей основе замедление быстрого калиевого тока и удлинение деполяризации [31].

Мутация гена KCNJ2, кодирующего белок Kir2.1 приводит к развитию LQT7 [32]. Этот белок формирует входящий калиевый канал (IK<sub>1</sub> ток), который необходим для завершения реполяризации ПД и поддержания потенциала покоя. Удлинение 3 фазы реполяризации приводит к умеренному удлинению QT. В свою очередь удлинение ПД индуцирует кальциевую перегрузку, активирует входящий Na-Ca обменный ток, что вызывает раннюю деполяризацию 3 фазы и удлиняет следовую деполяризацию 4 фазы, приводя к желудочковой тахикардии и трепетанию желудочков [31].

LQT8 вызван мутацией гена CACNA1C, кодирующего L-кальцевые каналы (Cav1.2) [33]. Измененный кальциевый канал теряет вольтаж-зависимую способность к инактивации, что приводит к непрерывному кальциевому току, удлинению ПД и кальциевой перегрузке. Цитозольная кальциевая перегрузка вызывает спонтанное высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и активирует Na-Ca обменник, что приводит к ранней и поздней следовой деполяризации.

У 1-9% пациентов с LQTS обнаруживается LQT9, вызванный мутацией гена CAV3 [34], кодирующего caveolin-3 – компонент гликопротеинового комплекса дистрофина. Caveolin-3 напрямую изменяет натриевые каналы и является патогенетическим субстратом LQTS [34], увеличивая поздний натриевый ток и удлиняя тем самым реполяризацию.

Причиной развития LQT10 является мутация гена SCN4B, который кодирует бета-субединицу (NaV<sub>β</sub>4) натриевых ионных каналов. бета-субединица играет важную роль в регуляции кинетики канала, трансдукции сигнала и экспрессии альфа-субединицы натриевых каналов. Эта мутация вызывает отрицательный сдвиг вольтаж-зависимой активации и положительный сдвиг инактивации ионных натриевых каналов, что приводит к усилению I<sub>Na</sub> тока и удлинению реполяризации, по аналогии с LQT3 [31].

SQT1 вызван мутациями в гене KCNH2 и характеризуется увеличением быстрого калиевого тока, приводящему к гетерогенному укорочению ПД и рефрактерного периода, уменьшая чувствительность калиевых каналов к блокаторам.

В основе SQT2 лежит генная мутация

KCNQ1, которая смещает потенциал действия и ускоряет реполяризацию, вместе с тем увеличивая медленный калиевый ток, что приводит к укорочению QT. Данный вариант врожденного синдрома укороченного QT связан с высоким риском развития ФП [35, 36].

Мутация гена KCNJ2, кодирующего входящий калиевый канал Kir2.1 (IK<sub>1</sub>) [37, 38] приводит к увеличению исходящего IK<sub>1</sub> при потенциале действия около -65 мВ и увеличивает конечную фазу реполяризации.

SQT4 и SQT5 связаны с мутациями в CACNA1C и CACNB2B, кодирующими альфа1- и бета2b-субединицы L-кальциевых каналов соответственно [38]. Они приводят к замедлению кальциевого тока и укорочению интервала QT.

### **Приобретенные**

#### **Патологические состояния**

##### *Фибрилляция предсердий*

Большинство опубликованных исследований по проблеме ФП в связи с QT посвящено генетически-детерминированным каналопатиям [39-45] или эффектам антиаритмических препаратов [45-53], следствием которых является укорочение или удлинение ПД желудочков. Роль генетических мутаций в ФП обсуждена выше. Что касается антиаритмических препаратов, их влияние на QT связано с воздействием на ионные каналы кардиомиоцитов и удлинением ПД, обуславливающим их антиаритмический эффект [53, 54]. В зависимости от класса препарата точкой приложения становятся разные участки ПД. Так, препараты I класса, блокируя натриевые каналы, удлиняют фазу деполяризации, в то время как препараты III класса, блокируя быстрые и/или медленные калиевые каналы, замедляют реполяризацию, оказывая влияние на продолжительность QT. Известно, что быстрые калиевые каналы более чувствительны к воздействию лекарственных препаратов, что может проявляться клиническим удлинением QT, альтерацией зубца T или появлением зубца U на ЭКГ. Кроме того, фармакологическое замедление быстрого калиевого тока в большой степени связано с аритмогенным эффектом антиаритмических препаратов [54].

Чрезмерное удлинение ПД вследствие превышения доз или действия конкретного препарата может привести к развитию приобретенного синдрома удлиненного QT ассоциированного с риском развития Torsades de pointes (TdP) и внезапной смерти [53, 55, 56]. Этот эффект относят к наиболее серьезным из побочных действий антиаритмических препаратов. Частота развития такого осложнения для препаратов I класса состав-

ляет (0,5-4,4)% [57], для III класса – (0,3-10,5)% и зависит от ряда факторов – дозы препарата, пола пациента (более подвержены женщины), тяжести сопутствующей почечной или сердечной недостаточности, длительности QTc [53, 58]. В своем обзоре [54] Shantsila et al., однако, сообщают, что развитие TdP вследствие приема антиаритмических препаратов в большей степени связано не с удлинением QT как таковым, а с появлением непосредственно запускающей TdP ранней следовой деполяризации и трансмуральной дисперсии реполяризации ее поддерживающей. В качестве примера авторы приводят препарат III класса амиодарон, значительно (в некоторых случаях до 500-700 мс [59]) удлиняющий QT, но имеющий относительно низкий аритмогенный эффект и риск развития TdP.

Большинство работ посвященных применению антиаритмиков при ФП рассматривают механизм действия, метаболизм и проаритмические эффекты конкретного препарата, не уделяя должного внимания проблемам QT у таких пациентов [60-66].

Имеются весьма немногочисленные исследования по оценке QT у пациентов с ФП вне связи с генетическими мутациями и приемом антиаритмических препаратов. Так, Roglajen et al. [67] показали, что в группе пациентов с ФП вне врожденного синдрома укороченного QT и структурных заболеваний сердца он был короче, чем в группе здоровых с синусовым ритмом (420 и 435 мс соответственно). По результатам мультивариативного анализа укороченный QTc (<400 мс) в отличие от артериальной гипертензии, сахарного диабета, сниженной фракции выброса (<60%) и увеличенного размера левого предсердия (>4 см) по их данным являлся независимым предиктором развития ФП.

В работе Pai G. et al. [68] было проведено сравнение некорректированных QT интервалов у 50 пациентов с ФП с контрольной группой пациентов с синусовым ритмом, на основании чего сделано предположение, что ФП связана с удлинением среднего QT. В другом сообщении Pai G. et al. [69], у пациентов с QTc ≥ 450 мс ФП являлась независимым предиктором смерти.

В исследовании Larroude и соавт. [70] на основе изучения холтеровских записей 15 пациентов с пароксизмальной ФП оценивалась линейная регрессия QT и RR, а также соотношение вариабельности (стандартное отклонение всех QT/стандартное отклонение всех RR). Выяснилось, что линейная регрессия QT-RR была меньше (0,076±0,013) во время пароксизмов ФП по сравнению с синусовым ритмом (0,126±0,0013), p=0,95. Во

время пароксизма ФП, отношение вариабельности также было ниже по сравнению с синусовым ритмом (0,175±0,017 и 0,24±0,031 соответственно), p = 0,009.

Houltz et al. [71] на основе изучения дисперсии QT у 61 пациента с ФП с последующей кардиоверсией показали отсутствие ее корреляции с длинами RR или QT интервалов, и она не отличалась от таковой после восстановления синусового ритма.

В литературе отсутствуют работы посвященные зависимости QT от формы течения, частотной формы и длительности ФП.

#### *Инфаркт миокарда*

Проблеме QT у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) посвящено множество работ [72-88]. Лишь некоторые из них исследуют продолжительность QT и ее связь с локализацией и давностью ИМ, в то время как подавляющее большинство описывает дисперсию QT и ее прогностическое значение.

Изменение QT у пациентов с ИМ характеризуется преходящим удлинением на вторые сутки после ИМ [29]. Avhem S. et al [75] дополняет эти сведения сообщением о повторном удлинении QT в течение первых трех месяцев. По другим данным, удлинение QT носит иной характер и зависит от локализации ИМ. Так, по результатам исследования Roeinton et al., включавшего 800 пациентов, при передне-боковой локализации вслед за первичным увеличением QTc в первые сутки после инфаркта, следует максимальное увеличение в конце первой недели, после которого его продолжительность постепенно уменьшается, однако не достигает нормального значения. При задней или переднеперегородочной локализации QTc достигает максимальной продолжительности в первые сутки и снижается до нормы в течение года [74]. Удалось найти лишь одну работу, представляющую конкретные данные зависимости QT от давности ИМ. Результаты исследования Obayashi et al. [83], в котором у пациентов, перенесших острый ИМ, наряду с сцинтиграфией изучался QTc показали, что на вторые сутки средний QTc увеличился с 460±60 мс до 540±70 мс, с плавным возвратом к исходному значению на 4 неделе. Максимальное удлинение QTc зарегистрированное в этом исследовании составило 590 мс.

В литературе не удалось найти работ, исследующих продолжительность QT в зависимости от локализации и размера ИМ.

Что касается прогностического значения QT, исследование Spargias et al. [73] показало, что средний QTc в группах выживших и умерших вследствие острого инфаркта миокарда пациентов составляют соответственно

431,8±33,4 мс и 447,2±40,2 мс. По мнению Schwartz P. et al. [90] и Ahnve S. et al. [91], удлинение QT у пациентов с ИМ ассоциировано с желудочковой тахикардией, внезапной сердечной смертью и является плохим прогностическим признаком. Однако Hirota et al. [89] сообщают, что удлинение QT зачастую сопровождается спонтанную реперфузию.

Дисперсия QT отражает разницу пространственных и временных характеристик желудочковой реполяризации после некроза, возникшего вследствие ИМ. Следующая за ним десинхронизация процессов реполяризации приводит к ремоделированию миокарда, что служит предпосылкой к развитию механизма ре-энтри и жизнеугрожающих аритмий [72]. В нескольких работах [72, 76, 77, 84, 87] рассматривается связь дисперсии QT с ИМ. Наиболее примечательной является работа Lopes N. et al. [87] в которой сравнивалось увеличение дисперсии QT у пациентов с и без коронарной реперфузии в острой фазе ИМ. Выяснилось, что в группе с реперфузией дисперсия QT уменьшилась с 89,66±20,47 до 70,95±21,65 мс ( $p<0,001$ ), а в группе без – увеличилась с 81,27±20,52 до 91,85±24,66 мс ( $p<0,001$ ).

Дисперсия QT оказалась меньше в группе выживших и составила 82,7±34,3 мс по сравнению с группой умерших – 92,0±38,5 мс [73]. Связь дисперсии QTc с размером и локализацией ИМ изучалась в работе Hashimoto N. et al. [92]. Дисперсия QT оказалась выше (69,9±21,5 мс) в группе с передним ИМ чем в группе здоровых лиц (53±21,5 мс), в то время как в группе с нижним ИМ, разницы по сравнению со здоровыми не было. У пациентов с обширным передним ИМ дисперсия QTc составила 80,5±20,5 мс против 61,9±18,8 мс с передним ИМ меньшего размера.

#### *Артериальная гипертензия*

Немногочисленные исследования [93-107] у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) описывают связь и дисперсию QT с гипертрофией ЛЖ [94, 95, 100, 107], риском возникновения желудочковых аритмий [93] и избыточным весом [96, 99].

Так, в работе Porthan K. et al. [94], при изучении QT, изменений зубца Т и массы ЛЖ у 220 мужчин с АГ отмечена корреляция ( $r=0,21$ ) между QT и индексом массы ЛЖ ( $p<0,001$ ). По результатам подобного исследования [98], изменения ЭКГ при гипертрофии ЛЖ у пациентов с резистентной АГ ассоциированы с увеличенной массой ЛЖ ( $p<0,001$ ), повышенным САД ( $p<0,001$ ), удлиненным QT ( $p<0,001$ ).

Pontiroli A. et al. [96] оценили связь QTc с

гипертрофией ЛЖ у пациентов с/без АГ и с/без избыточной массой тела и наши, что в группе пациентов АГ + избыточная масса тела, группе АГ и группе избыточной массы тела гипертрофия ЛЖ и удлиненный QTc наблюдались чаще, чем в группе здоровых с нормальным весом. После потери веса частота встречаемости гипертрофии ЛЖ уменьшилась у пациентов, у которых снизилась степень АГ и осталась прежней у пациентов со степенью АГ, оставшейся без изменений. В то же время, QTc уменьшился у всех пациентов, сбросивших вес.

Несмотря на важность изучения зависимости QT от степени АГ, исследований, посвященных этой проблеме, найти не удалось.

Увеличенная дисперсия QT, являясь маркером электрической нестабильности миокарда, ассоциирована с АГ и концентрической гипертрофией ЛЖ. [93, 95, 107]. Интересные данные представили Cavallini B et al. [93] которые у 100 пациентов с эссенциальной АГ оценили связь дисперсии QT с гипертрофией ЛЖ и риском развития желудочковых аритмий. Притом, что, как они полагают, увеличенная дисперсия QT не является фактором риска развития желудочковых аритмий, она была выше в группе с гипертрофией ЛЖ по сравнению с группой без гипертрофии.

#### *Гипертиреозидизм*

Несколько исследований [108, 109, 110-115] посвящено QT и его дисперсии у пациентов с гипертиреозидизмом. Наиболее интересным является исследование Colzani R et al. [112], в котором в динамике изучалась продолжительность QTc у 16 пациентов с Базедовой болезнью. Выяснилось, что QTc был больше в группе пациентов с гипертиреозидизмом чем в контрольной группе (458±7 и 431±6 мс соответственно,  $p=0,01$ ). Динамическое наблюдение этих пациентов с фармакологически достигнутым эутиреозом, показало снижение QTc до 432±6 мс,  $p<0,05$ . Также отмечена положительная корреляция между QTc и уровнями трийодтиронина ( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ) и тироксина ( $r=0,481$ ,  $p<0,02$ ) и отсутствие связи QTc с уровнем сывороточного эпинефрина и электролитами. Удлинение QTc при гипертиреозидизме подтвердилось в исследованиях Owecki M et al. [108, 113]. В первом из них [108] в группе пациентов с субклиническим гипертиреозидизмом средний QTc составил 434±20 мс, что больше на 20 мс чем в контрольной группе (414±20 мс) несмотря на более высокую ЧСС в группе с гипертиреозидизмом (80,3±10,5 уд/мин) против ЧСС в контрольной группе (73,7±11,3 уд/мин). По результатам второго [113] в группе с гипертиреои-

дизмом QTc также оказался выше по сравнению с контрольной группой ( $430 \pm 27$  и  $414 \pm 20$  мс соответственно,  $p < 0,01$ ). Однако, по данным этих работ QTc не был связан с уровнем тироксина в крови ( $p = 0,5$  и  $p = 0,28$  соответственно).

Nowak J et al. [114] предположили возможную связь дисперсии QTc с развитием желудочковых аритмий у пациентов с гипертиреозом, но она не подтвердилась. У 314 пациентов с гипертиреозом они выявили обратную зависимость дисперсии QTc от уровня тиреотропного гормона (ТТГ): с уменьшением уровня ТТГ дисперсия QTc увеличивалась. К таким же выводам позднее пришли Bakiner O et al. [109], показав, что дисперсия QTc у пациентов с субклиническим гипертиреозом выше, чем у лиц контрольной группы ( $100 \pm 30$  и  $76 \pm 30$  мс соответственно,  $p = 0,0001$ ) и зависит от уровня тиреотропного гормона.

#### *Ишемическая болезнь сердца*

В нескольких работах [116-118] при обследовании теоретически здоровых лиц было показано, что нарушения желудочковой реполяризации (изменение QT, сегмента ST, морфологии T) ассоциированы с увеличением риска внезапной смерти и являются маркерами желудочковой гипертрофии, дисфункции левого желудочка или ишемии миокарда. Ишемия миокарда удлиняет QT и увеличивает дисперсию QT, отражающую гетерогенность реполяризации [119]. В качестве причины удлинения QT при ишемии миокарда рассматривают несколько механизмов: изменение ответа миокарда на действие катехоламинов или холинэргическую стимуляцию, нарушение функции калиевых или калициевых ионных каналов, изменение внутриклеточной концентрации водорода [119].

Большинство работ, посвященных QT у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), изучают ее связь с дисперсией QT [120-125] и прогностическим значением последней [126, 127]. Непосредственно QT и ИБС посвящено несколько публикаций [128-132]. Из них представляет особый интерес работа Kenigsberg D. et al. [131], в которой изучен QTc у 74 пациентов, подлежащих баллонной ангиопластике по поводу ИБС. Выяснилось, что трансмуральная ишемия была связана с удлинением QTc (от  $423 \pm 25$  до  $455 \pm 34$  мс,  $p < 0,001$ ) в 100% случаев. Несмотря на удлинение QTc, изменения зубца T, элевация и депрессия сегмента ST ( $\geq 1$  мм) наблюдались в 7%, 15% и 7% случаев соответственно, что позволило предположить значение QT как наиболее раннего маркера трансмуральной ишемии. В другом

исследовании Jimenez-Candil J. et al. [132] сопоставили продолжительность QTc с результатами стресс-теста 206 пациентов с персистирующей элевацией сегмента ST. В группе с неудовлетворительными результатами стресс-теста QTc оказался выше, чем в группе с нормальными результатами ( $490 \pm 52$  и  $430 \pm 56$  мс соответственно). Средний QTc составил  $456 \pm 60$  мс. Murabayashi T et al. [128] на данных исследования двухчасовых записей ЭКГ 68 пациентов с зарегистрированными эпизодами ишемии предположили, что ишемия миокарда дестабилизирует желудочковую реполяризацию и увеличивает вариабельность QT. Нормированная вариабельность QT и индекс вариабельности QT оказались выше во время ишемии ( $1,41 \pm 0,77$  и  $0,14 \pm 0,31$  соответственно) по сравнению с эпизодами без ( $0,88 \pm 0,23$  и  $-0,051 \pm 0,012$  соответственно),  $p < 0,0001$  для обоих показателей. Имеются две работы, посвященных прогностическому значению QTc. Gadaleta F. et al., изучив QTc у 21 пациента, завершившего исследование по одной из причин (нефатальный ОИМ, хирургическая реваскуляризация, сердечная смерть), выявили удлиненный QT у 17 из них (81%). В другом, более крупном исследовании, Chugh S et al. [133] на основании изучения 309 человек показали, что средний QTc в группе пациентов с ИБС составил  $450 \pm 45$  против  $433 \pm 37$  мс в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, авторы сообщают о более чем пятикратном увеличении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с удлиненным QTc.

Наиболее примечательной из работ, в которых изучалась дисперсия QT, является работа Sredniawa B et al. [120]. В ней сравнивалась дисперсия QT у пациентов с нестабильной стенокардией и у здоровых лиц, учитывалась частота развития сердечно-сосудистых событий (ОИМ, ургентная реваскуляризация, сердечная смерть). Выяснилось, что в группах с и без сердечно-сосудистых событий дисперсия QT была значительно выше по сравнению с группой здоровых лиц, кроме того, в группе без сердечно-сосудистых событий дисперсия QT была ниже, чем в группе с сердечно-сосудистыми событиями –  $56,8 \pm 11,2$  и  $68,6 \pm 16,6$  мс соответственно,  $p = 0,002$ . В другом исследовании [124], дисперсия QT, корригированная дисперсия QT и соотношение дисперсии QT были выше у пациентов с ИМ чем у пациентов с нестабильной стенокардией напряжения –  $66 \pm 18$  мс,  $75 \pm 26$  мс,  $8,1 \pm 2,4\%$  и  $38 \pm 13$  мс,  $39 \pm 13$  мс,  $4,5 \pm 1,7\%$  соответственно. Suzuki et al. в своей работе представили результаты проведенных стресс-тестов у пациентов с вазоспастической стенокардией и

атипичными болями в области сердца. Дисперсия QTc регистрировалась до внутривенного введения ацетилхолина и через 30 минут после приема изосорбида динитрата. Оказалось, что дисперсия QTc значительно выше у пациентов с вазоспастической стенокардией чем у пациентов с атипичными болями в области сердца ( $69 \pm 24$  и  $44 \pm 19$  мс соответственно, 95% доверительный интервал,  $p < 0,001$ ). После приема изосорбида динитрата дисперсия QTc у пациентов с вазоспастической стенокардией значительно уменьшилась ( $48 \pm 15$  мс), однако, осталась практически неизменной во второй группе ( $41 \pm 17$  мс). Во время стресс теста у 24 из 50 пациентов развилась желудочковая аритмия. Примечательно, что у пациентов с желудочковой аритмией дисперсия QTc была значительно выше чем у пациентов без нее ( $77 \pm 23$  и  $61 \pm 19$  мс соответственно,  $p < 0,05$ ).

По мнению Doven O. et al. [127] дисперсия QTc может служить маркером ишемии миокарда. 86 пациентов на основании уровня тропонина T ( $< 0,1$  и  $\geq 0,1$  нг/мл) были разделены на 2 группы. Дисперсия QT оказалась значительно выше в группе с уровнем тропонина  $T \geq 0,1$  нг/мл чем в группе с нормальным уровнем ( $77 \pm 18$  и  $38 \pm 13$  мс соответственно,  $p < 0,014$ ).

#### *Кардиомиопатии*

Большинство работ по проблеме QT у пациентов с кардиомиопатиями (КМП) [134-144] посвящено изучению QT и его дисперсии при гипертрофической КМП. Меньше касается других видов КМП – цирротической [145, 146], диабетической [147, 148], КМП «разбитого сердца» (или КМП Такоцубо) [149-154], дилатационной [155-157], Уремической [158].

Как показали [134], в группе пациентов с гипертрофической КМП QTc выше ( $465 \pm 24$  мс), чем у здоровых лиц ( $410 \pm 20$  мс),  $p < 0,001$ . Дисперсия QTc также выше при КМП ( $71 \pm 21$  мс) против группы здоровых ( $35 \pm 11$  мс),  $p < 0,001$ . Увеличение дисперсии QT при с гипертрофической КМП подтверждено [141] –  $55 \pm 22$  против  $34 \pm 13$  мс в группе здоровых лиц,  $p < 0,001$ . Имеется корреляция между степенью гипертрофии ЛЖ и максимальным  $QTc-r = 0,48$ ,  $p < 0,02$  [134]. В исследовании [136] 154 пациента были разделены на 3 группы: без изменений на ЭКГ и эхокардиографически подтвержденной гипертрофии ЛЖ, с изменениями на ЭКГ, но без гипертрофии и с изменениями на ЭКГ и гипертрофией ЛЖ. QTc в первой группе был значительно ниже, чем в во второй и третьей –  $406 \pm 30$ ,  $436 \pm 50$  и  $438 \pm 38$  мс, соответственно. Дисперсия QTc составила  $44 \pm 18$ ,  $64 \pm 22$  и  $64 \pm 31$  мс, соответственно. Yi G. et al. [135]

изучали QTc и дисперсию QT у 46 пациентов с гипертрофической КМП, 23 из которых внезапно умерли. Продолжительность QTc в группах умерших и выживших практически не отличалась –  $489 \pm 29$  и  $479 \pm 27$  мс соответственно, в то время как дисперсия QT имела существенные отличия –  $74 \pm 28$  и  $59 \pm 21$  мс,  $p = 0,02$ . Sakata K et al. [140] изучили взаимосвязь между QTc, толщиной стенки ЛЖ и видом гипертрофии миокарда: гипертрофия межжелудочковой перегородки, передней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, боковой стенки, или гипертрофией всего ЛЖ. Различий в продолжительности QTc и толщине стенки ЛЖ между этими группами выявлено не было, но дисперсия QT была значительно выше в первых двух группах. Линейный регрессионный анализ показал, что дисперсия QTc коррелировала со степенью гипертрофии межжелудочковой перегородки ( $p = 0,0152$ ) и задней стенки ЛЖ ( $p = 0,0075$ ). Удлиненный QT и увеличенная дисперсия QTc могут быть связаны с возникновением желудочковых аритмий и внезапной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [134, 135].

Кардиомиопатия Такоцубо характеризуется преходящей дисфункцией апикального сегмента ЛЖ и отсутствием ограничивающих коронарный кровоток заболеваний венечных артерий [152]. Дисперсия QTc при этом виде кардиомиопатий варьирует от исхода и причин смерти пациентов. Так, по результатам исследования Corbucci N. et al. [159] средняя дисперсия QT оказалась ниже в группе выживших, чем в группе умерших ( $74 \pm 30$  и  $87 \pm 30$  мс соответственно), причем у пациентов, умерших от СН, дисперсия QTc составила  $95 \pm 28$  мс, у внезапно умерших –  $73 \pm 29$  мс,  $p = 0,07$ . В исследовании Samuelov-Kinori L et al. [154], выяснилось, что у пациентов с КМП Такоцубо и развившимся TdP, QTc выше чем у пациентов с вызванным КМП Такоцубо удлинением QTc –  $679 \pm 230$  и  $555 \pm 63$  мс соответственно,  $p = 0,06$ . Удлинение QTc у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо ассоциировано с риском внезапной смерти [153].

Исследования QT при цирротической и диабетической КМП носят обзорный характер и сообщают об удлинении QT при этих патологических состояниях [145-148].

#### *Миокардиты*

Удалось найти лишь шесть работ, посвященных проблеме QT у пациентов с миокардитом [160-165]. В одной из них [164] на основании изучения 38 пациентов болезнью Бехчета с перикардитом, миокардитом, нарушениями проводящей системы сердца и повреждением клапанов показано, что дис-

персия QT и дисперсия QTc при этом заболели значительно выше ( $60,65 \pm 16,1$  и  $78,45 \pm 11,4$  мс;  $40,1 \pm 9,7$  и  $56,36 \pm 7,5$  соответственно), чем у здоровых контрольной группы. В другом исследовании [162] изучали дисперсию QT у 88 детей с острой ревматической атаккой. Пациенты были разделены на 2 группы по наличию или отсутствию миокардита. Оказалось, что среднее значение дисперсии QT было выше в группе пациентов с миокардитом, в то время как значительной разницы в дисперсии QT у пациентов без миокардита и здоровыми обнаружено не было. Дисперсия QT более 55 мс с вероятностью до 85% и специфичностью 70% была связана с ревматическим кардитом. Дисперсия  $QT \geq 65$  мс с вероятностью 81% и специфичностью 85% ассоциирована с выраженным повреждением клапанов у пациентов с ревматическим кардитом. Эти данные подтвердились результатами схожего исследования [165] – при остром ревматическом миокардите дисперсия QT составила 42,03 мс против 25,5 мс у здоровых детей ( $p < 0,0001$ ).

#### *Клапанные пороки*

Проблеме QT у пациентов с клапанными пороками посвящено несколько работ [166-177], прежде всего, изучению дисперсии QT в ее связи с нарушением функции митрального и аортального клапанов, а также состояниями после их протезирования. В части работ [166,173,175-177] изучена продолжительность QT у пациентов с различными, в том числе комбинированными, клапанными пороками. По данным Guven B et al. [166], QT в трех группах пациентов детского возраста (с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК), с ревматическим ПМК и контрольной группе) существенно не отличался –  $397 \pm 28,1$ ,  $403 \pm 23,8$  и  $404 \pm 15,8$  мс соответственно ( $p > 0,05$ ). Что касается взрослых, по данным [177], продолжительность QT выше, чем у здоровых –  $409 \pm 52$  и  $372 \pm 23$  мс соответственно,  $p < 0,05$ . Подобные данные привоятся в [173]: удлинение QT у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой здоровых ( $480 \pm 35$  против  $380 \pm 25$  мс,  $p < 0,005$ ). Эпизоды аритмий в этом исследовании наблюдались у 72% пациентов с удлиненным QT (в среднем 580 мс), в то время как в группе с средним QT равным 460 мс аритмии наблюдались в 22,6% случаев, что позволило авторам предположить связь удлиненного QT с риском развития аритмий у пациентов с ПМК. Collinson J et al. [176] представили результаты исследования продолжительности QT у 33 пациентов с аортальным стенозом до и после его протезирования. Наряду с положительной динамикой

клинических показателей (уменьшение массы ЛЖ с  $338 \pm 72$  до  $265 \pm 64$  г, возрастание фракции укорочения с  $19 \pm 6$  до  $26 \pm 7\%$ ) продолжительность QT уменьшилась с  $385 \pm 54$  до  $366 \pm 39$  мс ( $p = 0,04$ ).

Ulgren MS et al. [167] оценили связь дисперсии QT с риском развития желудочковых аритмий у пациентов с ПМК. У 33 из 58 пациентов наблюдался пролапс трикуспидального клапана (ПТК). Выяснилось, что желудочковые тахикардии в группе с ПМК встречались реже (48% случаев) чем в группе с ПМК и ПТК (64%), что, однако, не было статистически значимым. Дисперсия QT была выше в группе с пороками клапанов ( $60 \pm 14$  мс) по сравнению с группой здоровых лиц  $42 \pm 10$  мс. Данные подтверждаются результатами другого исследования [168] – дисперсия QT была выше у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой здоровых ( $60 \pm 20$  и  $39 \pm 11$  мс соответственно,  $p < 0,001$ ). Отмечена связь между величиной дисперсии QTc и наличием и отсутствием синкопальных состояний в анамнезе –  $68 \pm 12$  мс и  $53 \pm 10$  мс соответственно,  $p < 0,001$ . Мультивариативный анализ показал, что увеличение дисперсии QTc ассоциировано с риском развития синкопальных состояний у пациентов с аортальным стенозом. Представляет интерес работа Orłowska-Baranowska E. et al. [170], в которой сообщается об уменьшении QT и его дисперсии после протезирования аортального клапана в связи с аортальным стенозом. По данным исследования QT уменьшился с  $424 \pm 40$  до  $368 \pm 36$  мс, дисперсия QT – с  $60 \pm 24$  до  $54 \pm 19$  мс. Сходные данные были получены в исследовании [172], когда после протезирования стенозированного аортального клапана дисперсия QT снизилась с  $133 \pm 54$  мс до  $71 \pm 33$  мс ( $p < 0,001$ ), дисперсия QTc – с  $155 \pm 64$  мс до  $94 \pm 76$  мс ( $p < 0,001$ ). До восстановительной операции дисперсия QT коррелировала с средней площадью аортального отверстия и индексом массы ЛЖ ( $r = 0,697$ ,  $p < 0,001$  и  $r = 0,59$ ,  $p < 2,4 \times 10^{-6}$  соответственно).

#### *Сердечная недостаточность*

Большинство публикаций, посвященных проблеме QT у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), представляет результаты исследования его продолжительности и дисперсии или прогностического значения [178-187].

У пациентов с СН может встречаться как измененный (удлиненный или укороченный) так и нормальный QT [181, 184, 185, 186, 188].

Наиболее часто QT изменяется в сторону удлинения [178, 182, 185, 186]. Это связано с изменением структуры и биохимических ре-

акций ремоделированного миокарда, влекущими за собой нарушение ионного обмена кардиомиоцитов, изменение внутриклеточной концентрации кальция, диссоциацию межклеточной электрической активности, что, в конечном итоге, ведет к удлинению ПД [183]. Swynghedauw B et al., [185, 186] рассматривают удлинение QT при СН как неотъемлемую часть адаптационных процессов, развивающихся в ответ на длительную механическую перегрузку миокарда. По данным Davey P.P. et al. [178] QTc у пациентов с СН в покое составил  $471 \pm 10$  мс, что больше на 50 мс чем у здоровых испытуемых ( $421 \pm 6$  мс). Эти данные подтвердились результатами исследования [182] – QTc оказался существенно длиннее у пациентов с СН чем у здоровых –  $472 \pm 36$  против  $390 \pm 32$  мс ( $p=0,001$ ). Преобладание удлиненного QTc в группе с СН составило 63% против 4,4% в контрольной группе. Соотношение нормального и удлиненного QT у пациентов с СН исследовали также Vrtovec B et al. [184, 188]. По их данным QTc оказался удлиненным ( $>440$  мс) у 43% и 51%, нормальным – у 57% и 49% в первом и втором исследованиях, соответственно.

Удалось найти лишь одну работу, посвященную укороченному QT при СН [181], в которой последний наблюдался у 7,1% пациентов и ассоциировался с фибрилляцией предсердий. Удлиненный QTc в том же исследовании был выявлен у 32% пациентов.

Несмотря на важность исследования зависимости продолжительности QT от функционального класса (ФК) СН, работ, посвященных этому вопросу, найти не удалось.

Что касается прогностического значения QT при СН, Kolo P. et al. [189] исследовали его у 96 пациентов с СН. 30,8% пациентов умерли в течение последующих 6 месяцев. При этом QTc у умерших составил  $494 \pm 27$  мс по сравнению с  $462 \pm 35$  мс у выживших ( $p=0,0001$ ). В другом исследовании [187] были изучены ЭКГ 246 пациентов с СН, в которых наряду с ЧСС, ритмом, изменениями ST и амплитуды T, оценивался QTc. В группе пациентов с сопутствующей ФП QTc был короче ( $370 \pm 43$  мс) по сравнению с контрольной группой ( $386 \pm 44$  мс),  $p=0,02$ . Мультивариативный анализ показал, что  $QTc \leq 360$  мс ассоциирован с высоким риском сердечной смерти у пациентов с СН, а его сочетание с ФП является предиктором сердечных событий. В исследовании [190] были изучены графики зависимости QT от RR у 651 пациента с синусовым ритмом и II или III ФК СН. Результаты показали, что увеличенная ( $>0,2$ ) зависимость QT/RR в дневное время ассоциирована с увеличением общей

смертности  $p=0,002$ . Примечательным является исследование Breidthardt T. et al. [191], в котором продемонстрировано, что отдаленная выживаемость у пациентов с СН выше в группе с удлиненным QTc по сравнению с группой с удлиненным QRS. Повышенная суточная вариабельность QTc является независимым предиктором внезапной сердечной смерти [192].

Ряд работ [186, 193, 194, 195, 196] посвящен связи дисперсии QT с тяжестью СН. В исследовании Fei L. et al. [194] отмечена связь скорректированной дисперсии QT и ФК СН  $r=0,26$ ,  $p<0,01$ . Сообщается, что с увеличением ФК СН и выраженностью ремоделирования миокарда процессы реполяризации в нем становились более негетогенными. Отмечена корреляция скорректированной дисперсии QT с дилатацией полости ЛЖ (коэффициенты корреляции для индексов конечно-диастолического и конечно-систолического объемов составили соответственно 0,34 и 0,31,  $p<0,01$ ), снижением ФВ ЛЖ ( $r=-0,31$ ,  $p<0,01$ ) и перегрузкой ЛЖ объемом (корреляция с соотношением индекса конечно-диастолического объема к индексу массы миокарда составила 0,25,  $p<0,01$ ). Корректированная дисперсия не зависит от выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ. По данным [179, 180] у пациентов с СН дисперсия QT больше, чем у пациентов из контрольной группы. Суточная вариабельность дисперсии QT у пациентов с СН или ИМ в анамнезе отсутствует [193]. Несмотря на большое количество работ, исследующих зависимость дисперсии QT от тяжести клинических проявлений СН, в своем исследовании Swynghedauw B et al. [186] ставят под вопрос использование этого показателя для оценки гомогенности процессов в миокарде, поскольку продолжительность QT на ЭКГ зависит также от пространственной 3-х мерной проекции электрических векторов и трансмуральных градиентов.

#### *Нарушение транспорта ионов кальция*

Гипокальциемия вызывает удлинение QTc за счет удлинения сегмента ST, не затрагивая комплекс QRS. Удлинение QTc прямо пропорционально выраженности гипокальциемии [197, 198]. Уменьшение концентрации внеклеточного кальция ведет к замедлению входящего кальциевого тока во вторую фазу ПД, удлиняя ее и увеличивая время охвата возбуждением миокарда желудочков. Усиление входящего кальциевого тока, связанное с увеличением внеклеточного кальция приводит к укорочению второй фазы ПД и укорочению сегмента ST и QTc.

Авторы исследования [199] предложили диагностировать гипокальциемию по про-

должительности QTc, измеренного тремя методами (от начала (Q<sub>o</sub>Tc), вершины (Q<sub>a</sub>Tc) и конца (Q<sub>e</sub>Tc) зубца Q до конца зубца T). Выяснилось, что уровень сывороточного кальция наиболее точно отражают Q<sub>o</sub>Tc и Q<sub>a</sub>Tc, однако такой метод диагностики гипокальциемии клинически ненадежен из-за большого диапазона нормальных значений QTc.

#### *Нарушение транспорта ионов калия*

Реполаризация желудочков зависит от выходящего калиевого тока [200, 201]. Повышение концентрации сывороточного калия на 1,2 мЭкв/л приводит к увеличению QTc на 100 мс и уменьшению дисперсии QT [202].

В исследовании [203] у пациентов с первичным альдостеронизмом (уровень сывороточного калия 3,07±0,12 мЭкв/л) QTc составил 492,7±20,3 мс по сравнению с QTc равным 428,5±3,1 мс в контрольной группе здоровых (уровень сывороточного калия 4,07±0,05 мЭкв/л). Со снижением уровня внеклеточного калия возрастает вероятность развития желудочковых аритмий [204].

#### *Нарушение транспорта ионов натрия*

Увеличение или уменьшение концентрации натрия во внеклеточном пространстве соответственно увеличивает или уменьшает фазу 0 ПД, за которую отвечает входящий натриевый ток. Комплекс QRS, отражающий развитие ПД на ЭКГ реагирует изменением продолжительности в большую или меньшую сторону, что приводит к изменению QT [205].

#### *Нарушение транспорта ионов магния*

Существует выраженная корреляция между внутриклеточной концентрацией магния и интервалом QTc ( $p < 0,05$ ) и его дисперсией ( $p < 0,005$ ) [206]. Увеличение QTc и дисперсии QTc предполагает удлинение желудочковой реполяризации при низкой концентрации ионов магния, что приводит к увеличению риска возникновения желудочковых аритмий [128, 129].

### **Действие лекарственных препаратов**

#### *Анестетики*

Имеются данные об удлинении QTc до 10 мс, связанном с применением галотана, энфлюрана и, в большей степени, изофлюрана [130-132]. Эти данные противоречивы и по-разному оценивают влияние различных препаратов на продолжительность QTc [133, 134]. По сообщению Nief et al. энфлюран значительно удлиняет QTc, однако не приводит к развитию желудочковых тахикардий [68].

#### *Антиаритмики*

Препараты класса IA (хинидин, дизопирамид, прокаинамид) влияют на скорость

быстрого входящего натриевого и выходящего калиевого тока, приводя к замедлению проведения импульса и удлинению рефракторного периода [212, 213]. Прием хинидина является причиной развития связанных с удлинением QT синкопальных состояний у 2-6% пациентов и ассоциирован с torsade de pointes (TdP). Синкопальные состояния возникают в начале лечения при терапевтических и субтерапевтических концентрациях хинидина в сыворотке [214]. Усиливает аритмогенный эффект хинидина (у 28% пациентов развивается TdP) наличие синдромов преэкситации, параллельный прием дигоксина и других препаратов, удлиняющих QT, дисфункция ЛЖ и гипокальциемия [213]. TdP при приеме дизопирамида и прокаинамида возникает реже, чем при приеме хинидина. При назначении прокаинамида TdP возникает в том случае, когда уровень его активного метаболита (N-ацетилпрокаинамида) выше, чем уровень прокаинамида [213].

Препараты класса IC (флекаинид, пропafenон) действуют, как и препараты класса IA, снижая скорость входящего натриевого тока и в меньшей степени воздействуя на калиевые каналы. Препараты этого класса значительно замедляют проведение импульса, не затрагивая рефрактерный период. По результатам Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, флекаинид обладает выраженным аритмогенным эффектом у пациентов с кардиологическими заболеваниями [215]. Отмечается, что аритмогенные эффекты препаратов класса IC вызваны чрезмерным замедлением проведения импульса. В обычных дозах, флекаинид слабо влияет на реполяризацию [216, 217]. У 4,6% из 152 пациентов, получавших флекаинид, наблюдался аритмогенный эффект. Большинство этих пациентов имели повышенную концентрацию флекаинида в сыворотке крови [217]. В ретроспективном исследовании [218] были сравнены ЭКГ проявления приема флекаинида и пропafenона у пациентов с атриовентрикулярной тахикардией по типу ре-ентри. Флекаинид значительно увеличивал дисперсию QTc, средний QT и QTc [219]. Эти данные подтвердились другим исследованием, авторы которого предположили, что удлинение QT отражает удлинение QRS и является эффектом флекаинида [220]. Пропафенон, оказывая влияние на деполяризацию, удлиняет QRS [218].

Препараты II класса (пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол, карведилол, небиволол) могут изменять QT и его дисперсию, как в большую, так и в меньшую сторону. В исследовании [221] сообщается об

уменьшении дисперсии QT (с  $104,3 \pm 41,5$  мс до  $76,9 \pm 29,3$  мс,  $p < 0,0001$ ) у пациентов с СН в результате шестимесячной терапии карведилолом. В другом исследовании [222] после месячной терапии небивололом пациентов с АГ и умеренной гипертрофией ЛЖ, дисперсия QT снизилась с  $56,9 \pm 6,4$  до  $40,5 \pm 5,8$  мс,  $p < 0,001$ , а дисперсия QTc с  $58,3 \pm 6,2$  до  $42,2 \pm 5,6$  мс,  $p < 0,001$ . Применение бета-блокаторов у пациентов с сахарным диабетом (СД) I типа или метаболическим синдромом X также уменьшает QT [223, 224] и дисперсию QT [223, 225]. Ebbehøj E et al. [223] сообщают об уменьшении QT после шестинедельной терапии метопрололом в дозе 100 мг. Дисперсия QT в этом исследовании осталась неизменной. В исследовании Lee SP et al. [224] у 9 пациентов с СД I типа изучался QT во время индуцированной гипогликемии (уровень глюкозы – 2,5 ммоль/л) и его зависимость от приема атенолола в этом состоянии. Выяснилось, что без предварительной терапии атенололом, QTc при гипогликемии достигает  $448 \pm 34$  мс ( $p < 0,001$ ), в то время как с предварительной терапией атенололом QTc увеличивается до  $413 \pm 27$  мс ( $p = 0,004$ ). Кроме того, атенолол уменьшает QTc и его дисперсию у пациентов с метаболическим синдромом X [225]. По сообщению Yoshiga Y et al. [226], у 10 пациентов с пароксизмальной формой ФП, в связи с приемом бепридила QTc увеличился с  $420 \pm 50$  до  $500 \pm 80$  мс ( $p < 0,01$ ), а его дисперсия – с  $70 \pm 50$  до  $140 \pm 80$  мс ( $p < 0,01$ ). После назначения бета-блокатора QTc снизился до  $470 \pm 40$  мс ( $p = 0,09$ ), дисперсия QTc – до  $60 \pm 20$  мс ( $p < 0,01$ ). Увеличение QT при применении антиаритмиков II класса наблюдается только при их передозировке [227].

Препараты класса III (соталол, амиодарон, ибутилид, дофетилид) вызывают TdP, сочетая влияние на кальций-зависимую раннюю следовую деполяризацию и увеличение дисперсии реполяризации. Соталол продлевает реполяризацию, блокируя быстрые калиевые каналы, не оказывая влияния на медленные. Замедление ЧСС вследствие адренергического антагонизма соталола в сочетании с электролитным дисбалансом приводит к ранней следовой деполяризации [214, 228]. Связанные с приемом соталола TdP наблюдались у 1-4% пациентов, причем риск их развития увеличивался с повышением доз и накоплением препарата в связи с нарушением функции почек или пожилым возрастом. При анализе безопасности соталола, у 4,3% пациентов наблюдался аритмогенный эффект [229]. Частота появления возрастала с суточной дозой (1,8% с дозой до 320 мг/сут, 4,5% – до 480 мг/сут, 6,8% – до 640

мг/сут) [230]. Факторами риска развития TdP являются: аритмия, СН или кардиомегалия, удлинённый QTc, повышенный уровень креатинина и пол пациента. Риск развития TdP у женщин в 3 раза выше [231].

Соталол замедляет ЧСС посредством адренергического антагонизма, что вместе с электролитными нарушениями приводит к развитию ранней следовой деполяризации [214, 228]. Он удлиняет реполяризацию, блокируя быстрые калиевые каналы, не влияя при этом на медленные и оказывая минимальный эффект на входящие ионные токи.

Частота аритмогенных эффектов амиодарона составляет 2% [232], оставаясь довольно низкой по сравнению с другими препаратами III класса [233]. Механизм удлинения реполяризации амиодарона включает в себя блокаду быстрых калиевых и натриевых ионных каналов, а также медленных входящих кальциевых L-каналов. Низкая частота развития аритмогенных эффектов может быть связана с уменьшением с уменьшением входящего калиевого тока [228].

Ибутилид увеличивает рефрактерный период и удлиняет ПД посредством медленных входящих токов. У пациентов, принимавших ибутилид, наблюдалось удлинение QT, кроме того, у 4,3% этих пациентов развилось TdP [234]. Женский пол, не-кавказская раса, наряду с низкой ЧСС и СН являются риском развития TdP связанной с ибутилидом [234].

Прием дофетилида сопряжен с риском удлинения QT, что вызвало необходимость разработать определенные терапевтические алгоритмы. Частота развития TdP при приеме дофетилида пациентами с предсердной экстрасистолией составила 0,8%. По общим данным, частота развития TdP колебалась от 0,3 до 10,5% с возрастанием риска при увеличении дозировки. Дофетилид блокирует быстрые калиевые каналы, не оказывая эффекта на другие реполяризующие калиевые токи. Большинство из TdP причиной которых был дофетилид, развились в первые три дня после начала приема препарата, поэтому все пациенты, которым дофетилид назначается впервые подлежат наблюдению в течение трех дней. При выборе дозировки необходимо обратить внимание на продолжительность QTc и клиренс креатинина. Отмечено, что риск развития TdP вследствие приема антиаритмиков III класса ниже у пациентов перенесших ИМ в недавнем времени, чем у пациентов с ХСН [235].

Препараты IV класса (бепридил, дилтиазем, верапамил, нитрендипин, мибефрадил) помимо блокирования кальциевых каналов также блокируют калиевые ионные каналы с дозозависимым эффектом. Наиболее выра-

женный эффект имеет бепридил, за ним следуют верапамил и мибефрадил [236]. Нитрендипин и дилтиазем оказывают незначительное влияние на калиевые каналы [237]. Средний QTc на фоне приема бепридила увеличивается на 8-10% (в некоторых случаях до 25%) от исходного уровня [237]. При приеме пробукола QT увеличивается на 11-70 мс [238]. Степень удлинения QT зависит от концентрации препарата в сыворотке [239].

#### *Антидепрессанты*

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты оказывают влияние на QT при передозировке. Ингибиторы обратного захвата серотонина влияют на QT в меньшей степени, чем препараты предыдущих групп [236]. Описаны изменения на ЭКГ (включающие удлинение интервала PR и комплекса QRS, изменение интервала ST и зубца T) при передозировках amitриптилина, дезипрамина, доксемина, имипрамина и нортриптилина [240]. У пациентов находившихся в отделениях интенсивной терапии с передозировкой трициклических антидепрессантов удлинение QRS и QT наблюдались в 42% случаев [241]. Тем не менее, удлинение QT может наблюдаться и при назначении этих препаратов в средних дозировках, как у взрослых, так и у детей [242-246]. Риск удлинения QTc выше при приеме трициклических агентов по сравнению с другими группами антидепрессантов. Их кардиотоксичность связана с хиноидно-подобным эффектом [236]. Имипрамин и amitриптин ингибируют калиевый ионный ток опосредованный геном hERG в средних терапевтических дозировках. С увеличением доз, степень ингибирования возрастает [247]. Флюоксетин, пароксетин и сертралин обладают менее выраженным влиянием на внутрисердечную проводимость [248], ингибируя натриевые и кальциевые ионные каналы [248]. Удалось найти два сообщения об удлинении QT, связанном с приемом пароксетина и серталина [249, 250]. Венлафаксин удлиняет QT в комбинации с другим антидепрессантом [251].

#### *Антигистаминные препараты*

Как правило, антигистаминные препараты вызывают изменение QT при взаимодействии с другими препаратами. Комбинация терфенадина с кетоконазолом [251, 252] или эритромицином [253] приводит к увеличению концентрации терфенадина в сыворотке и изменению QT. Передозировка астемизола удлиняет QT [254, 255] вследствие вторичной блокады калиевых каналов и замедлению реполяризации [256]. Дифенгидрамин и клемастин также вызывают удлинение QT [257, 258].

#### *Антибиотики*

Эритромицин удлиняет QT, блокируя быстрые калиевые каналы с дозозависимым эффектом [259-262]. Электрофизиологический механизм его действия похож на таковой у антиаритмических препаратов III класса [263]. Удлинение QT, развитие желудочковой экстрасистолии и TdP наблюдается чаще при внутривенном (в/в введении) эритромицина, чем при пероральном приеме [262, 264-268] – статистически, 12 из 13 отдельных в/в введений эритромицина значительно увеличивают QT и QTc по сравнению с исходными значениями. По сообщению [269], женский пол ассоциирован с более высоким риском развития аритмогенных реакций на эритромицин (58% у женщин и 32% у мужчин). Удлинение QT и развитие TdP так же могут встречаться при приеме кларитромицина [270, 271], кроме того, риск возникновения TdP выше, чем при приеме эритромицина [272].

Препараты группы фторхинолонов взаимодействуют с быстрыми калиевыми каналами [273], тем не менее, вызванное этой группой изменение QT не является клинически значимым. При приеме моксифлоксацина удлинение QTc составило от 6 до 12,1 мс [274, 275], гатифлоксацина – 16,5 мс [236]. Левофлоксацин взаимодействует с IKr в меньшей степени чем спарфлоксацин, грепафлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин [270].

#### *Антигрибковые препараты*

Действие этой группы препаратов угнетает метаболизм и повышает сывороточную концентрацию других препаратов, удлиняющих QT или ассоциированных с риском развития TdP [236]. У флюконазола, по сравнению с кетоконазолом и итраконазолом этот эффект наименее выражен. Кетоконазол, влияя на калиевые ионные каналы [276] увеличивает QTc на 5,5 мс по сравнению с плацебо [277]. Две работы посвящены изучению связи флюконазола с удлинением QT [278, 279]. В первом на результаты повлияли сопутствующие факторы, во втором – в/в введение флюконазола в интраперитонеальных дозировках привело к выраженному подъему его концентрации в плазме и, как следствие, удлинению QT. В течение трех дней после отмены флюконазола QT вернулся к нормальным значениям.

#### *Антималарийные препараты*

Антималарийный препарат галофантрин, блокируя калиевые каналы, удлиняет реполяризацию [280]. В исследовании [281] у 11 пациентов с малярией и 9 здоровых лиц, получавших галофантрин в средней терапевтической дозировке 1500 мг, было отмечено

удлинение QTc до 460 мс. Максимальные средние значения QTc были зарегистрированы на пике концентрации метаболита галофантрина в сыворотке.

Хинин, являясь изомером хинидина, также оказывает влияние на QT, однако в меньшей степени, чем хинидин [282]. По сообщению [283] хинин может вызывать TdP, хотя у пациентов в этом исследовании присутствовали сопутствующие факторы.

Влияние на QT мефлохин не является клинически значимым [283, 284], однако [285] сообщают об удлинении QT после приема последнего.

### Заключение

Проблема QT и его дисперсии является

одной из наиболее актуальных в современной кардиологической клинике. Большинство научных исследований в этой области посвящены удлинению QT, изменения которого при различных патологических состояниях являются однотипными. Прием многих лекарственных препаратов может как положительно так и отрицательно влиять на продолжительность и дисперсию QT. Притом, что с QT связаны не только электрическая, но и механическая систола желудочков сердца, этот вопрос не получил должного отражения в литературе. Связь клинических проявлений кардиологических заболеваний, в том числе ФП, с различными диапазонами QT не изучалась вовсе.

### ЛИТЕРАТУРА

- Wever E. Sudden death in patients without structural heart disease / E. Wever, d. Robles // J Am Coll Cardiol. – 2004. – № 43. – С. 1137-1144.
- Priori S. Task force on sudden cardiac death of the European society of cardiology / S. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist // EurHeart J. – 2001. – № 22. – С. 1374-1450.
- Philippe M. Short QT syndrome. Update on a recent entity / M. Philippe, F. Extramiana, P. Sbragia // Archives of Cardiovascular Disease. – 2008. – № 101. – С. 779-786.
- QT interval as a cardiac risk factor in a middleaged population / J. Karjalainen, A. Reunanen, P. Ristola, M. Viitasalo [et al.] // Heart. – 1997. – С. 543-548.
- QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two-year risk of sudden death / A. Algra, J. Tijssen, J. Roelandt, J. Pool, J. Lubsen [et al.] // Br Heart J. – 1993. – С. 43-48.
- Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? / I. Gussak, P. Brugada, J. Brugada, R. Wright, S. Kopecky, B. Chaitman [et al.] // Cardiology. – 2000. – С. 99-9102.
- Gaita F. Short QT syndrome. A familial cause of sudden death / F. Gaita, C. Giustetto, F. Bianchi // Circulation. – 2003. – № 108. – С. 965-970.
- Wojciech Z. Long QT Syndrome and Short QT Syndrome / Z. Wojciech // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2008. – № 3. – С. 264-278.
- Priori S. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene / S. Priori, S. Pandit, I. Rivolta // Circ Res. – 2005. – № 96. – С. 800-807.
- Belloq C. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome / C. Belloq, V. Ginneken, C. Bezzina // Circulation. – 2004. – № 109. – С. 2394-2397.
- Short QT interval syndrome: a case report / A. Kirilmae, R. Uluso, E. Kardesoglu, N. Ozmen, E. Demilrap [et al.] // J Electrocardiol. – 2005. – С. 371-374.
- Short QT Syndrome. Should we push the frontier forward? / P. Maury, L. Hollington, A. Duparc, R. Brugada [et al.] // Heart Rhythm. – 2005. – С. 1135-1137.
- Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2 / K. Hong, P. Bjerregaard, I. Gussak, R. Brugada [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2005. – С. 394-396.
- Hong K. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero / K. Hong, D. Piper, A. Diaz-Valdecantos // Cardiovasc Res. – 2005. – № 68. – С. 433-440.
- Short QT syndrome: a case report and review of the literature / L. LX, W. Zhou, X. Zhang, Q. Cao, K. Yu, C. Zhu [et al.] // Resuscitation. – 2006. – С. 115-121.
- Hiroto I. "Gender difference in QTc prolongation of people with mental disorders" / I. Hiroto, K. Toshiaki, I. Shigenobu // Annals of General Hospital Psychiatry. – 2004. – № 3. – С. 2832-2833.
- Effects of Aging and Gender on QT Dispersion in an Overtly Healthy Population / J. Kassotis, C. Constantinos, K. Ashwani, T. Aneesh, J. Reiffel [et al.] // Pacing and Clinical Electrophysiology Volume. – 32. – С. 1121-1126.
- Moss A. Long QT syndrome / A. Moss, J. Robinson // Heart Dis Stroke. – 1992. – № 1. – С. 309-314.
- Goldenberg I. Moss, Wojciech Zareba / I. Goldenberg, J. Arthur // QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal" Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2006. – № 17. – С. 333-336.
- Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms" / H. Bazett // Heart. – 1920. – № 7. – С. 353-370.
- Fridericia L. "The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease" / L. Fridericia // Acta Medica Scandinavica. – 1920. – № 53. – С. 469-486.
- "An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study)" / A. Sagie, M. Larson, R. Goldberg, J. Bengston, D. Levy [et al.] // Am J Cardiol. – 1992. – С. 797-801.
- Donger C. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome / C. Donger, I. Denjoy, M. Berthet // Circulation. – 1997. – № 96. – С. 2778-2781.
- Paulussen A. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 / A. Paulussen, R. Gilissen, M. Armstrong // J Electrocardiol. – 2007. – № 57. – С. 251-258.
- A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome / M. Curran, I. Splawski, K. Timothy, G. Vincent, E. Green, M. Keating [et al.] // Cell. – 1995. – С. 795-803.
- Wang Q. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome / Q.

- Wang, J. Shen, I. Splawski // *Cell*. – 1995. – № 80. – С. 805-811.
27. Splawski I. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 / I. Splawski, J. Shen, K. Timothy // *Circulation*. – 2000. – № 102. – С. 1178-1185.
  28. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing / 7. Tester, M. Will, C. Haglund, M. Ackerman [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2005. – С. 507-517.
  29. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function / I. Splawski, M. Tristani-Friouzi, M. Lehman, M. Sanguinetti, M. Keating [et al.] // *Nat Genet*. – 1997. – С. 338-340.
  30. Abbott G. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia / G. Abbott, F. Sesti, I. Splawski // *Cell*. – 1999. – № 97. – С. 175-187.
  31. Hiroshi M. The QT syndromes: long and short / M. Hiroshi, W. Jiahsin, P. Douglas // *Lancet*. – 2008. – № 372. – С. 750-763.
  32. Plaster N. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome / N. Plaster, R. Tawil, M. Tristani-Firouzi // *Cell*. – 2001. – № 105. – С. 511-519.
  33. Splawski I. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism / I. Splawski, K. Timothy, L. Sharpe // *Cell*. – 2004. – № 119. – С. 19-31.
  34. Vatta M. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome / M. Vatta, M. Ackerman, B. Ye // *Circulation*. – 2006. – № 114. – С. 2104-2112.
  35. Short QT syndrome and atria fibrillation caused by mutation in KCNH2 / K. Hong, P. Bjerregaard, I. Gussak, R. Brugada [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2005. – С. 394-396.
  36. Hong K. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero / K. Hong, D. Piper, A. Diaz-Valdecantos // *Cardiovasc Res*. – 2005. – № 68. – С. 433-440.
  37. Brugada R. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG / R. Brugada, K. Hong, R. Dumaine // *Circulation*. – 2004. – № 109. – С. 30-35.
  38. Antzelevitch C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death / C. Antzelevitch, G. Pollevick, J. Cordeiro // *Circulation*. – 2007. – № 115. – С. 442-449.
  39. Mutation in the S3 segment of KCNQ1 results in familial lone atrial fibrillation / S. Das, S. Makino, Y. Melman, M. Shea, S. Goyal, A. Rosenzweig, C. Macrae, P. Ellinor [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2009. – С. 1146-1153.
  40. *N Engl J Med* / S. Hohnloser, H. Crijns, v. Eickels, C. Gaudin, R. Page, C. Torp-Pedersen, S. Connolly [et al.] // . – 2009. – С. 668-678.
  41. Novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation / T. Makiyama, M. Akao, S. Shizuta, T. Doi, K. Nishiyama, Y. Oka, S. Ohno, Y. Nishio, K. Tsuji, H. Itoh, T. Kimura, T. Kita, M. Horie [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – С. 1326-1334.
  42. mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation / B. Benito, R. Brugada, R. Perich, E. Lizotte, J. Cinca, L. Mont, A. Berruezo, J. Tolosana, X. Freixa, P. Brugada, J. Brugada [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2008. – С. 1434-1440.
  43. KCNQ1 mutation Q147R is associated with atrial fibrillation and prolonged QT interval / A. Lundby, L. Ravn, J. Svendsen, S. Olesen, N. Schmitt [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2007. – С. 1532-1541.
  44. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2 / K. Hong, P. Bjerregaard, I. Gussak, R. Brugada [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2005. – С. 394-396.
  45. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death / F. Gaita, C. Giustetto, F. Bianchi, C. Wolpert, R. Schimpf, R. Riccardi, S. Grossi, E. Richiardi, M. Borggrefe [et al.] // *Circulation*. – 2003. – С. 965-970.
  46. Friedman P. Sotalol and a Broken Heart / P. Friedman, S. Montgomery, N. Matas // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2009. – № 28. – С. 149-154.
  47. Quinidine for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: a retrospective analysis in 501 consecutive patients / B. Schwaab, A. Katalinic, U. Boge, J. Loh, P. Blank, T. Kolzow, D. Poppe, H. Bonnemeyer [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2009. – С. 128-136.
  48. Nibentan in arresting acute atrial fibrillation: risk or benefit? / A. Chapurnykh, O. Solov'ev, A. Zavalin, E. Pavlov, D. Efremov [et al.] // *Ter Arkh*. – 2008. – С. 41-45.
  49. Persistent atrial fibrillation is associated with reduced risk of torsades de pointes in patients with drug-induced long QT syndrome / D. Darbar, J. Kimbrough, A. Jawaid, R. McCray, M. Ritchie, D. Roden [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – С. 836-842.
  50. Long QT syndrome induced by cordaron and quinidine / E. Mironchik, T. Dolgoshei, T. Liskovich, G. Madeshkina, A. Kokhkovski, A. Tyshchenko [et al.] // *Klin Med (Mosk)*. – 2007. – С. 69-71.
  51. Nagra B. Marked QT prolongation and torsades de pointes secondary to acute ischemia in an elderly man taking dofetilide for atrial fibrillation: a cautionary tale / B. Nagra, G. Ledley, B. Kantharia // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2005. – № 10. – С. 191-195.
  52. Singh S. Role of dofetilide in patients with atrial fibrillation. Insights from the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) study / S. Singh // *Card Electrophysiol Rev*. – 2003. – № 7. – С. 225-228.
  53. Relationship among amiodarone, new class III antiarrhythmics, miscellaneous agents and acquired long QT syndrome / A. Ricardo, P. Riera, A. Hiroshi, C. Ferreira, C. Ferreira, E. Schapachnik, S. Dubner, L. Zhang [et al.] // *Cardiol J*. – 2008. – С. 209-219.
  54. Shantsila E. Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias / E. Shantsila, W. Timothy, Y. Gregory // *Europace*. – 2007. – № 9. – С. 37-44.
  54. Gupta A. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes / A. Gupta, A. Lawrence, K. Krishnan // *Am Heart J*. – 2007. – № 153. – С. 891-899.

55. Thomas D. Modulation of HERG potassium channel function by drug action / D. Thomas, C. Karle, J. Kiehn // *Ann Med.* – 2004. – № 36. – С. 41-46.
56. Selzer A. Quinidine syncope, paroxysmal ventricular fibrillations occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias / A. Selzer, H. Wray // *Circulation.* – 1964. – № 30. – С. 17-26.
57. Wolbrette D. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: Sex-based differences and other issues / D. Wolbrette // *Am J Cardiol.* – 2003. – № 91. – С. 39-44.
58. Singh B. Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of QT-prolonging antianginal drugs / B. Singh, N. Wadhani // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2004. – № 9. – С. 85-97.
59. Antonaccio M. Encainide / M. Antonaccio, A. Gomoll, J. Byrne // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1989. – №3. – С. 691-710.
60. Antonaccio M. Pharmacologic basis of the antiarrhythmic and hemodynamic effects of sotalol / M. Antonaccio, A. Gomoll // *Am J Cardiol.* – 1993. – № 72. – С. 27-37.
61. Fitton A. Sotalol. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias / A. Fitton, E. Sorokin // *Drugs.* – 1993. – № 46. – С. 678-719.
62. Singh B. Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent / B. Singh // *Am J Cardiol.* – 1996. – № 78. – С. 41-53.
63. Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by intravenous amiodarone / A. Makai, L. Rudas, G. Liszkai, T. Fazekas [et al.] // *Orv Hetil.* – 2003. – С. 241-247.
64. Roukoz H. Dofetilide: a new class III antiarrhythmic agent / H. Roukoz, W. Saliba // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2007. – № 5. – С. 9-19.
65. Saliba W. Dofetilide (Tikosyn): a new drug to control atrial fibrillation / W. Saliba // *Cleve Clin J Med.* – 2001. – № 68. – С. 353-363.
66. Short QT Interval and Atrial Fibrillation in Patients Without Structural Heart Disease / G. Poglajen, M. Fister, B. Radovancevic, B. Vrtovec [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – С. 1905-1907.
67. Pai G. The QT interval in atrial fibrillation / G. Pai, J. Rawles // *Br Heart J.* – 1989. – № 61. – С. 510-513.
68. Pai R. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction / R. Pai, P. Varadarajan // *Clin Cardiol.* – 2007. – № 30. – С. 349-354.
69. Beat-to-beat QT dynamics in paroxysmal atrial fibrillation / C. Larroude, B. Jensen, E. Agner, E. Toft, C. Torp-Pedersen, K. Wachtell, J. Kanters [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2006. – С. 660-664.
70. Comparison of QT dispersion during atrial fibrillation and sinus rhythm in the same patients, at normal and prolonged ventricular repolarization / B. Houltz, B. Darpo, K. Swedberg, P. Blomstrom, H. Crijns, S. Jensen, E. Svernhage, N. Edvardsson [et al.] // *Europace.* – 2000. – С. 20-31.
71. Soler-Soler J. QT dispersion after myocardial infarction with heart failure: additional prognostic marker? / J. Soler-Soler, E. Galve // *European Heart Journal.* – 1999. – № 20. – С. 1146-1148.
72. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure / K. Spargias, S. Lindsay, G. Kavar, D. Greenwood, J. Cowan, S. Ball, A. Hall [et al.] // *European Heart Journal.* – 1999. – С. 1158-1165.
73. Roeynton B. The QT interval in myocardial infarction / B. Roeynton, . Khambaita, . MB // *British Medical Journal.* – 1953. – № 54. – С. 132-135.
74. QT Intervals in Acute Myocardial Infarction: First-Year Prognostic Implications / S. Ahnve, C. Helmers, T. Lundman, D. Rehnqvist, D. Sjogren [et al.] // *Clin Cardiol.* – 1980. – С. 303-308.
75. Higham P. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction / P. Higham, S. Furniss, R. Campbell // *Br Heart J.* – 1995. – № 73. – С. 32-36.
76. Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction / J. Glancy, C. Garratt, K. Woods, d. Bono [et al.] // *Br Heart J.* – 1995. – С. 676-679.
77. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population / M. Manttari, L. Oikarinen, V. Manninen, M. Viitasalo [et al.] // *Heart.* – 1997. – С. 268-272.
78. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study / M. Zabel, T. Klingenhoben, M. Franz, S. Hohnloser [et al.] // *Circulation.* – 1998. – С. 2543-2550.
79. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure / K. Spargias, S. Lindsay, G. Kavar, D. Greenwood, J. Cowan, S. Ball, A. Hall [et al.] // *Eur Heart J.* – 1999. – С. 1158-1165.
80. Predictive power of increased QT dispersion in ventricular extrasystoles and in sinus beats for risk stratification after myocardial infarction / A. Dabrowski, E. Kramarz, R. Piotrowicz, L. Kubik [et al.] // *Circulation.* – 2000. – С. 1693-1697.
81. Aitchison J. Time dependent variability of QT dispersion after acute myocardial infarction and its relation to ventricular fibrillation: a prospective study / J. Aitchison, R. Campbell, P. Higham // *Heart.* – 2000. – № 84. – С. 504-508.
82. Transient QT interval prolongation with inverted T waves indicates myocardial salvage on dual radionuclide single-photon emission computed tomography in acute anterior myocardial infarction / T. Obayashi, T. Tokunaga, T. Iizumi, T. Shiigai, M. Hiroe, F. Marumo [et al.] // *Jpn Circ J.* – 2001. – С. 7-10.
83. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction / R. Carney, K. Freedland, P. Stein, L. Watkins, D. Catellier, A. Jaffe, V. Yeragani [et al.] // *Psychosom Med.* – 2003. – С. 177-180.
84. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients / T. Clayton, J. Lubsen, S. Pocock, Z. Voko, B. Kirwan, K. Fox, P. Poole-Wilson [et al.] // *BMJ.* – 2005. – С. 869-869.
85. Methods of assessment and clinical relevance of QT dynamics / B. Sredniawa, A. Musialik-Lydk, P.

- Jarski, A. Sliwinska, Z. Kalarus [et al.] // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2005. – С. 221-232.
86. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect / N. Lopes, C. Grupi, C. Dina, d. Gois, L. Hajjar, B. Ayub, C. Rochitte, J. Ramires, W. Hueb, R. Kalil [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2006. – С. 91-98.
87. Corrected QT interval prolongation: a new predictor of cardiovascular risk in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / F. Gadaleta, S. Llois, V. Sinisi, J. Quiles, P. Avanzas, J. Kaski [et al.] // *Rev Esp Cardiol Jun.* – 2008. – С. 572-578.
88. Prominent negative T waves with QT prolongation indicate reperfusion injury and myocardial stunning / Y. Hirota, Y. Kita, R. Tsuji, H. Handa, K. Ishii, Y. Yoneda [et al.] // *J Cardiol.* – 1992. – С. 325-340.
89. Schwartz P. QT interval prolongation as predictor of sudden cardiac death in patients with myocardial infarction / P. Schwartz, S. Wolf // *Circulation.* – 1978. – № 57. – С. 1074-1077.
90. QTc interval in acute myocardial infarction: First-year prognostic implications / S. Ahnve, C. Helmers, T. Lundman, N. Rehqvist, A. Sjogren [et al.] // *Clin Cardiol.* – 1980. – С. 303-308.
91. Relationship between infarction location and size to QT dispersion in patients with chronic myocardial infarction / N. Hashimoto, H. Musha, A. Ozawa, Y. Imai, K. Kawasaki, O. Miyazu, J. Nagashima, T. So, F. Miyake, M. Murayama [et al.] // *Jpn Heart J.* – 2002. – С. 455-461.
92. Cavallini B. Dispersion of QT interval in arterial hypertension with left ventricular hypertrophy / B. Cavallini, V. Perri, M. Sali // *Minerva Cardioangiol Jan-Feb.* – 1996. – № 44(1-2). – С. 45-48.
93. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy / G. Piccirillo, G. Germano, R. Quaglione, M. Nocco, F. Lintas, M. Lionetti, A. Moise, M. Ragazzo, V. Marigliano, M. Cacciafesta [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2002. – С. 363-371.
94. QT dispersion in relation to left ventricular geometry and hypertension in a population study / I. Pshenichnikov, T. Shipilova, J. Kaik, O. Volozh, J. Abina, J. Lass, D. Karai [et al.] // *Scand Cardiovasc J.* – 2003. – С. 87-90.
95. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension: effects of weight loss and of normalisation of blood pressure / A. Pontiroli, P. Pizzocri, A. Saibene, A. Girola, D. Koprivec, G. Fragasso [et al.] // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2004. – С. 1118-1123.
96. Increased myocardial repolarization lability and reduced cardiac baroreflex sensitivity in individuals with high-normal blood pressure / A. Myredal, S. Gao, P. Friberg, G. Jensen, L. Larsson, M. Johansson [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – С. 1751-1756.
97. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension / G. Salles, C. Cardoso, A. Nogueira, K. Bloch, E. Muxfeldt [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – С. 437-442.
98. Nunes J. Cardiac structure and apnea/hypopnea index in patients with arterial hypertension and excessive weight / J. Nunes, N. Oliveira // *Kidney Blood Press Res.* – 2006. – № 29. – С. 159-164.
99. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension / K. Porthan, J. Virolainen, T. Hiltunen, M. Viitasalo, H. Vaananen, J. Dabek, T. Hannila-Handelberg, L. Toivonen, M. Nieminen, K. Kontula, L. Oikarinen [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – С. 1951-1957.
100. QT interval prolongation among patients treated with angiogenesis inhibitors / S. Ederhy, A. Cohen, G. Dufaitre, H. Izzedine, C. Massard, C. Meuleman, B. Besse, E. Berthelot, F. Boccaro, J. Soria [et al.] // *Target Oncol.* – 2009. – С. 89-97.
101. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens / H. Elming, E. Holm, L. Jun, C. Torp-Pedersen, L. Kober, M. Kircshoff, M. Malik, J. Camm [et al.] // *Eur Heart J Sep.* – 1998. – С. 1391-1400.
102. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety / G. Piccirillo, E. Viola, M. Nocco, E. Santagada, M. Durante, C. Bucca, V. Marigliano [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – С. 242-246.
103. Rekiene D. JTc prolongation in hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension / D. Rekiene // *Medicina (Kaunas).* – 2002. – № 38. – С. 1083-1085.
104. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension / G. Salles, C. Cardoso, A. Nogueira, K. Bloch, E. Muxfeldt [et al.] // *Hypertension Sep.* – 2006. – С. 437-442.
105. Relationship between the elastic properties of aorta and QT dispersion in newly diagnosed arterial adult hypertensives / M. Gur, R. Yilmaz, R. Demirbag, A. Yildiz, S. Akyol, M. Polat, M. Bas [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2007. – С. 275-280.
106. Arterial hypertension, left ventricular geometry and QT dispersion in a middle-aged Estonian female population / T. Shipilova, I. Pshenichnikov, J. Kaik, O. Volozh, J. Abina, M. Kalev, J. Lass, D. Karai [et al.] // *Blood Press.* – 2003. – С. 12-18.
107. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism / M. Owecki, A. Michalak, E. Nikisch, J. Sowinski [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2006. – С. 44-47.
108. Hief C. Effect of enflurane on inducibility of ventricular tachycardia / C. Hief, M. Borggreffe, X. Chen // *Am J Cardiol.* – 1991. – № 68. – С. 609-613.
109. Circadian rhythmicity of rate-normalized QT interval in hypothyroidism and its significance for development of class III antiarrhythmic agents / J. Sarma, K. Venkataraman, P. Nicod, R. Polikar, J. Smith, M. Schoenbaum, B. Singh [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1990. – С. 959-963.
110. QT/QS2 index in patients with arterial hypertension, mitral valve prolapse and hyperthyroidism / Z. Purzycki, M. Nowicki, J. Regula, L. Bieniaszewski, K. Zaborowski, T. Zdrojewski [et al.] // *Pol Tyg Lek.* – 1992. – С. 576-578.
111. Hyperthyroidism is associated with lengthening of ventricular repolarization / R. Colzani, M. Emdin, F. Conforti, C. Passino, M. Scarlattini, G. Iervasi [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2001. – С. 27-32.
112. Prolonged ventricular repolarization measured by QTc interval in hyperthyroidism / M. Owecki, A.

- Michalak, E. Nikisch, J. Sowinski [et al.] // *Pol Merkur Lekarski*. – 2005. – С. 24-27.
113. Nowak J. Influence of hyperthyroidism defined as TSH serum level on QT corrected interval dispersion (QTcd) / J. Nowak, J. Dubiel // *Przegl Lek*. – 2006. – № 63. – С. 123-127.
  114. QTc dispersion in hyperthyroidism and its association with pulmonary hypertension / U. Guntekin, Y. Gunes, M. Tuncer, H. Simsek, H. Gumrukcuoglu, S. Arslan, A. Gunes [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2009. – С. 494-499.
  115. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women / d. Bacquer, d. Backer, M. Kornitzer, H. Blackburn [et al.] // *Heart*. – 1998. – С. 570-577.
  116. Lehmann M. QT interval: metric for cardiac prognosis? / M. Lehmann, F. Morady // *Am J Med*. – 2003. – № 115. – С. 732-734.
  117. Jimíñez-Candil J. QT Interval and Acute Myocardial Ischemia: Past Promises, New Evidences / J. Jimíñez-Candil, M. Cбndido // *Rev Esp Cardiol*. – 2008. – № 61. – С. 561-563.
  118. Bijl M. Extreme QT prolongation solely due to reversible myocardial ischemia in single-vessel coronary disease / M. Bijl, F. Verheugt // *Am Heart J*. – 1992. – № 123. – С. 524-526.
  119. Sredniawa B. Dispersion of the QT interval in unstable angina pectoris / B. Sredniawa, A. Musialik-Lydka, S. Pasyk // *Pol Arch Med Wewn*. – 2000. – № 103. – С. 41-45.
  120. Furman N. Dynamics of QT interval dispersion in patients with ischemic heart disease during stress test as possible reflection of changes of terminal part of the T-wave / N. Furman, S. Shmatova, P. Dovgalevski // *Kardiologiia*. – 2007. – № 47. – С. 19-23.
  121. Analysis of factors influencing QT interval dispersion in patients with stable angina / N. Furman, S. Shmatova, P. Dovgalevskii, M. Sham'iunov, V. Mukhortov [et al.] // *Klin Med (Mosk)*. – 2009. – С. 20-23.
  122. The effect of acute psychological stress on QT dispersion in patients with coronary artery disease / M. Hassan, A. Mela, Q. Li, B. Brumback, R. Fillingim, J. Conti, D. Sheps [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol Sep*. – 2009. – С. 1178-1183.
  123. Higham P. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction / P. Higham, S. Furniss, R. Campbell // *Br Heart J Jan*. – 1995. – № 73. – С. 32-36.
  124. Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina / M. Suzuki, M. Nishizaki, M. Arita, T. Ashikaga, N. Yamawake, T. Kakuta, F. Numano, M. Hiraoka [et al.] // *Circulation*. – 1998. – С. 435-440.
  125. Crow R. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC Study with 13 years of follow-up / R. Crow, P. Hannan, A. Folsom // *Circulation*. – 2003. – № 108(16). – С. 1985-1989.
  126. QT interval dispersion: non-invasive marker of ischemic injury in patients with unstable angina pectoris? / O. Doven, C. Ozdol, T. Sayin, D. Oral [et al.] // *Jpn Heart J Sep*. – 2000. – С. 597-603.
  127. Beat-to-beat QT interval variability associated with acute myocardial ischemia / T. Murabayashi, B. Fetics, D. Kass, E. Nevo, B. Gramatikov, R. Berger [et al.] // *J Electrocardiol*. – 2002. – С. 19-25.
  128. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces the QTc interval in coronary artery disease / R. Castro, G. Porphirio, S. Serra, A. Nobrega [et al.] // *Braz J Med Biol Res*. – 2002. – С. 685-689.
  129. Effects of ischemia on repolarization in patients with single and multivessel coronary disease / D. Giedrimiene, S. Giri, A. Giedrimas, F. Kiernan, J. Kluger [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2003. – С. 390-393.
  130. Prolongation of the QTc interval is seen uniformly during early transmural ischemia / D. Kenigsberg, S. Khanal, M. Kowalski, S. Krishnan [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – С. 1299-1305.
  131. Relationship between the QTc interval at hospital admission and the severity of the underlying ischaemia in low and intermediate risk people studied for acute chest pain / J. Jimenez-Candil, M. Diego, C. Gonzalez, M. Gonzalez, F. Martin, P. Pabon, V. Ramirez, V. Leon, C. Martin-Luengo [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2008. – С. 84-91.
  132. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study / S. Chugh, K. Reinier, T. Singh, A. Uy-Evanado, C. Socoteanu, D. Peters, R. Mariani, K. Gunson, J. Jui [et al.] // *Circulation*. – 2009. – С. 663-670.
  133. QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy / A. Dritsas, E. Sbarouni, D. Gilligan, P. Nihoyannopoulos, C. Oakley [et al.] // *Clin Cardiol*. – 1992. – С. 739-742.
  134. Is QT dispersion associated with sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy? / G. Yi, J. Poloniecki, S. Dickie, P. Elliott, M. Malik, W. McKenna [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2001. – С. 209-215.
  135. Impact of QT variables on clinical outcome of genotyped hypertrophic cardiomyopathy / K. Uchiyama, K. Hayashi, N. Fujino, T. Konno, Y. Sakamoto, K. Sakata, M. Kawashiri, H. Ino, M. Yamagishi [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2009. – С. 65-71.
  136. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with prolongation of the QT interval / S. Peters, H. Rust, M. Trummel, A. Brattstrom [et al.] // *Z Kardiol*. – 2000. – С. 624-629.
  137. Abnormal QT interval variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: can syncope be predicted? / S. Cuomo, F. Marciano, M. Migaux, F. Finizio, E. Pezzella, M. Losi, S. Betocchi [et al.] // *J Electrocardiol*. – 2004. – С. 113-119.
  138. Hypertrophic cardiomyopathy: electrical abnormalities detected by the extended-length ECG and their relation to syncope / G. Barletta, C. Lazzeri, F. Franchi, D. Bene, A. Michelucci [et al.] // *Int J Cardiol Oct*. – 2004. – С. 43-48.
  139. QT dispersion and left ventricular morphology in patients with hypertrophic cardiomyopathy / K. Sakata, M. Shimizu, H. Ino, M. Yamaguchi, H. Terai, K. Hayashi, M. Kiyama, T. Hayashi, M. Inoue, H.

- Mabuchi [et al.] // *Heart*. – 2003. – C. 882-886.
140. The relationship between QT dispersion and risk factors of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / O. Goktekin, K. Ritsushi, K. Matsumoto, M. Hiroshi [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2002. – C. 226-230.
141. Determinant of QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Kawasaki, A. Azuma, T. Kuribayashi, H. Shiraishi, T. Sawada, H. Sugihara, M. Nakagawa [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2003. – C. 819-826.
142. Relation between QT duration and maximal wall thickness in familial hypertrophic cardiomyopathy / X. Jouven, A. Hagege, P. Charron, L. Carrier, O. Dubourg, J. Langlard, S. Aliaga, J. Bouhour, K. Schwartz, M. Desnos, M. Komajda [et al.] // *Heart*. – 2002. – C. 153-157.
143. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy / G. Yi, P. Elliott, W. McKenna, K. Prasad, S. Sharma, X. Guo, A. Camm, M. Malik [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1998. – C. 1514-1519.
144. Hamoudi A. Cirrhotic cardiomyopathy / A. Hamoudi, S. Lee // *Ann Hepatol.* – 2006. – № 5. – C. 132-139.
145. Baik S. Cirrhotic cardiomyopathy / S. Baik, T. Fouad, S. Lee // *Orphanet J Rare Dis.* – 2007. – № 2. – C. 15-15.
146. Podlesny M. Diabetic cardiomyopathy / M. Podlesny // *Pol Merkur Lekarski.* – 2003. – № 15(89). – C. 476-479.
147. Casis O. Diabetic cardiomyopathy: electromechanical cellular alterations / O. Casis, E. Echevarria // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2004. – № 2. – C. 237-248.
148. Torsade de pointes associated with bradycardia and takotsubo cardiomyopathy / S. Kurisu, I. Inoue, T. Kawagoe, M. Ishihara, Y. Shimatani, Y. Nakama, K. Ohkawa, T. Maruhashi, E. Kagawa, K. Dai, T. Aokage [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2008. – C. 640-642.
149. Repeated changes of electrocardiogram caused by Takotsubo-type cardiomyopathy: a case with hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy / S. Miyoshi, Y. Hara, A. Ogimoto, Y. Shigematsu, T. Okura, J. Higaki [et al.] // *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* – 2005. – C. 112-115.
150. Stanescu C. Takotsubo cardiomyopathy / C. Stanescu, K. Branidou // *Rom J Intern Med.* – 2006. – № 44. – C. 97-9116.
151. Takotsubo cardiomyopathy as a potential cause of long QT syndrome and torsades de pointes / S. Ghosh, P. Apte, N. Maroz, A. Broor, N. Zeineh, I. Khan [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2009. – C. 225-227.
152. Mahida S. Long-QT syndrome and torsades de pointes in a patient with Takotsubo cardiomyopathy: an unusual case / S. Mahida, C. Dalageorgou, E. Behr // *Europace.* – 2009. – № 11. – C. 376-378.
153. Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? / L. Samuelov-Kinori, M. Kinori, Y. Kogan, M. Swartzon, H. Shalev, D. Guy, F. Ferenidou, N. Mashav, B. Sadeh, L. Atzmony, O. Kliuk-Ben-Basat, A. Steinvil, D. Justo [et al.] // *J Electrocardiol.* – 2009. – C. 353-357.
154. Ryerson L. QT intervals in metabolic dilated cardiomyopathy / L. Ryerson, R. Giuffre // *Can J Cardiol.* – 2006. – № 22. – C. 217-220.
155. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation / L. Fauchier, J. Douglas, D. Babuty, P. Cosnay, J. Fauchier [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – C. 277-282.
156. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy / R. Berger, E. Kasper, K. Baughman, E. Marban, H. Calkins, G. Tomaselli [et al.] // *Circulation.* – 1997. – C. 1557-1565.
157. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy / G. Stewart, R. Gansevoort, P. Mark, E. Rooney, T. McDonagh, H. Dargie, R. Stuart, C. Rodger, A. Jardine [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – C. 217-226.
158. QT interval dispersion in patients with chronic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy: correlation with clinical variables of prognostic significance / H. Corbucci, D. Haber, R. Bestetti, J. Cordeiro, M. Fioroni [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* – 2006. – C. 18-23.
159. The prolongation of the QT interval in the acute rheumatic carditis: an enigma / R. Lurildo, . Saraiva, L. Cleusa, I. Remigio [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2006. – C. 431-436.
160. The characteristics of myocarditis in diphtheria in adults based on data from the 1993-1994 epidemic / M. Reiderman, N. Astafeva, I. Bobrinskaia, A. Vorob'ev [et al.] // *Ter Arkh.* – 1996. – C. 61-63.
161. QT dispersion in acute rheumatic fever / T. Polat, Y. Yalcin, C. Akdeniz, C. Zeybek, A. Erdem, A. Celebi [et al.] // *Cardiol Young.* – 2006. – C. 141-146.
162. Boulmier D. Myocardial pseudo-infarction: "stress"-associated catecholamine-induced acute cardiomyopathy or coronary spasm? / D. Boulmier, P. Bazin // *Ann Cardiol Angeiol.* – 2000. – № 49. – C. 449-454.
163. Abnormal QT dispersion in Behcet's disease / O. Goldeli, D. Ural, B. Komsuoglu, A. Agacdiken, E. Dursun, B. Cetinarslan [et al.] // *Int J Cardiol.* – 1997. – C. 55-59.
164. Aguiar . Dispersao do intervalo QT na carditereumatica / . Aguiar, . MIR // *Universidade Federal de Pernambuco.* – 2004. – № 49. – C. 320-324.
165. QT dispersion and diastolic functions in differential diagnosis of primary mitral valve prolapse and rheumatic mitral valve prolapse / B. Guven, A. Eroglu, K. Babaoglu, T. Demir, A. Guzeltsas, F. Oztunc, L. Saltik [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2008. – C. 352-358.
166. Relation between QT dispersion and ventricular arrhythmias in uncomplicated isolated mitral valve prolapse / M. Ulgen, I. Biyik, A. Karadede, A. Temamogullari, S. Alan, N. Toprak [et al.] // *Jpn Circ J.* – 1999. – C. 929-933.
167. Increased dispersion of refractoriness in the absence of QT prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias / R. Tieleman, H. Crijns, A. Wiesfeld, J. Posma, H. Hamer, K. Lie [et al.] // *Br Heart J.* – 1995. – C. 37-40.

168. The clinical significance of QTc dispersion measurement for risk of syncope in patients with aortic stenosis / F. Kosar, I. Tandogan, I. Hisar, Y. Aytan, M. Ileri [et al.] // *J Interv Cardiol.* – 2001. – C. 429-432.
169. Reduction of the QT interval dispersion after aortic valve replacement reflects changes in electrical function rather than structural remodeling / E. Orłowska-Baranowska, R. Baranowski, B. Kusmierczyk, J. Sepiska [et al.] // *J Heart Valve Dis.* – 2005. – C. 181-185.
170. QTc dispersion measurement for risk of syncope in patients with aortic stenosis / F. Kosar, I. Hisar, T. Durmaz, M. Ileri, I. Tandogan [et al.] // *Angiology.* – 2001. – C. 259-265.
171. Darbar D. QT dispersion is reduced after valve replacement in patients with aortic stenosis / D. Darbar, C. Cherry, D. Kerins // *Heart.* – 1999. – № 82. – C. 15-18.
172. Analysis of QT interval in patients with idiopathic mitral valve prolapse / S. Bekheit, A. Ali, S. Deglin, A. Jain [et al.] // *Chest.* – 1982. – C. 620-625.
173. ECG predictors of ventricular arrhythmias and biventricular size and wall mass in tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation / W. Helbing, A. Roest, R. Niezen, H. Vliegen, M. Hazekamp, J. Ottenkamp, d. Roos, v. der [et al.] // *Heart.* – 2002. – C. 515-519.
174. Electrophysiological changes following balloon valvuloplasty and angioplasty for aortic stenosis and coarctation of aorta: clinical evidence for mechano-electrical feedback in humans / B. Sarubbi, R. Calvanese, B. Cappelli, G. Santoro, R. Giovanna, R. Calabro [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2004. – C. 7-11.
175. Influence of valve prosthesis type on the recovery of ventricular dysfunction and subendocardial ischaemia following valve replacement for aortic stenosis / J. Collinson, M. Flather, A. Coats, J. Pepper, M. Henein [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2004. – C. 535-541.
176. Abnormalities of ventricular repolarization in mitral valve prolapse / S. Digeos-Hasnien, X. Copie, O. Paziaud, E. Abergel, L. Guize, B. Diebold, X. Jeunemaitre, A. Berrebi, O. Piot, T. Lavergne, L. Heuzey [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2005. – C. 297-304.
177. Davey P. Prolongation of the QT interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates / P. Davey, C. Barlow, G. Hart // *Clinical science.* – 2000. – № 5. – C. 603-610.
178. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta-blockers are associated with a reduction in QT dispersion / C. Bonnar, A. Davie, L. Caruana, L. Fenn, S. Ogston, J. McMurray, A. and [et al.] // *Heart.* – 1999. – C. 297-302.
179. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities / P. Davey, J. Bateman, I. P, C. Forfar, C. Barlow, G. Hart [et al.] // *British Heart Journal.* – 1994. – C. 268-273.
180. QT interval disturbances in hospitalized elderly patients / E. Lubart, R. Segal, A. Yearovoi, A. Fridenson, Y. Baumohl, A. Leibovitz [et al.] // *Isr Med Assoc J.* – 2009. – C. 147-150.
181. Prevalence of QTc prolongation in adult Nigerians with chronic heart failure / P. Kolo, O. Opadijo, A. Omotoso, M. Balogun, M. Araoye, I. Katibi [et al.] // *West Afr J Med.* – 2008. – C. 69-73.
182. Y. James Kang Cardiac Hypertrophy: A Risk Factor for QT-Prolongation and Cardiac Sudden Death / . Y // *Toxicologic Pathology.* – 2006. – № 34. – C. 58-66.
183. QTc interval prolongation predicts postoperative mortality in heart failure patients undergoing surgical revascularization / B. Vrtovec, A. Ryazdanbakhsh, T. Pintar, C. Collard, I. Gregoric, B. Radovancevic [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2006. – C. 3-8.
184. Swynghedauw B. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy / B. Swynghedauw, C. Baillard, P. Milliez // *J Mol Med.* – 2003. – № 81. – C. 336-345.
185. Swynghedauw B. The acquired long QT during cardiac hypertrophy. Origin, incidence and significance / B. Swynghedauw // *Bull Acad Natl Med.* – 2005. – № 189. – C. 31-40.
186. Zareba K. Predictive value of admission electrocardiography in patients with heart failure / K. Zareba, H. Shenkman, J. Bisognano // *Congest Heart Fail.* – 2008. – № 14. – C. 173-179.
187. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure / B. Vrtovec, R. Delgado, A. Zewail, C. Thomas, B. Richartz, B. Radovancevic [et al.] // *Circulation Apr.* – 2003. – C. 1764-1769.
188. Prognostic significance of QT interval prolongation in adult Nigerians with chronic heart failure / P. Kolo, O. Opadijo, A. Omotoso, I. Katibi, M. Balogun, M. Araoye [et al.] // *Niger J Clin Pract Dec.* – 2008. – C. 336-341.
189. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure / I. Cygankiewicz, W. Zareba, R. Vazquez, J. Almendral, A. Bayes-Genis, M. Fiol, M. Valdes, C. Macaya, J. Gonzalez-Juanatey, J. Cinca, d. Bayes [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2008. – C. 1066-1072.
190. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure / T. Breidhardt, M. Christ, M. Matti, D. Schrafl, K. Laule, M. Noveanu, T. Boldanova, T. Klima, W. Hochholzer, A. Perruchoud, C. Mueller [et al.] // *Heart.* – 2008. – C. 508-509.
191. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure / A. Pathak, D. Curnier, J. Fourcade, J. Roncalli, P. Stein, P. Hermant, M. Bousquet, P. Massabuau, J. Senard, J. Monstastruc, M. Galinier [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – C. 269-275.
192. QT intervals and QT dispersion determined from a 12-lead 24-hour Holter recording in patients with coronary artery disease and patients with heart failure / S. Hansen, V. Rasmussen, C. Torp-Pedersen, G. Jensen [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2008. – C. 22-30.
193. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy / L. Fei, J. Goldman, K. Prasad, P. Keeling, K. Reardon, A. Camm, W. McKenna [et al.] // *Eur Heart J.* – 1996. – C. 258-263.
194. Lack of diurnal variation of P-wave and QT dispersions in patients with heart failure / Y. Gunes, M. Tuncer, U. Guntekin, S. Akdag, H. Gumrukcuoglu [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2008. – C.

- 974-978.
195. Kautzner J. QT interval dispersion and its clinical utility / J. Kautzner, M. Malik // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – № 20. – С. 2625-2640.
  196. Basil M. ECG Abnormalities Associated With Hypocalcemia / M. Basil, . RuDusky // *Chest journal.* – 2001. – № 8. – С. 239-242.
  197. Christopher B. Hypocalcemia / B. Christopher // *Emergency Medicine.* – 2009. – № 5. – С. 531-535.
  198. The QT Interval and Serum Ionized Calcium / W. Rumancik, J. Denlinger, L. Michael, B. Robert [et al.] // *JAMA.* – 1978. – С. 366-368.
  199. Cubeddu L. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs / L. Cubeddu // *Am J Ther.* – 2003. – № 10. – С. 452-457.
  200. Roden D. Drug-induced prolongation of the QT interval / D. Roden // *N Engl J Med.* – 2004. – № 3511. – С. 1013-1022.
  201. Bisinoy E. FACC Potassium and long QT syndrome / E. Bisinoy, H. James, T. Craig // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – № 42. – С. 1783-1784.
  202. Prolongation of the QT interval in primary aldosteronism / K. Matsumura, K. Fujii, Y. Kansui, H. Arima, M. Iida [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2008. – С. 66-69.
  203. Vorchheimer D. What is QT interval prolongation? / D. Vorchheimer // *Journal of Family Practice.* – 2005. – № 6. – С. 84-89.
  204. Аритмии сердца : в 3 т. / [ред. Мандела В. Дж.]. – Москва : “Медицина”, 1996.
  205. Haigney M. Tissue magnesium levels and the arrhythmic substrate in humans / M. Haigney, R. Berger, S. Schulman // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 1997. – № 8. – С. 980-986.
  206. The QT interval / M. Bednar, E. Harrigan, R. Anziano, A. Camm, J. Ruskin [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2001. – С. 1-45.
  207. Surawicz B. Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: dispersion of repolarization or early afterdepolarization? / B. Surawicz // *J Am Coll Cardiol.* – 1989. – № 14. – С. 172-184.
  208. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans / W. Schmeling, D. Wartier, D. McDonald, K. Madsen, J. Atlee, J. Kampine [et al.] // *Anesth Analg.* – 1991. – С. 137-144.
  209. The effects of volatile anesthetics on the QTc interval / N. Guler, I. Kati, C. Demirel, M. Bilge, B. Eryonucu, C. Topal [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2001. – С. 188-191.
  210. Anaesthesia and the QT interval in humans: effects of halothane and isoflurane in premedicated children / D. Michaloudis, O. Fraidakis, T. Lefaki, F. Kanakoudis, H. Askitopoulou [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 1998. – С. 623-628.
  211. Doig J. Drug-induced cardiac arrhythmias: incidence, prevention, and management / J. Doig // *Drug Saf.* – 1997. – № 17. – С. 265-275.
  212. Thomas S. Drugs, QT interval abnormalities and ventricular arrhythmias / S. Thomas // *Adverse Drug React Toxicol Rev.* – 1994. – № 13. – С. 77-7102.
  213. Viskin S. Long QT syndromes and torsades de pointes / S. Viskin // *Lancet.* – 1999. – № 354. – С. 1625-1633.
  214. Cardiac T. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction / T. Cardiac // *N Engl J Med.* – 1989. – № 321. – С. 406-412.
  215. Maghurabi R. Tambocor (flecainide) use experience / R. Maghurabi // *Drugs.* – 1987. – № 17. – С. 22-24.
  216. The proarrhythmic effects of flecainide / A. Nathan, K. Hellestrand, R. Bexton, R. Spurrell, A. Camm [et al.] // *Drugs.* – 1985. – С. 45-53.
  217. Compared effects of sotalol, flecainide and propafenone on ventricular repolarization in patients free of underlying structural heart disease / B. Sarubbi, V. Ducceschi, N. Briglia, M. Mayer, L. Santangelo, A. Iacono [et al.] // *Int J Cardiol.* – 1998. – С. 157-164.
  218. Day C. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals / C. Day, J. McComb, R. Campbell // *Br Heart J.* – 1990. – № 63. – С. 342-344.
  219. Effect of flecainide on atrial and ventricular refractoriness and conduction in patients with normal left ventricle / D. Katritsis, E. Rowland, S. O’Nunain, C. Shakespeare, J. Poloniecki, A. Camm [et al.] // *Eur Heart J.* – 1995. – С. 1930-1935.
  220. Effects of carvedilol therapy on QT-interval dispersion in congestive heart failure: is there a difference in the elderly? / R. Rocha, G. Silva, E. Perin, A. Gerk, E. Gouvea, V. Santos, F. Filho, d. Albuquerque [et al.] // *Eur Heart J.* – 1997. – С. 460-463.
  221. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / F. Galetta, F. Franzoni, A. Magagna, F. Femia, F. Pentimone, G. Santoro, A. Carpi [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2005. – С. 15-19.
  222. Effects of metoprolol on QT interval and QT dispersion in Type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria / E. Ebbehøj, H. Arildsen, K. Hansen, C. Mogensen, H. Molgaard, P. Poulsen [et al.] // *Diabetologia.* – 2004. – С. 1009-1015.
  223. Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes / S. Lee, N. Harris, R. Robinson, C. Davies, R. Ireland, I. Macdonald, S. Heller [et al.] // *Diabetologia.* – 2005. – С. 1269-1272.
  224. Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients with syndrome X / F. Leonardo, G. Fraggaso, G. Rosano, P. Pagnotta, S. Chierchia [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1997. – С. 789-790.
  225. Beta-blocker decreases the increase in QT dispersion and transmural dispersion of repolarization induced by bepridil / Y. Yoshiga, A. Shimizu, T. Yamagata, T. Hayano, T. Ueyama, M. Ohmura, K. Itagaki, M. Kimura, M. Matsuzaki [et al.] // *Circ J.* – 2002. – С. 1024-1028.
  226. Farhangi V. QTc prolongation due to propranolol overdose / V. Farhangi, R. Sansone // *Int J Psychiatry Med.* – 2003. – № 33. – С. 201-202.

227. Hohnloser S. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management / S. Hohnloser // *Am J Cardiol.* – 1997. – № 80. – С. 82-89.
228. Soyka L. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmia / L. Soyka, C. Wirtz, R. Spengenburg // *Am J Cardiol.* – 1990. – № 65. – С. 74-81.
229. Hohnloser S. Incidence, type, and dose-dependence of proarrhythmic events during sotalol therapy in patients treated for sustained VT/VF / S. Hohnloser, W. Arendts, B. Quart // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1992. – № 15. – С. 173-173.
230. Sex differences in risk of torsades de pointes with d,l sotalol / M. Lehmann, S. Hardy, D. Archibald, B. Quart, D. MacNeil [et al.] // *Circulation.* – 1996. – С. 2534-2541.
231. Hohnloser S. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsades de pointes tachycardia / S. Hohnloser, T. Klingenheben, B. Singh // *Ann Intern Med.* – 1994. – № 121. – С. 529-535.
232. Jafari-Fesharaki M. Adverse effects of amiodarone / M. Jafari-Fesharaki, M. Scheinman // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1998. – № 21. – С. 108-120.
233. Howard P. Ibutilide: an antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation or flutter / P. Howard // *Ann Pharmacother.* – 1999. – № 33. – С. 38-47.
234. Pedersen H. DIAMOND Study Group. Risk factors and predictors of Torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide / H. Pedersen, H. Elming, M. Seibaek // *Am J Cardiol.* – 2007. – № 100. – С. 876-880.
235. Crouch . Drug-Related QT Interval Prolongation: Drugs Associated with QT Prolongation / . Crouch, . Limon, . Cassano // *Pharmacotherapy.* – 2003. – № 23. – С. 17-20.
236. HERG and KvLQT1/IsK, the cardiac K[+] channels involved in long QT syndromes, are targets for calcium channel blockers / C. Chouabe, M. Driel, G. Romey, J. Barhanin, M. Lazdunski [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 1998. – С. 695-703.
237. Electrocardiographic effects of probucol: a controlled prospective clinical trial / C. Dujovne, F. Atkins, B. Wong, S. DeCoursey, P. Krehbiel, S. Chernoff [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1984. – С. 735-739.
238. Prolongation of the QT interval induced by probucol: demonstration of a method for determining QT interval change induced by a drug / K. Browne, E. Prystowsky, J. Heger, B. Cerimele, N. Fineberg, D. Zipes [et al.] // *Am Heart J.* – 1984. – С. 680-684.
239. Crome P. Antidepressant overdose / P. Crome // *Drugs.* – 1982. – № 23. – С. 431-461.
240. Thorstrand C. Clinical features in poisonings by tricyclic antidepressants with special reference to the ECG / C. Thorstrand // *Acta Medica Scandinavica.* – 1976. – № 199. – С. 337-344.
241. Herrmann H. QT prolongation and torsades de pointes ventricular tachycardia produced by the tetracyclic antidepressant agent maprotiline / H. Herrmann, L. Kaplan, B. Bierer // *Am J Cardiol.* – 1983. – № 81. – С. 904-906.
242. Leonard H. Electrocardiographic changes during desipramine and clomipramine treatment in children and adolescents / H. Leonard, M. Meyer, S. Swedo // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 1995. – № 34. – С. 1460-1468.
243. Biederman J. A naturalistic study of 24-hour electrocardiographic findings in children and adolescents treated with desipramine / J. Biederman, R. Baldessarini, A. Goldblatt // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 1993. – № 32. – С. 805-813.
244. Riddle M. Another sudden death in a child with desipramine / M. Riddle, B. Geller, N. Ryan // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 1993. – № 32. – С. 792-797.
245. Baker B. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder / B. Baker, P. Dorian, P. Sandon // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – № 17. – С. 15-21.
246. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline / A. Teschemacher, E. Seward, J. Hancox, H. Witchel [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 1999. – С. 479-485.
247. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects: is there any? / P. Pacher, Z. Ungvari, P. Nanasi, S. Furst, V. Keeskemeti [et al.] // *Curr Med Chem.* – 1999. – С. 469-480.
248. ECG changes after paroxetine: 3 case reports / A. Erfurth, M. Loew, P. Dobmeier, G. Wendler [et al.] // *Nervenarzt.* – 1998. – С. 629-631.
249. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination / J. Hoehns, M. Fouts, M. Kelly, T. KB [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2001. – С. 862-866.
250. Beelen A. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone / A. Beelen, K. Yeo, L. Lewis // *Hum Exp Toxicol.* – 2001. – № 20. – С. 215-219.
251. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use / B. Monahan, C. Ferguson, E. Killleavy, B. Lloyd, J. Troy, L. Cantilena [et al.] // *JAMA.* – 1990. – С. 2788-2790.
252. Zimmermann M. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole / M. Zimmermann, H. Duruz, O. Guinand // *Eur Heart J.* – 1992. – № 13. – С. 1002-1003.
253. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin / P. Honig, R. Woosley, K. Zamani, D. Conner, L. Cantilena [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 1992. – С. 231-238.
254. Clark A. Astemizole-induced ventricular arrhythmias: an unexpected case of convulsions / A. Clark, H. Love // *Int J Cardiol.* – 1991. – № 33. – С. 165-167.
255. Cardiotoxic effects of astemizole overdose in children / J. Wiley, M. Gelber, F. Henretig, C. Wiley, S. Sandhu, J. Loiselle [et al.] // *J Pediatr.* – 1992. – С. 799-802.
256. Berul C. Regulation of potassium channels by non-sedating antihistamines / C. Berul, M. Morad // *Circulation.* – 1995. – № 91. – С. 2220-2225.

257. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose / W. Zareba, A. Moss, S. Rosero, R. Hajj-Ali, J. Konecki, M. Andrews [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1997. – C. 1168-1173.
258. Electro-physiological mechanisms in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome / M. Rubart, M. Pressler, H. Pride, D. Zipes [et al.] // *Circulation.* – 1993. – C. 1832-1844.
259. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature / S. Tschida, D. Guay, R. Straka, L. Hoey, R. Johannig, K. Vance-Bryan [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 1996. – C. 663-674.
260. A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia- torsades de pointes: a case report / K. Katapadi, G. Kostandy, M. Katapadi, K. Hussain, D. Schifter [et al.] // *Angiology.* – 1997. – C. 821-826.
261. Erythromycin-induced long QT syndrome: concordance with quinidine and underlying cellular electrophysiologic mechanism / S. Nattel, S. Ranger, M. Talajic, R. Lemery, D. Roy [et al.] // *Am J Med.* – 1990. – C. 235-238.
262. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de points / B. Darpo // *Eur Heart J.* – 2001. – № 3. – C. 70-80.
263. McComb J. Recurrent ventricular tachycardia associated with QT prolongation after mitral valve replacement and its association with intravenous administration of erythromycin / J. McComb, N. Campbell, J. Cleland // *Am J Cardiol.* – 1984. – № 54. – C. 922-923.
264. Rezkalla M. Erythromycin induced torsades de pointes: case report and review of the literature / M. Rezkalla, C. Pochop // *S D J Med.* – 1994. – № 47. – C. 161-164.
265. QT prolongation and recurrent 'torsades de pointes' during erythromycin administration / D. Guelon, B. Bedock, C. Chartier, J. Haberer [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1986. – C. 666-666.
266. Gitler B. Torsades de pointes induced by erythromycin / B. Gitler, L. Berger, S. Buffa // *Chest.* – 1994. – № 105. – C. 368-372.
267. Erythromycin-induced polymorphous ventricular tachycardia with normal QT interval / S. Chenreddy, M. Siddique, M. Karim, V. Kudesia [et al.] // *Am Heart J.* – 1996. – C. 691-694.
268. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex / M. Drici, B. Knollman, W. Wang, R. Woosley [et al.] // *JAMA.* – 1998. – C. 1774-1778.
269. QT prolongation and torsades de pointes associated with clarithromycin / K. Lee, M. Jim, S. Tang, Y. Tai [et al.] // *Am J Med.* – 1998. – C. 395-396.
270. QT prolonging drugs: mechanisms and clinical relevance of the arrhythmogenic hazards / M. Zehender, . Hohnloser, . S, H. Just [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1991. – C. 515-530.
271. Shaffer D. Macrolide antibiotics and torsades de pointes postmarketing analysis / D. Shaffer, S. Singer // *Telithromycin Advisory Committee.* – 2001. – № 1. – C. 15-17.
272. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K<sup>+</sup> channel HERG / J. Kang, L. Wang, X. Chen, D. Triggle, D. Rampe [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2001. – C. 122-126.
273. Balfour J. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections / J. Balfour, H. Lamb // *Drugs.* – 2000. – № 59. – C. 115-139.
274. Sacks L. A review of the safety of moxifloxacin hydrochloride / L. Sacks // *Drugs.* – 2000. – № 24. – C. 59-63.
275. Dumaine R. Blockade of HERG and Kv1.5 by ketoconazole / R. Dumaine, M. Roy, A. Brown // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1998. – № 286. – C. 727-735.
276. Paserchia L. Effects of ketoconazole on QTc [abstr] / L. Paserchia, J. Hewett, R. Woosley // *Clin Pharmacol Ther.* – 1994. – № 55. – C. 146-146.
277. Fluconazole-induced torsades-de pointes / V. Tholakanahalli, A. Potti, J. Hanley, A. Merliss [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2001. – C. 432-434.
278. Wassman S. Long QT syndrome and torsades de pointes in a patient receiving fluconazole / S. Wassman, G. Nickenig, M. Bohm // *Ann Intern Med.* – 1999. – № 131. – C. 797-797.
279. Tie H. Inhibition of HERG potassium channels by the antimalarial agent halofantrine / H. Tie, B. Walker, C. Singleton // *Br J Pharmacol.* – 2000. – № 140. – C. 1967-1975.
280. Monlun E. Cardiac complications of halofantrine: a prospective study of 20 patients / E. Monlun, L. Metayer, S. Szwandt // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* – 1995. – № 89. – C. 430-433.
281. White N. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria / N. White, S. Looareesuwan, D. Warrell // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1983. – № 5. – C. 173-175.
282. Martin E. Quinine may trigger torsades de pointes during astemizole therapy / E. Martin, K. Rogalski, J. Black // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – № 20. – C. 2024-2025.
283. Effect of mefloquine on electrocardiographic changes in uncomplicated falciparum malaria patients / P. Laothavorn, J. Karbwang, N. Bangchang, D. Bunnag, T. Harinasuta [et al.] // *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* – 1992. – C. 51-54.
284. Nosten F. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine / F. Nosten, F. Kuile, C. Luxemburger // *Lancet.* – 1993. – № 341. – C. 1054-1056.

## Медичне право

УДК: 616-035.7:347.56

### ПРАВОВА ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЗА МЕДИЧНУ ПОМИЛКУ

*В.О. Савченко*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Відповідальність медичних працівників має безліч нюансів. У законодавстві України не розкриті багато питань, пов'язаних з даною темою. У певній мірі, дана проблематика розглянута кримінальним правом, але адміністративна й особливо цивільна сфера правовідносин містять безліч правових прогалин. Особливість регулювання питання відповідальності медичних працівників полягає в тому, що вони є спеціальними суб'єктами правовідносин, а значить мають особливі права й обов'язки, їхній статус окремо розглядається законодавцем. Саме в контексті розуміння медичних працівників, як спеціальних суб'єктів правовідносини варто розглядати питання про їхню правову відповідальність.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** відповідальність медичних працівників, медична помилка, «право на здоров'я»

### ПРАВОВАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ВРАЧЕБНУЮ ОШИБКУ

*В.А. Савченко*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Ответственность медицинских работников имеет множество нюансов. В законодательстве Украины не раскрыты многие вопросы, связанные с данной темой. В определенной мере, данная проблематика изучена уголовным правом, но административная и особенно гражданская сфера правоотношений содержит множество правовых пробелов. Особенность регулирования вопроса ответственности медицинских работников заключается в том, что они являются специальными субъектами правоотношений, а значит обладают особыми правами и обязанностями, их статус отдельно рассматривается законодателем. Именно в контексте понимания медицинских работников, как специальных субъектов правоотношения следует рассматривать вопросы об их правовой ответственности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ответственность медицинских работников, врачебная ошибка, «право на здоровье»

### LEGAL RESPONSIBILITY FOR MEDICAL ERROR

*V.A. Savchenko*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Responsibility of medical workers has set of nuances. In the legislation of Ukraine many questions connected with the given theme are not opened. In the certain measure, the given problematics is studied by criminal law, but administrative and especially civil sphere of law contains set of legal blanks. Feature of regulation of a question of responsibility of medical workers consists that they are special subjects правоотношений so possess the special rights and duties, their status is separately considered by the legislator. In a context of understanding of medical workers as special subjects law it is necessary to consider questions on their legal responsibility.

**KEY WORDS:** responsibility of medical workers, medical error, «right on a health»

Кожна людина має право на такий життєвий рівень, включаючи їжу, одяг, житло, медичний нагляд і необхідне соціальне обслуговування, що необхідний для підтримки здоров'я й добробуту його самого і його родини. Основний закон країни, досліджуючи норми міжнародного права, включає в обов'язок держави охорону здоров'я людей [1]

Людина, його життя й здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю [2]. Ці слова закріплені на початку головного

нормативно правового акту – Конституції України. Але всі ці найважливіші права людини й громадянина можуть бути порушені внаслідок лише однієї помилки.

Дана тема, є актуальною не тільки зараз і не тільки в Україні. Напевно, з появи перших лікарів, люди намагаються вирішити питання, яку відповідальність, і чи повинен взагалі, нести лікар, що допустив помилку.

**Визначення відповідальності медичних працівників**

Відповідальність – одна з основних юри-

дичних категорій, широко використовується в правозастосовній діяльності. Однак сам термін «відповідальність» багатозначний й розуміється в різних аспектах. Можна розрізняти соціальну, моральну, політичну, юридичну відповідальність. Соціальна відповідальність – узагальнююче поняття, що включає всі види відповідальності в суспільстві. Із цього погляду моральна і юридична відповідальність – різновиди (форми) соціальної відповідальності. Відповідальність у сфері медичної діяльності – це варіант юридичної відповідальності, який виникає внаслідок порушення у галузі майнових або особистих немайнових благ громадян у сфері охорони здоров'я і який полягає переважно в необхідності відшкодування шкоди [3].

Юридична відповідальність, безумовно, завжди пов'язана з державним примусом, однак далеко не будь який захід державно-примусового впливу на правопорушника одночасно є й мірою відповідальності. Так, примусове виконання наявного у особи обов'язку, наприклад повернення взятої їм у борг суми за рішенням суду, навряд чи можна вважати мірою його відповідальності перед позикодавцем, тому що порушник у цьому випадку лише примусово зобов'язується до виконання свого обов'язку й не несе ніяких несприятливих наслідків свого неналежного поведіння.

Таким чином, юридична відповідальність являє собою одну з форм державно-примусового впливу на порушників норм права, що полягає в застосуванні до них передбачених законом санкцій – мір відповідальності, що тягнуть для них додаткові несприятливі наслідки.

Принципи й права громадян при наданні медико-соціальної допомоги в Україні, збігаються із закріпленими у Російській Федерації. Законодавець, закріпив права громадян при наданні медико-соціальної допомоги:

- поважне й гуманне відношення з боку медичного персоналу до пацієнтів;
- вибір лікаря з урахуванням його згоди;
- вибір лікувально-профілактичної установи відповідно до договорів медичного страхування;
- відповідні санітарно-гігієнічні вимоги до умов обстеження й лікування;
- проведення на його прохання консилиуму й консультації інших фахівців;
- полегшення болю, пов'язаної із захворюванням або медичним втручанням;
- збереження в таємниці інформації про факт обігу за медичною допомогою про стан здоров'я, діагнози й інших відомостях, отриманих при його обстеження й лікуванні;

- інформована добровільна згода на медичне втручання;
- відмова від медичного втручання;
- одержання інформації про свої права й обов'язки та про стан свого здоров'я, а також вибір осіб, яким в інтересах пацієнта може бути передана ця інформація.

У випадках несприятливого прогнозу розвитку хвороби інформація повинна повідомлятися в делікатній, доступній формі громадянину, членам родини або особі, що був названий хворим для передачі інформації [4].

Розглядаючи дану проблему, у першу чергу, зтикаєшся з тим, що законодавство України не закріплює «право на здоров'я», воно лише закріплює ряд прав пов'язаних зі здоров'ям (право на інформацію про стан здоров'я, право на таємницю про стан здоров'я, право на медичну допомогу, право на охорону здоров'я, ведення актів цивільного стану [5] та інше).

Позиція українського законодавця є не тільки невиправданою, але й такою, що безпідставно звужує обсяг і зміст існуючих можливостей особи щодо власного здоров'я, більшою мірою переводячи їх у характер прав, які носять охоронний характер. Така правова регламентація є фактичним підсумовуванням відповідних положень Конституції України [2].

Вищевказане, наштотує на думку, що чинне законодавство України повинне закріплювати не ряд прав у сфері охорони здоров'я фізичної особи, а в першу чергу, право на здоров'я, з огляду на його активний і пасивний зміст [6]. А всі зазначені вище права у сфері охорони здоров'я, повинні закріплюватися лише виходячи з правової регламентації саме права на здоров'я.

#### **Особливості лікарської помилки**

Особливістю лікарської помилки є неможливість для лікаря будь-якої спеціальності її передбачити, а надалі запобігти наслідкам. У практиці юристів і медичних працівників до лікарських помилок відносять незлочинну оману лікаря в його професійній діяльності, якщо при цьому виключається недбалість, несумлінність, недбалість, самовпевненість, байдужість [7]. Проблема полягає в тому, що саме поняття лікарської помилки не закріплене в жодному з документів, що регламентують охорону здоров'я. Але не дивлячись на це, визначення міститься в інших (не офіційних) джерелах. Так, лікарська помилка визначається як помилка лікаря при виконанні своїх професійних обов'язків, що є наслідком сумлінної омани й не утримуючого складу злочину або ознак провин [8]. Інше розпо-

всюджене визначення таке, лікарська помилка – невірне визначення хвороби Лікарем (діагностична помилка) або невірний лікарський захід (операція, призначення ліків й ін.), обумовлені сумлінною оманю лікаря [9].

Причини помилок можуть бути об'єктивними й суб'єктивними. Перші найчастіше пов'язані зі зміною поглядів на лікування певного захворювання та взагалі, недостатнім рівнем знань.

Так, наприклад, комплекс лікувальних заходів, що вважався раціональним недавно, з позицій новітніх досягнень науки може бути кваліфікований як помилковий [7]. Сюди ж відносяться помилки, допущені лікарями в процесі їхнього спілкування з пацієнтами внаслідок недотримання основних деонтологічних принципів.

Розглядаючи проблему лікарських помилок, треба виділити деякі основні положення:

- 1) у світі не існує загальноприйнятого визначення лікарської помилки;
- 2) кримінальні кодекси жодної держави не містять даного визначення;
- 3) юридично найбільш відповідальним моментом є диференціація помилки від елементарного неуцтва, недбалості, злочину;
- 4) у медицині є фактор випадковості, який буває важко прогнозувати і який може обумовити непередбачені наслідки;
- 5) проблему лікарських помилок не можна зводити тільки до питань діагностики й лікування;
- 6) у світі не існує держави, лікарі якої не допускають помилок [10].

Теоретично, за кожен випадок незадовільного лікування, можна залучати лікаря до відповідальності.

З однієї сторони можна розглядати помилку, з погляду цивільного законодавства, навіть починаючи з неналежного виконання договору про надання послуг (у приватних клініках), а з іншої, у Кримінальному кодексі близько 30 статей по яких можна залучити лікаря до відповідальності. От деякі з них: ненадання допомоги хворому медичним працівником; неналежне виконання професійних обов'язків медичним працівником; порушення прав пацієнта; службова недбалість [11]. І в той же час в Україні дотепер не існує узагальнення судової практики стосовно проблеми лікарських помилок. Не розглянута ця проблема навіть в оглядових листах Верховного суду. У Росії, де такі обіги є, Верховним судом визначено, що лікарські помилки можуть включати застосування до

них цивільно-правової відповідальності [12]. У США лікарські помилки розслідують військові медики. При виявленні помилки з вини лікаря його позбавляють ліцензії на право роботи [13].

Слід зазначити, що в останні роки, починає з'являється практика надання пацієнтам які надійшли, можливості підписання договору, у якому описані можливі негативні наслідки або погіршення непередбачені при лікуванні. Підписавши такий договір, пацієнт втрачає правового захисту, він погоджується на лікування, незважаючи на можливі наслідки. Дані договори знімають з лікаря юридичну відповідальність. Але цей договір стосується лише ризиків по проведенню небезпечних процедур та лікуванню пацієнтів, що перебувають у тяжкому стані.

«Глобальний лікарський експеримент» – так охарактеризована ситуація у вітчизняній медицині. Сердюк В. зазначає, що за 4 роки роботи Всеукраїнської ради по захисту прав і безпеки пацієнтів надійшло близько 4 тис. обігів пацієнтів, які так чи інакше зіштовхнулися із проявом медичної недбалості, непрофесіоналізму або цілеспрямованої шкоди. Причому кількість обігів тільки росте [14]. Але зазначені дані не є невичерпними та можуть носити певні погрішності.

В свою чергу, слід зазначити, що у США доля лікарських помилок складає 3-4% з загальної медичної практики, у Великобританії – 5%, у Франції – 3%. У Великобританії від лікарських помилок, щорічно вмирають до 70 тис. людей, у США за різними оцінками – 50-100 тисяч [13].

Як правильно відзначив Зальмуни Ю.С., «...питання про відповідальність лікарів за свої помилки має багатовікову історію – воно так само старе, як і сама медицина» [15].

В свою чергу, Рудий В. зазначає, що всі лікарі в державних лікарнях і поліклініках – наймані робітники й, по ідеї, відповідальність за їхні помилки й за той збиток, що вони нанесли здоров'ю пацієнта, повинне нести медична установа. Однак стягнути плату з установи, у якому працює лікар, дуже важко. Переважна більшість лікарень мають статус бюджетної установи, утримуються за рахунок засобів державного або місцевого бюджетів, яких не завжди вистачає навіть на те, щоб виплачувати зарплату медикам [15].

Важливими є підстави визнання відсутності провини «здійснювача шкоди», що спричиняє відсутність складу злочину. Лікар у таких випадках звільняється від адміністративної й кримінальної відповідальності [13]. Але це питання усе ще залишається спірним. Так, лікувальна установа визнається винною, якщо встановлено вину її працівників у за-

подіяння шкоди здоров'ю пацієнта. Вина може бути виражена у формі умислу або необережності. Про умисел мова йде у випадках, коли медичний працівник усвідомлював протиправність дій, які здійснював, і бажав настання пов'язаного з цими діями результату. Необережна форма вини полягає у тому, що медичний працівник:

- а) передбачив настання шкідливих наслідків, але самовпевнено сподівався на їх відвернення;
- б) не передбачив настання шкідливих наслідків, хоча за необхідної уважності та завбачливості повинен був і міг передбачити їх [3].

Згідно з цивільним законодавством, діє принцип презумпції вини заподіювача шкоди при наданні медичної допомоги, тому відсутність вини доводиться особою, яка вчинила правопорушення. Особа (фізична чи юридична) звільняється від відповідальності по відшкодуванню шкоди, якщо доведе, що остання заподіяна не з її вини [3].

Рудий В. вважає, що лікарі найчастіше навмисне піддають здоров'я пацієнта небезпеці. «Мова йде про призначення необґрунтованих діагностичних і лікувальних втручань, аналізів, рентгенівських обстежень, прописуванні непотрібних дорогих медикаментів. Не секрет, що багато хто з наших лікарів фактично працюють дистриб'юторами фармацевтичних компаній, що, взагалі ж, у цивілізованих країнах заборонено законом». На думку фахівця, вирішити проблему може введення в Україні страхування професійної відповідальності лікаря: «Для використання цього інструмента потрібний спеціальний закон. І це питання вже не раз піднімалося, однак політики, видимо, ще не готові до розуміння проблеми. Не дуже привітають таку ініціативу самі медики – адже тоді кожному з них прийде оплачувати страхування своєї професійної відповідальності із власної кишені. Саме тому їх цілком улаштовує існуюче положення речей, коли стягнути збиток з конкретного винуватця практично неможливо, навіть звернувши позов на офіційну зарплату лікаря або його майно» [14]. Але цю думку не можна сприймати як цілком та остаточно вірну. Питання про професійне й загально медичне страхування є окремою масштабною сферою, розгляд якої вимагає власних досліджень і не є метою даної наукової статті.

Коноваленко О. зазначає, що приватні клініки звичайно видають компенсації добровільно, тому що побоюються за свій імідж, домогтися ж потрібного рішення суду або порушити кримінальну справу складно. Про-

куратура часто відмовляє у відкритті подібних справ або ж необґрунтовано їх закриває [14]. Але дане питання є спірним. По-перше, випадки виплат компенсації приватними клініками реально існують, але найчастіше вони на пряму залежать від суми компенсації. По-друге, питання відповідальності медичних працівників зв'язані не тільки із приватними клініками, але й з державними. У третій, якщо прокуратура необґрунтовано відмовляє в порушенні або закриває подібні справи, то в такому випадку можна подавати скарги й позови щодо діяльності прокуратури. Звичайно, даний процес є трудомістким і займає багато часу, але за свої права потрібно боротися, і це стосується як постраждалих пацієнтів, так і медичних працівників.

Сидорович Ю. С. зазначає, що вже давно виникло актуальне запитання про законодавче закріплення не тільки самого поняття «медична помилка», але й розмежування її від нещасного випадку, недбалості й заподіяння смерті по необережності, заподіяння тяжкого або середньої ваги шкоди здоров'ю по необережності, а також цивільно-правової відповідальності медичних працівників за медичну помилку з обліком як юридичних, так і медичних особливостей [16]. Зазначена теза, стосується Росії, але я вважаю, що ці підстави та аргументи актуальні і для України. Мабуть, навіть у більшій мірі.

#### **Висновок**

Підбиваючи підсумок вищесказаному, можна вважати, що лікарська помилка з погляду права – це безвинне заподіяння шкоди здоров'ю пацієнта у зв'язку із проведенням лікувальних, діагностичних і профілактичних заходів.

Тому медичну помилку можна вважати найбільш суперечливим явищем медичної практики, що вимагає свого тлумачення як у теоретичному, так й у практичному значенні, а також юридичного закріплення.

Єдино правильним шляхом рішення проблем, пов'язаних з регулюванням питання відповідальності медичних працівників за вчинення лікарської помилки, є прийняття спеціального закону та кодифікація існуючих нормативно-правових актів, що регулюють медичні правовідносини. У зазначеному законі, серед іншого, необхідно чітко визначити поняття лікарської помилки, ознаки для її кваліфікації, види правової відповідальності, закріпити права та обов'язки медичних працівників. Тільки таким чином може вирішитися проблема розуміння й кваліфікації відповідальності лікарів, а також компенсації заподіяної ними шкоди.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Всеобщая декларация прав человека [Электронный ресурс] – Электронная база данных «Инфо-диск: Юридическая база». – 2009.
2. Конституція України : за станом на 2005 р. – Х.: «Право». – 2005. – 90 с.
3. Стеценко С. Г. Медичне право України: підруч. / С. Г. Стеценко, В.Ю. Стеценко, І.Я. Сенюта. – К.: Всеукраїнська асоціація видавництва «права Єдність», 2008. – 507 с.
4. Леонтьев О. В. Правовые аспекты деятельности врача лечебного профиля [Электронный ресурс] / О. В. Леонтьев, С. А. Бойцов, Д. В. Леонтьев. – Режим доступа: <http://www.doktor.ru>
5. Граждански кодекс Украины : по состоянию на 1 июня 2005 г. – Х.: ООО «Одиссей». – 2005. – 400 с.
6. Стефанчук Р.О. Здоров'я фізичної особи, як об'єкт особистих немайнових прав [Електронний ресурс] / Р.О. Стефанчук / – Режим доступу: [http://www.yurincom.com/ua/analytical\\_information/?id=619&print=1](http://www.yurincom.com/ua/analytical_information/?id=619&print=1)
7. Эльштейн Н.В. Медицинская этика и современность. / Н.В. Эльштейн / Клиническая медицина. – Т.78, № 11. – 2000.
8. Акопов В.И. Право в медицине / В.И. Акопов, Е.Н. Маслов – М.: Книга-сервис. – 2002.
9. Юридический словарь / [ред. П.И. Кудрявцева]. – М., 1956.
10. Эльштейн Н.В. Современный взгляд на врачебные ошибки. / Н.В. Эльштейн / Терапевт. – № 8. – 2005.
11. Уголовный кодекс Украины : по состоянию на 15 февраля 2007 г. – Х.: ООО «Одиссей». – 2005. – 271 с.
12. Антонов С. В. Медична помилка: юридичний аспект / С. В. Антонов / Управління закладом охорони здоров'я. – № 8. – 2007.
13. Черников Е. Э. Врачебная ошибка: невежество или халатность [Электронный ресурс] / Е.Э. Черников, М.М. Зарецкий, Н.М. Черникова. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/archive/70/1402.html>
14. Кашликов А. Цена ошибки [Электронный ресурс] / А. Кашликов. – Режим доступа: [http://profil-ua.com/index.phtml?action=view&art\\_id=59](http://profil-ua.com/index.phtml?action=view&art_id=59)
15. Зальмуни Ю.С. Врачебные ошибки и ответственность врачей (по материалам Ленинградской судебно-медицинской экспертизы): автореф. дис. на получение науч. степени канд. мед. наук / Ю.С. Зальмуни. – Л., 1959.
16. Сидорович Ю. С. Гражданско-правовая ответственность за медицинскую ошибку : автореф. дис. на здобуття наук. Ступеня канд. юрид. наук : спец. 05.02.08 / Ю. С. Сидорович. – Москва, 2005.

© Савченко В.О., 2009

УДК: 616-035.7:347.56 (091)

## ЛІКАРСЬКА ПОМИЛКА: ІСТОРИКО-ПРАВОВИЙ АСПЕКТ

*В.О. Савченко*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Із давніх часів людей оточували хвороби. У спробі зцілення вони зверталися до людей. З появою перших лікарів, виникло запитання про їхню відповідальність. Люди готові були віддати все своє майно заради зцілення. Але що робити з лікарем, якщо він зробив помилку, яка потягла за собою погіршення здоров'я або смерть. Певні культури й народи, діяли по-різному. Інститут відповідальності медичних працівників розвивався, еволюціонував, вбираючи в себе принципи минулого й створюючи нові.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інститут відповідальності, лікарська помилка, історія розвитку, причини помилок

## ВРАЧЕБНАЯ ОШИБКА: ИСТОРИКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

*В.А. Савченко*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

С древних времен людей окружали болезни. В попытке исцеления они обращались к людям. С появлением первых врачей возник вопрос, об их ответственности. Люди готовы были отдать все свое имущество ради исцеления. Но что делать с врачом, если он совершил ошибку, повлекшую ухудшение здоровья или смерть. Определенные культуры и народы, действовали по-разному. Институт ответственности медицинских работников развивался, эволюционировал, вбирая в себя принципы прошлого и создавая новые.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** институт ответственности, врачебная ошибка, история развития, причины ошибок

## MEDICAL ERROR: HISTORICALLY -LEGAL ASPECT

V.A. Savchenko

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

From ancient times of people surrounded illnesses. In attempt of healing they addressed to people. With the advent of the first doctors there was a question, on their responsibility. People were ready to give all property for the sake of healing. But what to do with the doctor if he has made the mistake which has entailed deterioration of health or death. Certain cultures and the people, operated differently. The institute of responsibility of medical workers developed, evolved, incorporating principles of the past and creating the new.

**KEY WORDS:** responsibility institute, a medical error, history of development, the reason of errors.

Протягом всієї історії існування людства, його супроводжували хвороби й смерть. Життя й здоров'я людини споконвіків є найбільшою цінністю. Різні народи, різні історичні етапи розвитку людства, по-різному називали лікарів. Саме поняття лікування перетерплювало змін. Історія знає безліч різновидів професії лікаря: починаючи від шаманів і закінчуючи сучасними медичними працівниками, що використовують у своїй діяльності зовсім інші методи й принципи.

### Еволюція відповідальності

Розуміння терміна «лікар», має багато підходів. Законодавство різних країн містить різні нюанси в визначенні даної категорії осіб. Але, не дивлячись на розходження, з аналізу спеціалізованих джерел, можна зробити висновок, що узагальнюючим варіантом розуміння терміна «лікар», є наступне: лікар – фізична особа, що одержала закінчену вищу медичну освіту й маюча диплом, ліцензією й інші визначені законом документи, що дозволяють медичну практику в певній галузі.

Підходи до юридичної відповідальності лікарів змінювалися так само, як і розуміння самої їхньої діяльності. У різних народів, культур зустрічалися зовсім суперечливі підходи, деякі з яких можуть здатися неймовірними в наш час.

У кам'яному віці, а подекуди в рабовласницькому й навіть феодальному суспільстві, лікування прирівнювалося до магії, чарівництва, впливу надприродних сил. Тому життя лікаря-цілителя, цілком і повністю залежала від здоров'я пацієнта. У випадкувилікування – одержуєш подяку, різні додаткові блага (більше їжі, прикрас, краще місце в таборі й т.п.). Але у випадку невдачі, очікували покарання, від певних матеріальних позбавлень і до смерті [1].

Напевно, саме з тих часів зародилася традиція, ставиться до лікарів не по його стараннях, а по їхніх результатах. Саме така практика зустрічається в Україні найбільше часто.

У більш розвинених рабовласницьких державах – Вавилон, Древній Єгипет, Древній Рим – існували зводи законів, де відби-

валися, у тому числі взаємини пацієнта й лікаря. Прикладом може послужити той факт, що з 282 законів Хамурапі (Вавилон, 1792-1750 рр. до н.е.) 8 прямо стосувалися медицини. Хоча легше від цього вавилонським медикам не ставало. Так, наприклад, було зазначено: «Якщо лікар робить кому-небудь важку операцію мідним ножом і заподіє йому смерть, знімає кому-небудь більмо й позбавляє його ока, то повинне відітнути йому руки» [1].

Зазначене правило, з одного боку, стимулює до належного виконання своїх професійних обов'язків. Його можна ототожнити з неписаним принципом, коли капітан тоне зі своїм кораблем. Але з іншого боку, дуже багато потенційних і здатних лікарів, просто боялися займатися медичною практикою.

У цьому випадку доречно цитата О. Є. Боброва: «Якщо суспільство покладе всю повноту відповідальності на лікаря, то хто ж буде лікувати хворих? Який хірург наважиться оперувати без стовідсоткової гарантії успіху, якщо за спиною в нього буде стояти суддя? Закони потрібно дотримувати, але все-таки...» [2].

У Древньому Єгипті й Древньому Римі діяльність лікарів була менш небезпечна для життя. Якщо єгипетський лікар лікував відповідно до правил «Священної книги», а доктор-римлянин дотримував Римського права, то вони звільнялися від відповідальності незалежно від результату лікування. Однак за відступ від канонів, а також за аборти, кастрацію й продаж отрут з метою отруєння лікаря ніс повно юридичну відповідальність (від позбавлення волю і до смертної кари) [1].

З розвитком суспільства, лікарів перестали страчувати й калічити, відповідальність лікаря за прорахунки й злочини в професійній діяльності стала розглядатися з погляду приватних, комерційних відносин.

На Русі лікарів страчували за шкоду, що заподіяна хворому, аж до часів Петра I. А єдиний лікарський закон з'явився тільки в 1857 році.

Цікавим представляється розкриття питання про лікарську відповідальність в

«Укладення про покарання карне й виправне» 1885 року, складеного під впливом релігії. У «Укладенні» буквально сказано: «Кожного лікаря є перший обов'язок бути людинолюбним й у всякому разі готовий до надання допомоги людям, хворобам одержимим» [3].

У зазначеному документі передбачалася заборона займатися лікуванням тим, хто роблять явні помилки «доки вони не витримають нового випробування й не отримають свідчення в належному знанні своєї справи».

Ставлення до розуміння правової відповідальності змінювалось, еволюціонувало та за деякий час, зовсім змінилось.

Особливе ставлення до цього питання було на початку ХХ століття, на території Радянського Союзу.

В 1928 році відомий учений, І.В. Марковин у доповідній статті відзначав помітне зростання кримінальних справ проти лікарів у порівнянні з дореволюційним часом. Цей період характеризується увагою до цього питання медичних наукових суспільств, журналів, газет, з'їздів лікарів, нарад лікарів й юристів. По Ростовському окрузі за 1924-1927 р.р. до кримінальної відповідальності за професійні правопорушення було притягнуто 20 лікарів [4].

І.В. Марковин поділяє всі випадки залучення лікарів до судової відповідальності на дві групи: до першого він відносить наявність у них злого наміру, спрямованого на заподіяння шкоди суспільству або окремішній особі [4].

У цю же групу він відносить застосування знань із низинними цілями, тобто, з помсти, користі, здійснення отруєння, згвалтування з використанням гіпнозу, допомога в покаліченні, оскоплення, видача помилкових свідчень про стан здоров'я при наявності заразних хвороб або при надходженні в навчальний заклад, проведення абортів в антисанітарних умовах. У цих випадках лікар повинен відповідати на загальних підставах [4].

До другої групи дій лікарів, що спричинили несприятливі наслідки, відносяться всі випадки залучення лікарів до відповідальності без зазначених елементів, коли заподіяння шкоди здоров'ю або смерті з боку лікаря було без злого наміру й було наслідком лікарської помилки [4].

Окремий інтерес представляє поблажливе відношення до деяких конкретних лікарських помилок. Наприклад, до таких як залишення сторонніх предметів у ранах при операції (інструменти, перев'язні матеріали), порушення в підготовці до операції або наркозу, недостатня чистота рук і передача хвороби від одного до іншого [4].

Згодом, судові помилки починають переходити в ранг обтяжуючих обставин, при обвинуваченні медичних працівників. Процеси, що відбувалися, почали викликати дискусії, які відображені в багатьох опублікованих статтях: «До судової відповідальності!», «До підсумків дискусії про службову відповідальність лікарів», «Про професійну відповідальність лікаря», «Лікар, хворий і закон», «Ближче до робочо-селянських мас» й інші [5].

Серед лікарів й юристів, думка про відповідальність медичних працівників, поділилася на два табори. Одні науковці, виховані ще до виникнення СРСР, висловлювалися про не залучення лікарів до кримінальної відповідальності. У цей же час, люди виховані в ідеології соціалізму, висловлювали протилежну думку [5].

### **Середина та кінець ХХ століття**

У ХХ столітті існувало безліч різних поглядів, щодо розуміння терміна «лікарська помилка», деякі доповнювали одна – одну, деякі суперечили. Нижче варто розглянути деякі з них.

Лікарська помилка – помилка лікаря в професійній діяльності, внаслідок сумлінної омани при відсутності недбалості, недбалості або неуцтва [6].

Лікарська помилка – помилка лікаря при виконанні своїх професійних обов'язків, що є наслідком сумлінної омани й не утримуючого складу злочину або ознак провин [7].

Лікарська помилка – помилкове визначення хвороби лікарем (діагностична помилка) або неправильний лікарський захід (операція, призначення ліків й ін.), обумовлені сумлінною оманою лікаря [8].

Лікарська помилка – помилкова дія (або бездіяльність) лікаря, що має у своїй основі недосконалість сучасної науки, незнання або нездатність використати наявні знання на практиці [9].

Лікарська помилка – помилкові, недбалі, несумлінні, необережні й неосвічені дії та прийоми в наданні медичної допомоги хворим, у результаті яких з'явилося тілесне ушкодження або сталася смерть хворого, або затягування чи погіршення хвороби, або втрата сприятливого часу для вірного лікування [10].

У свою чергу, Т.Д. Епштейн, вказує, що вихідним пунктом лікарської відповідальності варто вважати шкоду, заподіяна хворому при: ненаданні допомоги хворому, несумлінному відношенні лікаря при наданні медичної допомоги й лікарські помилки [5].

У медичному середовищі вважається, що лікарська помилка поза залежністю від ваги наслідків не карна юридично, вона є не пра-

вовою проблемою, а медичної (організаційно-методичної) [11].

Говорити про помилки важко, особливо медичні. Це пов'язане з тим, що наслідки в роботі лікаря особливо серйозні: це й приведення до недієздатності, інвалідності, і навіть смерті.

Розглядаючи проблему лікарських помилок, варто виділити деякі основні положення, які почали складатися в цей період:

- у світі не існує єдиного загальноприйнятого визначення лікарської помилки;
- у Кримінальних кодексах багатьох держав відсутній даний термін;
- юридично, найбільш відповідальним моментом є диференціація помилки від елементарного неуцтва (відсутність знань, безграмотність), недбалості, злочину;
- у медицині, хоча й рідко, має місце фактор випадковості, що буває важко прогнозувати і який може обумовити непередбачені наслідки;
- проблему лікарських помилок не можна зводити тільки до питань діагностики й лікування;
- у світі немає держави, де б лікарі не допускали помилок. [12].

У цьому випадку буде доречна фраза В.В. Вересаєва: «Лікування пов'язане з ризиком, навіть у видатних лікарів зустрічаються професійні помилки. Особливої уваги суспільства заслуговує зростання ймовірності професійних помилок у починаючих молодих лікарів. Прогрес медичної науки неминуче пов'язаний з підвищеним ризиком; успіхи медицини у певному змісті ґрунтуються на лікарських помилках. Помилки лікарів – одна з найважливіших причин падіння довіри населення до медицини» [13].

#### **Україна, наші дні**

Стисло розглянувши історико-правовий аспект відповідальності медичних працівників, слід зазначити ту ситуацію, що зложилася на сьогоднішній день в Україні, відносно даної проблематики.

На сьогоднішній день, в Україні взаємодію лікаря й пацієнта регулюються декількома законодавчими актами, найбільш значимими з яких є Конституція (як основний закон держави) і «Основи законодавства України про охорону здоров'я громадян». Але окрім зазначених, існує близько 80 нормативно-правових актів які регулюють взаємодію між медичним працівником та пацієнтом. Умовно, ці акти (що складаються із законів, наказів, постанов та іншого) можна поділити на такі: закони України, укази Президента та підзаконні нормативно-правові акти. До підзаконних правових актів відно-

сять ті що регулюють: медичні огляди, профілактичні щеплення, захист населення від ВІЛ-інфекцій/СНІД, наркологічні огляди, нетрадиційна медицина та цілителство, атестація медичних працівників, охорона здоров'я медичних працівників, платні медичні послуги, забезпечення населення ліками та засобами медичного призначення, трансплантація органів людині, біомедичні дослідження з участю людини, медичне забезпечення репродуктивної функції людини, корекція (зміна) статі. Окреме положення займають міжнародні нормативно-правові акти. Існування такої великої кількості актів які регулюють зазначене вище питання, є додатковим підтвердженням актуальності створення Медичного кодексу.

В свою чергу Цивільний кодекс, закріплює такі поняття як право на інформацію про стан здоров'я, право на таємницю про стан здоров'я, право на медичну допомогу, право на охорону здоров'я, ведення актів цивільного стану [14] та інше.

У свою чергу, у Кримінальному кодексі закріплено близько 30 статей по яких можна залучити лікаря до відповідальності. Серед основних з них можна відзначити: ненадання допомоги хворому медичним працівником; неналежне виконання професійних обов'язків медичним працівником; порушення прав пацієнта; службова недбалість [15].

Важливим є той факт, що в українському законодавстві немає термінів «лікарська помилка» або «лікарська недбалість». Є – «неналежне виконання професійних обов'язків», за яке Кримінальний Кодекс передбачає значно менш суворе покарання, ніж за деякі інші провини, які тягнуть збиток для життя або здоров'я [16].

Незважаючи на існування відображення обговорюваної проблематики в законах, в Україні дотепер не існує узагальнення судової практики по проблемі лікарських помилок. Не піднята ця проблема навіть в оглядових листах Верховного суду.

Питання визначення підстав та меж юридичної відповідальності медичних працівників стають актуальнішими з кожним роком. Підтвердженням цього, є той факт, що за даними опитувань, близько 70% громадян України вважають, що закон їм не допоможе захистити свої права на якісну медичну допомогу. До 98% випадків, пов'язаних з медичною шкодою, вирішуються у досудовому порядку. Що залишилися 2%, як показали опитування, теж не зверталися б до правосуддя, якби лікар просто перед ними вибачився [17].

Кількість звернень у Харківську правозахисну групу, пов'язаних з порушенням прав

пацієнтів, становить приблизно 7% з загальної маси. Більшість із них пов'язане з незгодою хворих з тактикою лікування, не вчасно поставленими діагнозами, неналежним ставленням до хворих та їхніх родичів [17].

#### **Причини помилок**

Досвід роботи лікарів за участю в численних клінічних і патологоанатомічних конференціях свідчить, що бездіяльність є найбільш частою причиною претензій до лікарів, ніж ті або інші не зовсім вірні дії. [18].

Вчені продовжують сперечатися дотепер, кому належить вираження, що стало згодом крилатим: «Errare humanum est» – «Людині властиво помилятися». [12].

Причини помилок можуть бути об'єктивними й суб'єктивними. Перші найчастіше пов'язані зі зміною поглядів на лікування певного захворювання. Комплекс лікувальних заходів, що ще зовсім недавно вважався найбільш раціональним, з позицій новітніх досягнень науки може бути кваліфікований як помилковий. Сюди ж відносяться помилки, допущені лікарями в процесі їхнього спілкування з пацієнтами внаслідок недотримання основних деонтологічних принципів, неуцтва [12].

Суб'єктивні причини: переоцінка лабораторних й інструментальних даних, нелогічне їхнє осмислення, упереджене відношення до хворого, особливості психіки лікаря. На частку суб'єктивних причин лікарських помилок доводиться 60 % від загальної їхньої кількості [18]. Кожний лікар не вільний від професійних помилок, також як і представник будь-якої спеціальності. Однак через особливість професії вони здобувають суспільне значення.

З метою запобігання лікарської помилки, медперсонал все частіше використовує методи «оборонної медицини» [19].

Саме явище «оборонна медицина» тісно пов'язане з розвитком інституту відповідальності медичних працівників. Оборонна медицина (Defensive medicine) – сформована в охороні здоров'я практика збільшення числа діагностичних процедур, повторних консультацій і т.п., тобто штучне збільшення обсягу надаваних послуг. Цей метод спрямований, насамперед, не на здоров'я пацієнта а на

запобігання можливих переслідувань медичних працівників з боку пацієнтів й їхніх представників [19].

Оборонна медицина особливо поширена в США. У ході опитування, 79 % американських лікарів повідомили, що вони замовляють більше досліджень, ніж це необхідно для встановлення діагнозу й підбора методів лікування, і 91% опитаних помітили інших лікарів у подібних діях [20].

Особливо актуальна ця проблема в невідкладній медичній допомозі, акушерстві, і інших ризикованих областях.

З метою багаторазового підтвердження, лікарі призначають безліч додаткових непотрібних послуг, а з метою запобігання неймовірних наслідків – занадто масоване лікування, що може спричинити побічні дії й інші ускладнення, але, однак, повністю відповідає стандартам лікування [20].

#### **Висновки**

Незаперечним є факт актуальності розглянутої теми. Відповідальність медичних працівників (її тлумачення, закріпленість і визначення розміру відповідальності) була актуальна з часів появи перших лікарів. Дотепер залишається спірним питання про наявність провини або наміру, при вчиненні лікарем помилки. Із давніх часів, люди сперечалися, чи можна судити людину, яка намагалась врятувати комусь життя, але за певних обставин не змогла це зробити.

Із зазначеного у статті, можна зробити такий висновок: якщо існуюча сьогодні ситуація не буде змінена, довіра до медичних працівників і законодавчої системи яка регулює охорону здоров'я, буде неухильно падати. Це приведе до ще більшого зміцнення медичного й правового нігілізму.

Але з іншого боку, лікарські помилки існували завжди, у певній мірі, завдяки їм розвивається медицина й удосконалюється законодавство. Сьогодні склалася така ситуація, коли потрібно використовувати досвід наданий лікарською практикою, вдосконалювати законодавство, актуалізувати його.

Всі зазначені проблеми можна вирішити одним шляхом – проаналізувати, заповнити законодавчі пробіли й забезпечити виконання нормативно-правових актів.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. За що можна посадить врача [Електронний ресурс] / Консультації. – Режим доступу до статті: <http://www.ukrdental.com/law/advice/13.shtml>
2. Бобров О. Е. Врачебная ошибка или профессиональное невежество? Мифы, иллюзии, реальность / О.Е. Бобров // *Лекарь*. – 2008. – № 1–2. – С. 6–12
3. Уложение о наказаниях уголовных и исправительных 1885 года / Издано Н.С. Таганцевым // Издание шестнадцатое, пересмотренное и дополненное. – СПб.: Типография М.Меркушева, 1912.
4. Марковин И. В. Уголовные дела против врачей / И. В. Марковин // *Судебно-медицинская экспертиза*. – № 8.
5. Акопов В.И. К истории судебной ответственности врачей [Електронний ресурс] / В.И. Акопов //

- Медицина. – №10(64). – 2001. – Режим доступа до статті: <http://www.relga.rsu.ru/n64/hypoc64.htm>
6. Большая медицинская энциклопедия. – М. – 1976. – Т. 4. – С. 442
  7. Акопов В.И. Право в медицине / В.И. Акопов, Е.Н. Маслов. – М.: Книга-сервис. – 2002. – 352 с
  8. Юридический словарь / Под ред. П.И.Кудрявцева. – М. – 1956. – С. 92.
  9. Человек и здравоохранение: правила игры. Пособие для пациентов и их родственников. – СПб. – 2001. – С. 92
  10. Лейбович Я.Л. / В кн.: Д.П. Косоротова. Учебник судебной медицины. – М., 1926
  11. Кашликов А. Цена ошибки [Электронный ресурс] / А. Кашликов. – Режим доступа до статті: [http://profil-ua.com/index.phtml?action=view&art\\_id=59](http://profil-ua.com/index.phtml?action=view&art_id=59)
  12. Эльштейн Н. В. Современный взгляд на врачебные ошибки / Н.В. Эльштейн // Терапевтический архив. – М.: Медицина. – 2005. – № 8. – С. 88–92.
  13. Вересаев В. В. Повести и рассказы. Записки врача / В.В. Вересаев. – Кишинев. – 1982. – С. 302–462.
  14. Граждански кодекс Украины. – Х.: ООО «Одиссей», 2005
  15. Уголовный кодекс Украины. – Х.: ООО «Одиссей», 2005
  16. Павлов Р. В украинском законодательстве нет терминов «врачебная ошибка» [Электронный ресурс] / Р. Павлов. – Режим доступа до статті: <http://h.ua/story/232961/>
  17. Сравнительные данные случаев оказания ненадлежащей медицинской помощи. [Электронный ресурс]. – Режим доступа до статті: <http://www.medlaw.omsk.ru/www/medlaw.nsf/41640eff4f199d3ac625728e00270d78/d03d4a9f06969b8bc625746000255473?OpenDocument>
  18. Зарецкий М.М. Врачебная ошибка избежна или нет? / М.М. Зарецкий // Therapia. – 2009. – Т. 33, № 1. – С. 63–66.
  19. Gerard P. Doctors on the defensive. [Электронный ресурс] / Gerard P. – Режим доступа до статті: <http://www.guardian.co.uk/society/2005/apr/01/health.comment>
  20. Paul A. Manner. Practicing defensive medicine–Not good for patients or physicians. [Электронный ресурс] / Paul A. Manner. – Режим доступа до статті: <http://www.aaos.org/news/bulletin/janfeb07/clinical2.asp>

© Савченко В.О., 2009

*Наукове видання*

# Вісник

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 879/2009  
**серія: МЕДИЦИНА**  
Випуск 18

Збірник наукових праць

українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підг. до друку 29.12.2009 р. Формат 60x84/8  
Папір офсетний. Друк ризографічний.  
Ум. друк. арк. 9,6. Обл.-вид. арк. 11,2.  
Тираж 100 прим. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

---

Надруковано ФОП «Петрова І.В.»  
61144, м. Харків-144, вул. Гв. Широнінців 79В, к. 137  
Тел.: 362-01-52

Свідоцтво про державну реєстрацію ВОО № 948011 від 03.01.2003 р.