

registry // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P.980-988.

22. Gheorghiadu M., et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials // JAMA. – 2007. – Vol. 297. №12. – P.1332-1343.

23. Gottlieb S., et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // J Card Fail. – 2002. – Vol. 8. №3. – P.136-141.

24. Harrison A., et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea // Ann Emerg Med. – 2002. – Vol. 39. №2. – P.131-138.

25. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: Lessons from the ADHERE database and treatment options // Heart Failure Reviews. – 2004. – Vol. 9. №3. – P.195-201.

26. Hillege H.L., et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // Circulation. – 2006. – Vol. 113. №5. – P.671-678.

27. Jug B., et al. Prognostic impact of haemostatic derangements in chronic heart failure // Thromb Haemost. – 2009. – Vol. 102. №2. – P.314-20.

28. Klein L., et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) // Circ Heart Fail. – 2008. – Vol. 1. №1. – P.25-33.

29. Klein L., et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIMECHF) study // Circulation. – 2005. – Vol. 111. №19. – P.2454-2460.

30. Krumholz H.M., et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 85. №9. – P.1110-1113.

31. Maggioni A.P., et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice // J Card Fail. – 2005. – Vol. 11. №2. – P.91-98.

32. Marcucci R., et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol. 4. №5. – P.1017-1022.

33. Mohammad S., Masoumi A., Schrier R.W. Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4. №12. – P.2013-2026.

34. Peacock W.F. IV, et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358. – P.2117-2126.

35. Rossi J.S., et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) // Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol. 10. №12. – P.1215-1223.

36. Silverberg D.S., et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 37. №7. – P.1775-1780.

37. Singh A.K., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – P.2085-2098.

38. Varma A., et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting // Minerva Cardioangiologica. – 2010. – Vol. 58. №1. – P.1-10.

39. Wang N.C., et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P.2656-2666.

40. Zairis M.N., et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure // Int J Cardiol. – 2010. – Vol. 141. №3. – P.284-290.

Информация об авторе: Борисова Марина Валерьевна – аспирант, 390026, г. Рязань, ул. Стройкова, 96, тел./факс (4912) 975093, e-mail: dr.mv.borisova@gmail.com

© СМОЛИН А.И. – 2013
УДК: 616.74-009.17-039.31-036.1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ

Александр Иванович Смолин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. В статье приведены литературные данные последних лет о механизмах возникновения, особенностях течения и новых методах диагностики миастении. В обзоре отражено влияние патологии вилочковой железы на клинические проявления заболевания. Освещены шкалы для оценки степени выраженности мышечной слабости при миастении.

Ключевые слова: миастения, шкалы количественной оценки, мышцы, антихолинэстеразные препараты.

THE MODERN ASPECTS OF CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTICS OF MYASTHENIA

A.I. Smolin

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The literary data about pathogenetic mechanisms, clinical features and diagnostics of myasthenia have been presented. The review presents the influence of thymus pathology on clinical features of a disease. The scales for an estimation of expressiveness degree of muscular weakness in myasthenia have been described.

Key words: myasthenia, quantity assessments scales, muscles, anticholinesterase drugs.

Определение понятия

Миастения – тяжелое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [11,12,25]. Частота миастении в настоящее время составляет 20 случаев на 100 000 населения. По сравнению с данными 70-х годов прошлого

столетия (3-7 человек на 100 000 населения), отмечается тенденция к увеличению заболеваемости миастенией [1,17,18,24]. Полагают, что число больных, у которых это заболевание не выявлено, в 2-3 раза больше [22]. Соотношение мужчин и женщин равно 1:3. Дебют заболевания у женщин происходит в 20-30 лет, у мужчин – в 30-40 лет, при этом развитие миастении может произойти в любое время от первых дней жизни (миа-

стения новорожденных) до пожилого возраста [21]. Заболевание имеет прогрессирующий характер, быстро приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации, снижению общего качества жизни больных, как и при других заболеваниях нервной системы, в связи с чем возрастает актуальность реабилитации в неврологии [4,8,19]. Дыхательная недостаточность приводит к летальному исходу у 10-14% больных генерализованной миастенией [23].

История изучения вопроса

Впервые миастения описана Thomas Willis (1672), затем работы W. Wilks (1877), W. Erb (1879), S. Goldflam (1893), F. Jolly (1895), J. Campbell и P. Bromwell (1900) позволили выделить миастению в отдельную нозологическую форму. В 1894 году Ж. Жолли (J. Jolly) установил электрофизиологические характеристики миастении: миастеническую реакцию – быстрое истощение сокращения мышцы при повторных раздражениях фарадическим током и восстановлением амплитуды сокращения мышцы после отдыха. Он же предложил название для данной патологии *myasthenia gravis pseudoparalytica*. В 1896 году А.Я. Кожевников описал случаи миастенического бульбарного паралича. R. Laquer и K. Weigert (1901), B. Bell (1917) выявили при миастении нарушения морфологии вилочковой железы, включая тимому и гиперплазию. Mary Walker (1934) выявила, что антикурарезирующие – антихолинэстеразные препараты (АХЭП) улучшают состояние больных миастенией [14-16]. E. Sauerbruch (1911) провел первую тимэктомию из шейного доступа при миастении, а A. Blalock (1936) выполнил первую успешную операцию из транстернального доступа и к 1944 году опубликовал результаты 20 операций, твердо установив роль тимэктомии в лечении этих больных. В нашей стране первую тимэктомию у больной миастенией выполнили в 1940 г. А.М. Дыхно и Е.А. Злотникова [15].

Иммунопатогенез

Среди всех аутоиммунных заболеваний миастения занимает особое место в связи с тем, что механизмы ее развития тесно связаны с патологическими изменениями тимуса [2,5,7,17]. Органом-мишенью при миастении являются структуры синапса и непосредственно мышечная ткань [10]. Механизм нарушения нервно-мышечной проводимости при миастении связан с выработкой антител к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны мышц [3,5,6,7]. Большую роль в патогенезе миастении играет патология как клеточного, так и гуморального иммунитета [12]. На ранних этапах болезни происходит образование тримолекулярного комплекса, состоящего из антигенпредставляющей клетки холинорецептора и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Клинические проявления миастении на данном этапе заболевания, как правило, отсутствуют, хотя при целенаправленном опросе можно выявить жалобы на общую слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, лучшее самочувствие в утренние часы. Затем происходит активация Т-лимфоцитов, стимулирующих выработку антител к холинорецепторам в крови и в ткани тимуса при миастении [7]. Клинически эти иммунологические изменения в организме больных сопровождаются локальной мышечной слабостью (парез глазодвигательных или фарингеальных мышц), либо генерализованной слабостью [7,11]. В сыворотках крови 80-90% больных миастенией с тимомой обнаружены антитела к титину (IgG_1 и IgG_4 , обладающие способностью активировать белки системы комплемента). Титин – это гигантский мышечный белок, который управляет расположением саркомера и обеспечивает его эластичность [9].

Клинические проявления миастении

Типичными клиническими проявлениями миастении являются различной степени выраженности нарушения функции поперечнополосатой мускулатуры, приводящие к затруднению или невозможности выпол-

нения определённых движений. Для миастении типично хроническое течение с периодическими обострениями и ремиссиями и возможным развитием тяжёлых состояний, называемых кризами. Ведущий клинический симптом при всех формах миастении – слабость и патологическая мышечная утомляемость, усиливающаяся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха или приёма антихолинэстеразных препаратов. Для миастении с ранним началом характерно частое вовлечение экстраокулярной (80%), мимической (92%) и бульбарной (65%) мускулатуры, относительно редкое поражение жевательных (40%) и дыхательных (20%) мышц, а также мышц шеи (30% случаев). У большинства больных выявляют слабость мышц туловища и конечностей, причём снижение силы в трёхглавой мышце выражено в большей степени (60%), чем в дельтовидной (35% случаев). У больных миастенией, сочетающейся с тимомой, и больных с поздним началом болезни без тимомы существенно чаще поражаются бульбарная и жевательная мускулатура (80%), мышцы шеи (65%) и дельтовидная мышца (75% случаев). Для серонегативной миастении характерно относительно редкое вовлечение экстраокулярных (10%) и туловищных (35%) мышц, а также более частое поражение бульбарной (90%) и дыхательной (65% случаев) мускулатуры. Внезапные нарушения витальных функций, называемые кризами, наблюдаются у 10-15% больных. Кризы при миастении бывают миастенические, холинергические и смешанные. Миастенические кризы возникают при недостаточном лечении АХЭП. Для миастенического криза характерно быстрое развитие (в течение часов или минут), мидриаз, сухость кожи, повышение АД и тахикардия, задержка мочеиспускания, парез кишечника, отсутствие фасцикулярных подергиваний в мышцах, нарушение дыхания. Холинергический криз развивается при передозировке АХЭП. Он характеризуется медленным развитием (сутки и более), миозом, гипергидрозом, снижением АД и брадикардией, учащенным мочеиспусканием, усилением перистальтики кишечника и диареей, в мышцах наблюдаются фасцикулярные подергивания, больной страдает от нарушения дыхания. Нарушение дыхания проявляется лабильностью ритма, цианозом, включением в процесс дыхания вспомогательной мускулатуры, возбуждением, изменением сознания [6,9].

Диагностика миастении

При сборе анамнеза заболевания обращает на себя внимание наличие в прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90% случаев в процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, что проявляется диплопией и птозом. Значительно реже отмечают эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры. Также имеет значение семейный анамнез (наличие у родственников нервно-мышечных, аутоиммунных и онкологических заболеваний). Для мышечной слабости при миастении характерны избирательное поражение отдельных мышечных групп, несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов, лабильность клинических проявлений слабости, уменьшение слабости после приёма антихолинэстеразных препаратов [9].

Шкалы для оценки клинических проявлений миастении

Для оценки степени выраженности двигательных расстройств используется шкала силы мышц конечностей, предложенная A. Szobor (1976), при этом сила мышц может варьировать от 0 (выраженный парез) до 5 баллов (норма). Для объективной оценки тяжести клинических проявлений миастении используют количественную шкалу QMGs (quantitative myasthenia gravis score), предложенную R.J. Barohn и соавт. [18]. Она предусматривает оценку выраженности (0, 1, 2, 3) вовлечения в патологический процесс различных мышц (глазодвигательных, бульбарных, мимических, дыха-

тельных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи). Для выполнения исследования необходимы секундомер, динамометр, спирометр, а также стакан с водой. Исследование проводят после предварительной отмены антихолинэстеразных препаратов. Общий количественный показатель миастении может составлять от 0 (отсутствие каких-либо глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости – полная ремиссия) до 39 баллов (наибольшая выраженность глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости). Для оценки формы и тяжести миастении, а также обобщения данных, касающихся объема терапии и результатов лечения, используется классификация, предложенная группой ведущих исследователей американского комитета по изучению миастении (Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA) для проведения всех исследований по генерализованной миастении [20].

Фармакологический тест

Наиболее значимый критерий диагностики миастении – фармакологический тест с введением антихолинэстеразных препаратов. Используют неостигмина метилсульфат (при массе тела пациента 50-60 кг – 1,5 мл; 60-80 кг – 2 мл; 80-100 кг – 2,5 мл 0,05% раствора) или пиридостигмина бромид (при массе тела больного 50-60 кг – 10 мг; 60-80 кг – 20 мг; 80-100 кг – 30 мг). У детей доза указанных препаратов составляет 1,0 мл или 5 мг соответственно. При возникновении мускариновых эффектов антихолинэстеразных препаратов после оценки эффективности теста вводят атропин (0,2-0,5 мл 0,1% раствора). Оценку результатов теста проводят в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата. Полную компенсацию двигательных нарушений выявляют у 15% больных миастенией (полная компенсация предполагает восстановление силы мышцы до

нормальных значений, то есть 5 баллов независимо от степени её исходного снижения). У большинства больных миастенией (75%) отмечают неполную реакцию на введение препаратов, то есть увеличение силы мышцы на 2-3 балла, но не до нормы. При полной и неполной компенсации двигательных нарушений пробу считают позитивной, при частичной – сомнительной, при отсутствии реакции – негативной [9].

Лабораторные исследования

Важным критерием диагностики миастении является исследование сыворотки крови на уровень аутоантител. Изучение уровня аутоантител к титин-белку наиболее часто встречается у больных миастенией, сочетающейся с тимомой (повышение этого показателя отмечено в 78% случаев), а также у больных с поздним началом миастении без тимомы (84%). При миастении, сочетающейся с тимомой, важным показателем считают увеличение уровня антител к риадиноновым рецепторам саркоплазматического ретикулула (выявляют в 35% случаев), свидетельствующее о тяжёлом течении заболевания. Аутоантитела к мышечно-специфической тирозинкиназе обнаруживают у 40-50% больных с серонегативной миастенией [9].

Инструментальные исследования

На сегодняшний день общепризнанными критериями диагностики являются данные электромиографии (ЭМГ), посредством которых можно выявить нарушение нервно-мышечной передачи. Электромиографически для верификации диагноза используется метод не прямой ритмической супрамаксимальной стимуляции мышцы с регистрацией М-ответа поверхностными электродами (декремент-тест). Исследование ЭМГ показывает снижение (декремент) амплитуды М-ответа более чем на 10% [10-13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В.В., Волошина Н.П., Егоркина О.В. Современные взгляды на диагностику и лечение миастении // *Нейро News*. – 2009. – №1. – С.50-53.
2. Гаджиев С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении. – Л.: Медицина, 1971. – С.255.
3. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. Миастения: диагностика и лечение // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т. 8. Прил. 1. – С.49-52.
4. Гурьева П.В., Быков Ю.Н. Комплексная реабилитация больных с когнитивными и двигательными расстройствами при хронических нарушениях мозгового кровообращения // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2009. – №5. – С.17-20.
5. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – М.: Медицина, 1996. – С.182-199.
6. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения. – М.: Медицина, 1984. – С.233-246.
7. Ланцова В.Б., Сепп Е.К. Иммунобиохимические особенности IgG антител при миастении // *Журнал экспериментальной биологии и медицины*. – 2002. – Т. 133. №6. – С.678-680.
8. Николайчук С.В., Быков Ю.Н. Реабилитация больных ишемическим инсультом // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2004. – Т. 43. №2. – С.99-104.
9. Санадзе А.Г. Миастения // *Неврология. Национальное руководство* / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1035 с.
10. Санадзе А.Г. Электрофизиологические особенности нарушений нервно-мышечной передачи у больных с различными клиническими формами патологии синаптического аппарата мышцы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 48 с.
11. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Гехт Б.М. и др. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т. 8. Прил. 1. – С.19-20.
12. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т. 8. Прил.
1. – С.23-26.
13. Скворцов М.Б., Окладников В.И., Смолин А.И. Миастения. Современные подходы к хирургическому и традиционному лечению. – Иркутск: ИГМУ, 2012. – 94 с.
14. Скворцов М.Б., Смолин А.И. Миастения. Хирургическое лечение и его эффективность // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – № 4. Часть 1 – С.93-100.
15. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Итоги и клинические результаты использования тимэктомии при лечении миастении // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2009. – №5. – С.61-72.
16. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Тимэктомия – обоснование и ее роль в лечении миастении // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2009. – №3. – С.15-23.
17. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. – М.: Трида-Х, 1998. – 232 с.
18. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L., et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 841. – P.769-772.
19. Drachman D.B. Myasthenia gravis. Biology and Treatment. – New-York, 1987. – 912 p.
20. Jaretzki A.III, Barohn R.J., Ernstoff R.M., et al. Myasthenia gravis: re-recommendations for clinical research standards // *Ann Thorac Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P.327-334.
21. Kalb B., Matell G., Pirskanen R., Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: A population-based study in Stockholm, Sweden // *Neuroepidemiology*. – 2002. – Vol. 21. №5. – P.221-225.
22. Levinson A.I., Zweiman B., Lisak R.P. Pokeweed mitogen-induced immunoglobulin secretory responses of thymic B cells in myasthenia gravis: selective secretion of IgG versus IgM cannot be explained by helper functions of thymic T cells // *Clinical immunology and immunopathology*. – 1990. – Vol. 57. №2. – P.211-217.
23. Oosterhuis H.J. Long-term effects of treatment in 374 patients with myasthenia gravis. – *Monogr Allergy*, 1988. – P.75-85.
24. Phillips L.H. The epidemiology of myasthenia gravis // *Ann N Y Acad Scie.* – 2003. – Vol. 998. – P.407-412.
25. Vincent A., Beeson D., Lang B. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P.6717-6728.

Информация об авторе: Смолин Александр Иванович – аспирант, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, e-mail: smolines@mail.ru

© ОНУЧИНА Е.В. – 2013
УДК: 616.36-002:615.065(048.8)

СТАТИНЫ: БАЛАНС МЕЖДУ ПОЛЬЗОЙ И РИСКОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Елена Владимировна Онучина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова)

Резюме. Гепатотоксичность статинов – серьезная медико-социальная проблема, способная снизить частоту их назначения врачами, приверженности пациентов к лечению и, как следствие – эффективности кардиопревенции. В обзоре представлены современные данные о возможности применения статинов у больных с дислипидемиями, исходно имеющими заболевание печени. Рассмотрены ключевые препараты, используемые в лечении поражений печени ассоциированных с приемом статинов.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический вирусный гепатит С, адеметионин, УДХК, фосфоглив.

STATINS. BALANCE BETWEEN BENEFIT AND RISK FROM THE POINT OF VIEW OF GASTROENTEROLOGIST

E. V. Onuchina

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Hepatotoxicity of statins – a serious medical and social problem that can reduce the frequency of their use by doctors, patients' adherence to treatment and, as a consequence – the efficiency of cardiovascular prevention. This review presents the recent data on the possible use of statins in patients with dyslipidemia, initially associated with liver disease. The key drugs, used in the treatment of liver disease, associated with taking statins have been considered.

Key words: dyslipidemia, statins, non-alcoholic fatty liver disease, chronic viral hepatitis C, ademetionin, UDCA, Phosphogliv.

Статины, ингибиторы 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, высоко эффективны для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [16,27,28]. Однако возможные побочные эффекты, прежде всего – гепатотоксичность, вызывают озабоченность у врачей и пациентов, что может привести к снижению частоты назначения препаратов врачами, приверженности пациентов к лечению и, как следствие – эффективности кардиопревенции. С другой стороны, устойчивая глобальная тенденция к эпидемическому росту распространенности заболеваний печени, поднимает еще один вопрос: возможно ли применение статинов у пациентов с дислипидемиями (ДЛ), исходно их имеющими? Каков в этих случаях риск гепатотоксичности?

В соответствии с классификацией лекарственно-индуцированных повреждений печени, статины относят к медикаментам, оказывающим преимущественно гепатоцеллюлярное, реже холестатическое воздействие на гепатоциты, с патогенетических позиций развивающееся по типу реакций идиосинкразии – метаболических и иммуноаллергических [2,20]. Механизм гепатотоксического действия статинов до конца не изучен. Известно, что статины ингибируют 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, ограничивая конвертацию ГМГ-КоА в мевалонат, вызывая снижение содержания внутриклеточного холестерина и дисрегуляцию экспрессии рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), понижают концентрацию последних в сыворотке крови. Между тем, помимо холестерина, мевалонат также является субстратом для синтеза farnesylpyrophosphate, geranylgeranylpyrophosphate, coenzyme Q, dolichol, isopentenyladenosine и других изопреноидов. Их истощение приводит к нарушению, прежде всего, гликозилирования белков и митохондриального транспорта электронов, детерминируя повреждение биологических мембран и нарушение функции ферментных систем гепатоцитов [14].

Основными фенотипами гепатотоксичности статинов считают: асимптомное повышение уровня транс-

аминаз (ТА), острый гепатит, фульминантную печеночную недостаточность и индукцию аутоиммунного гепатита [15]. Насколько часто встречаются указанные формы побочных эффектов?

В одном из ранних мета-анализов (13 трайлов, 49 275 пациентов), посвященных гепатотоксичности статинов, была установлена низкая доля пациентов с гипертрансаминаземией как в группе лиц, получавших статины (1,14%), так и плацебо (1,05%, OR 1,26; CI: 0,99-1,62, p=0,07) [21]. Только применение флувастатина было связано со значительным увеличением вероятности патологии: флувастатин 1,13% по сравнению с плацебо 0,29% (OR 3,54; CI: 1,1-11,6).

В другом более крупном мета-анализе, включившем 18 исследований, 71 108 пациентов и 301 374 человеко-лет наблюдений, был сделан вывод о том, что лечение 1000 больных статинами предотвращало 37 сердечно-сосудистых событий, но сопровождалось 5 побочными эффектами [35]. Терапия статинами увеличивала риск любого побочного эффекта на 39% (OR = 1,4; CI: 1,09-1,80, p = 0,008) по сравнению с плацебо. Миалгии и повышение уровня ТА были ответственны за две трети побочных эффектов. Аторвастатин ассоциировался с большим риском побочных эффектов, флувастатин – с наименьшим. У симвастатина, правастатина и ловастатина шансы побочных эффектов были сопоставимыми.

Согласно данным европейского исследования случай-контроль общая частота статинассоциированных повреждений печени составила 10,9% от всех – 1254 побочных лекарственных эффектов, зарегистрированных с января 1990 по май 2005 в Италии [26].

В другом исследовании, проведенном Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee, в период 1988-2010 г.г. выявили 124 случая лекарственно-индуцированного поражения печени, обусловленного статинами, что составило 1,2 эпизода на 100 тыс. пользователей. При этом прием аторвастатина имел место в 41% случаев, симвастатина – в 38%, флувастатина – 15%. Средняя продолжительность лечения до появления признаков гепатотоксичности составила 90 дней (30-120), из них 120 (39-