



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 21

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

OUTPATIENTCLINIC



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров

e-mail: khitrov@remedium.ru

Редакторы: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,
ул. Бакунинская, 71, стр. 10
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25/26/27
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение материалов допускается с указанием ссылки на журнал.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 31 декабря 2019 г.
Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC

© Медицинский совет, 2019

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	08.02.2019
№2	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	28.02.2019
№4	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	15.03.2019
№5	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	20.03.2019
№6	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	09.04.2019
№8	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.05.2019
№10	Онкология <i>Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович</i>	20.06.2019
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	15.06.2019
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2019
№15	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	10.10.2019
№16	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович</i>	30.09.2019
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2019
№19	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	29.11.2019
№20	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	03.11.2019
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.12.2019

**Founder and publisher:**
Remedium Group LLC**Editor in Chief:**Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.**Editorial office:****Editor-in-Chief:** Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru**Editorial team:** Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Yulia Cherednichenko**Executive Secretary:** Mariya Panarina**Correctors:** Sergey Palilov, Svetlana Shvedova**Promotion and Distribution Department:**Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru**Cover Author:** Vladimir Tsesler©**Address of the founder and editorial office:**Bakuninskaya St, 71/10,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru**Website of the journal:** www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.
Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on December 31, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2019

Year of journal foundation: 2007**Publication frequency:** 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine. The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:**The list of thematic issues of the journal**

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	29.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019



Главный редактор журнала и номера:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Российский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова А.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляhto Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явлов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal and the Issue:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gaslina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Кардиология

- С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова**
Медикаментозная коррекция модифицированных факторов риска как одна из ведущих стратегий ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 22
- М.А. Габитова, П.М. Крупенин, А.А. Соколова, Д.А. Напалков, В.В. Фомин**
Лабораторные предикторы кровотечений у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий, принимающих прямые оральные антикоагулянты 40
- Н.Б. Перепеч**
Перспективы применения ривароксабана в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца 44
- С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, Н.Г. Бенделиани, И.М. Кузьмина, Г.Ю. Захарова, И.И. Сеницина**
Концепция сосудистого возраста: роль в оценке риска и выборе терапии 51
- И.А. Либов, И.М. Майоров, Л.П. Порунова, И.А. Либов, И.М. Майоров, Л.П. Порунова**
Современные аспекты хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий. Разработка единых критериев для отбора пациентов на проведение радиочастотной абляции 58
- А.И. Скрипка, П.О. Бочков, К.А. Акмалова, Р.В. Шевченко, П.М. Крупенин, В.В. Когай, А.И. Листратов, А.С. Крайняя, Д.А. Напалков, О.С. Гуринович, А.А. Соколова, В.В. Фомин, Д.А. Сычев**
Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты 65
- В.П. Михин**
Эффективность фиксированной комбинации (амлодипин/лозартан) в терапии у больного артериальной гипертензией с дислипидемией и ожирением 74

Неврология

- О.А. Шавловская, И.Д. Романов**
Назначение хондроитина сульфата при болях в спине 80
- О.В. Курушина, А.Е. Барулин, Ю.С. Воробьева**
Стратегии терапии пациента с хронической ишемией мозга 86
- Л.Т. Ахмеджанова, Т.А. Белякова, Ю.А. Подковко, Ю.М. Шор**
Кардиальная диабетическая автономная невропатия 94
- Т.И. Вазагаева, Р.В. Ахапкин, А.О. Корендюхина, А.З. Файзуллоев**
Влияние сертралина на когнитивные, психомоторные и личностно-поведенческие показатели при терапии депрессии (клинический случай) 103

Пульмонология, ЛОР

- Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.В. Блинова, И.В. Гребнева, Е.В. Шекланова**
Новые возможности терапии пациентов с эозинофильным типом тяжелой бронхиальной астмы 111
- И.И. Нажмудинов, В.В. Вавин, Х.Ш. Давудов, Т.И. Гаращенко, Б.Х. Давудова, К.М. Магомедова, М.Ю. Хоранова**
Варианты хирургического лечения рубцовых стенозов среднего (складчатого) отдела гортани 118

Ревматология

- И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова, Н.В. Долгов, А.А. Ларина**
Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза 126
- М.А. Кабалык**
Эффективность препаратов замедленного структурно-модифицирующего действия в зависимости от фенотипа остеоартрита 136
- О.Б. Ершова**
Применение алендроната в терапии остеопороза 142
- В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, С.С. Байманкулов**
Современная тактика лечения запоров 148

Гастроэнтерология

- В.А. Несчислаев, Т.В. Фёдорова, Ю.В. Сорокина, Е.И. Молохова, А.С. Савина**
Сравнительное исследование бактериотропного действия метабитотиков 154
- В.В. Цуканов, Е.В. Онучина, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких**
Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней 160
- В.Н. Дроздов, Ю.В. Мещеряков, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших**
НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий 166
- В.Д. Луньков, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин**
Оптимизация долгосрочного прогноза пациентов с алкогольной болезнью печени 176
- В.Д. Луньков, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин**
Роль кратких психологических консультаций в достижении и поддержании абстиненции у пациентов с алкогольной болезнью печени 182

Эндокринология

- Ю.Ш. Халимов, В.Г. Кузьмич**
Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности 189
- В.С. Пронин, Е.В. Пронин**
Современные схемы медикаментозного лечения акромегалии 198
- А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих**
Гипотиреоз в практике врача-терапевта: сложности диагностики и лечения 206
- Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян**
Опыт применения сибутрамина в комбинации с микрокристаллической целлюлозой в клинической практике 214

Практика

- С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, С.Ю. Березкина, О.Е. Давыдова**
Опыт применения натрия фосфата в подготовке пациентов к исследованиям толстой кишки и выполнению оперативных вмешательств 220
- А.В. Снигирева, С.М. Носков, М.Л. Максимов**
Клиническое значение отека костного мозга на поздних стадиях остеоартрита 224

Инфекции

- Т.Г. Зубкова, И.И. Токин, Е.Ю. Карнаухова, Д.А. Лиознов**
Этиотропная терапия и химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы 232
- Е.А. Никитин, К.В. Клейменов, Д.Д. Батиенко, Д.А. Акуленко, П.В. Селиверстов, В.П. Добрица, В.Г. Радченко**
Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса 240
- В.В. Цветков, И.И. Токин, С.А. Позднякова**
Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С 248

Диссертант

- А.А. Горпенко, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина, А.С. Сафронова**
Усовершенствование методов хирургического лечения диффузно-узловой формы аденомиоза (обзор литературы) 254
- А.А. Серикбаева, А.А. Турмухамбетова, Р.С. Досмагамбетова, Л.В. Щербакова, О.Д. Рымар**
Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан 260
- И.Г. Жуковская, И.Р. Якупова**
Влияние витамина D на состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин 268
- М.А. Качковский, О.В. Кошелева**
Атенатальная гибель плода у беременных женщин с холестатическим поражением печени 274

Content

News, discoveries and events 7

Cardiology

- S.K. Zyryanov, E.A. Baybulatova**
Drug adjustment of modified risk factors as one of the leading strategies for managing patients with cardiovascular diseases 22
- M.A. Gabitova, P.M. Krupenin, A.A. Sokolova, D.A. Napalkov, V.V. Fomin**
Laboratory bleeding predictors in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants 40
- N.B. Perepech**
Prospects of rivaroxaban application in treatment of patients with chronic ischemic heart disease 44
- S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid, N.G. Bendeliani, I.M. Kuzmina, G.Y. Zaharova, I.I. Sinitcina**
Vascular age concept: role in assessing risk and choosing therapy 51
- I.A. Libov, I.M. Mayorov, L.P. Porunova**
Modern aspects of surgical treatment of patients with atrial fibrillation. Development of uniform criteria for selecting patients for radiofrequency ablation 58
- A.I. Skripka, P.O. Bochkov, K.A. Akmalova, R.V. Shevchenko, P.M. Krupenin, V.V. Kogay, A.I. Listratov, A.S. Krainyaya, D.A. Napalkov, O.S. Gurinov, A.A. Sokolova, V.V. Fomin, D.A. Sychev**
Safety of dabigatran in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects 65
- V.P. Mikhin**
Efficacy of a fixed-dose combination (amlodipine/ losartan) in the treatment of a patient with arterial hypertension, dyslipidemia and obesity 74

Neurology

- O.A. Shavlovskaya, I.D. Romanov**
Prescription of chondroitin sulfate in back pains 80
- O.V. Kurushina, A.E. Barulin, Y.S. Vorobjeva**
Strategies for patient therapy with chronic brain ischemia 86
- L.T. Akhmedzhanova, T.A. Belyakova, Y.A. Podkovko, Y.M. Shor**
Cardiac diabetic autonomic neuropathy 94
- T.I. Vazagayeva, R.V. Akhupkin, A.O. Korendyukhina, A.Z. Fayzulloyev**
The effect of sertraline on cognitive, psychomotor and personality-behavioural parameters in therapy of depression (clinical case) 103

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- G.L. Ignatova, V.N. Antonov, E.V. Blinova, I.V. Grebneva, E.V. Shekhanova**
New therapy options for patients with eosinophilic type of severe bronchial asthma 111
- I.I. Nazhmudinov, V.V. Vavin, K.Sh. Davudov, T.I. Garashchenko, B.Kh. Davudova, K.M. Magomedova, M.Yu. KHoranova**
Options for surgical treatment of cicatricial stenosis of the middle (folded) larynx 118

Rheumatology

- I.G. Krasivina, L.N. Dolgova, N.V. Dolgov, A.A. Larina**
Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention 126
- M.A. Kabalyk**
Effectiveness of drugs with delayed-release structurally modified action depending on the phenotype of osteoarthritis 136
- O.B. Ershova**
Use of alendronate in the therapy of osteoporosis 142
- V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova, S.S. Baimankulov**
Modern tactics of treatment of constipation 148

Gastroenterology

- V.A. Neschislyayev, T.V. Fedorova, Y.V. Sorokina, E.I. Molokhova, A.S. Savina**
A comparative study of the bacteriotropic effect of metabiotics 154
- V.V. Tsukanov, E.V. Onuchina, A.V. Vasyutin, Y.L. Tonkikh**
Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones 160
- V.N. Drozdov, Y.V. Meshcheryakov, S.Yu. Serebrova, E.V. Shikh**
NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies 166
- V.D. Lunkov, M.V. Maevskaya, V.T. Ivashkin**
Optimization of long-term prognosis of patients with alcoholic liver disease 176
- V.D. Lunkov, M.V. Maevskaya, V.T. Ivashkin**
The role of brief intervention in achieving and maintaining abstinence in patients with alcoholic liver disease 182

Endocrinology

- Y.Sh. Khalimov, V.G. Kuzmich**
Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidence-based cardiovascular safety studies 189
- V.S. Pronin, E.V. Pronin**
Modern methods of medical treatment of acromegaly 198
- A.F. Verbovoy, Y.A. Dolgikh**
Hypothyroidism in a physician's practice: difficulties of diagnostics and treatment 206
- N.A. Petunina, M.E. Telnova, E.V. Goncharova, L.V. Trukhina, N.S. Martirosyan**
Experience of using sibutramine in combination with microcrystalline cellulose in clinical practice 214

Practice

- S.E. Katorkin, P.S. Andreev, S.Yu. Berezkina, O.E. Davydova**
Experience of patient preparation for colonoscopy and colonic surgery with sodium phosphate 220
- A.V. Snigireva, S.M. Noskov, M.Jl. Максимов**
Clinical significance of bone marrow edema in the late stages of osteoarthritis 224

Infections

- T.G. Zubkova, I.I. Tokin, E.Yu. Karnaukhova, D.A. Lioznov**
Etiotropic therapy and chemoprophylaxis of influenza with neuraminidase inhibitors 232
- E.A. Nikitin, K.V. Kleymentov, D.D. Batienko, D.A. Akulenko, P.V. Seliverstov, V.P. Dobritsa, V.G. Radchenko**
New approaches to the impact on the pathogenetic links of sepsis 240
- V.V. Tsvetkov, I.I. Tokin, S.A. Pozdnjakova**
Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection 248

Dissertant

- A.A. Gorpenko, V.D. Chuprinin, N.A. Buralkina, A.S. Safronova**
Improvement of surgical treatment in diffuse adenomyosis (a review) 254
- A.A. Serikbayeva, A.A. Turmukhambetova, R.S. Dosmagambetova, L.V. Shcherbakova, O.D. Rymar**
The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan 260
- I.G. Zhoukovskaya, I.R. Yakupova**
Effect of vitamin D on women's somatic and reproductive health 268
- M.A. Kachkovskiy, O.V. Kosheleva**
Fetal death in the women with cholestasis pregnancy 274

Конференция

«Комплексная терапия ожирения: объединяем усилия специалистов»

19 октября 2019 г. в Москве состоялась научно-практическая конференция **«Комплексная терапия ожирения: объединяем усилия специалистов»**. Организатор конференции – Московская Медицинская Академия (ММА).

Конференцию открыл профессор **П.О. Богомолов (кафедра гастроэнтерологии и гепатологии ММА)**. Он отметил, что избыточный вес представляет глобальную проблему, влекущую за собой множественные метаболические нарушения, инвалидизацию и преждевременную смертность. Эта проблема может быть решена только совместными усилиями врачей разных специальностей: эндокринологов, кардиологов, гепатологов, диетологов и др.



Павел Олегович Богомолов

Выступление доцента **А.В. Зилова (зав. кафедрой эндокринологии ММА)** было обозначено как «Избыточный вес и ожирение – одна из основных проблем конца XX – начала XXI века. Взгляд эндокринолога». Об ожирении сегодня можно говорить как о пандемии. И это не преувеличение, потому что доля тучных людей в большинстве стран мира уже превысила 20% от общей популяции, и она продолжает нарастать с каждым годом. Докладчик подчеркнул наибольшую опасность накопления висцерального жира за счет содержания в нем большого количества цитокинов и свободных жирных кислот, индуцирующих инсулинорезистентность и системное воспаление. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие 44–57% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, 17–23% случаев ишемической болезни сердца, 17% случаев артериальной гипертензии. Кроме того, значительно возрастает риск неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), желчнокаменной болезни, бронхиальной астмы, тромбозов, остеoarтроза, подагры, обструктивного апноэ, дорсалгии, недержания мочи, тревоги и депрессии. А.В. Зилов убедительно опроверг наличие понятия «метаболически здоровое ожирение», продемонстрировав, что чем выше индекс массы тела и больше окружность талии, тем выше риск заболеваемости и смертности. Профессор **А.О. Бугеров (зав. кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии ММА)**, в свою очередь, представил позицию гепатолога на ту же проблему. НАЖБП, в подавляющем большинстве случаев выступающая проявлением метаболического синдрома, на сегодняшний день заняла лидирующую позицию среди хронических заболеваний печени. Тот факт, что по частоте причин смерти боль-



Алексей Олегович Бугеров

ных НАЖБП первое место занимает сердечно-сосудистая патология, второе – злокачественные опухоли и лишь третье – цирроз печени, диктует необходимость работы ансамбля специалистов. Были освещены подходы к диагностике НАЖБП с акцентом на неинвазивные методы, определены показания к биопсии печени, обсуждены факторы риска прогрессирования. А.О. Бугеров особо подчеркнул, что, начиная со степени фиброза печени F2, значительно возрастает вероятность не только формирования цирроза, но и развития сердечно-сосудистой патологии. В отношении подходов к лечению НАЖБП была отмечена наибольшая доказательная ценность снижения веса, причем даже в отсутствии исходного ожирения.

Доцент **О.Ю. Гурова (кафедра эндокринологии ММА)** изложила современные взгляды на принципы питания пациентов с избыточным весом. Наибольшую доказательную базу в отношении улучшения липидного профиля имеют следующие рекомендации: снижение в рационе доли трансжиров и насыщенных жирных кислот, алкоголя, моно- и дисахаридов и, напротив, увеличение потребления пищевых волокон, фитостеролов и красного риса. Недавно проведенные исследования показали, что переходу белого жира в бурый способствуют, наряду с низкокалорийной диетой, физические нагрузки и холод. В отличие от белых, бурые адипоциты, препятствующие ожирению, богаты митохондриями, обеспечивающими адаптивный термогенез. О.Ю. Гурова подробно аргументировала необхо-



Олеся Юрьевна Гурова

димось формирования правильных пищевых привычек у пациента, исходя из классификации голода по типам возникновения и степени выраженности.

Следующее сообщение **А.В. Зилова** было посвящено патофизиологическим механизмам и возможностям терапии сочетания сахарного диабета 2-го типа и ожирения. На сегодняшний день, согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований, наилучшим профилем безопасности как при высоком кардиоваскулярном риске, так и у пациентов с уже имеющейся патологией атеросклеротического генеза обладают ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ар-ГПП-1). Пациентам с ожирением, в дополнение к указанным группам препаратов, рекомендуется метформин.

Ассистент **Д.Н. Нозадзе (кафедра кардиологии ММА)** представила обзор препаратов для снижения массы тела. Согласно накопленным данным, популярные ранее препараты сибутрамин и орлистат не рекомендуются для лечения ожирения: первый ввиду повышения риска инфаркта миокарда и инсульта, второй – вследствие низкого комплаенса, обусловленного необходимостью соблюдения низкожировой диеты. Далее, в продолжение выступления А.В. Зилова, Д.Н. Нозадзе остановилась на роли препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа в профилактике кардиоваскулярной патологии. Так, терапия лираглутидом продемонстрировала значимый позитивный эффект не только на массу тела и углеводный обмен, но и на вероятность как макро-, так и микрососудистых осложнений. Предполагаемые механизмы положительного влияния ар-ГПП-1 на постпрандиальную гиперлипидемию включают задержку абсорбции

нутриентов в кишечнике; ингибирование выработки в печени ЛПОНП; изменения печеночной экспрессии генов, регулирующих липогенез и гомеостаз липидов.

Далее слово было снова передано **А.В. Зилову**, представившему данные по возможностям применения флеш-мониторинга глюкозы в клинической практике. В отличие от традиционного самоконтроля, периодически сканируемое мониторирование глюкозы (флеш-мониторинг) имеет ряд преимуществ: так, оно позволяет выявить особенности декомпенсации углеводного обмена, гипергликемические пики, эпизоды гипогликемии, вариабельность уровня глюкозы. А.В. Зилов отметил, что увеличение времени нахождения в целевом диапазоне автоматически уменьшает время, когда пациент находится в состоянии гипергликемии или гипогликемии. Клинические испытания показали, что использование флеш-мониторинга способствовало достоверному уменьшению продолжительности дневных эпизодов гипогликемии на 38%, ночных – на 40%, общего числа гипогликемических эпизодов – на 26%.

В завершение конференции участники дискуссии суммировали представленные позиции по ведению пациентов с ожирением, сформулировав основные клинические рекомендации. Еще раз было подчеркнуто, что избыточный вес – это мультидисциплинарная проблема, ведущая к развитию патологии многих систем организма и требующая совместной работы специалистов разного профиля. Подвел итог дискуссии **А.О. Бугаев**.

По окончании конференции всем участникам были выданы удостоверения о прохождении тематического усовершенствования.

А. Бугаев, М. Рожок

Медикаментозная коррекция модифицированных факторов риска как одна из ведущих стратегий ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

С.К. Зырянов✉, ORCID: 0000-0002-6348-6867, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Е.А. Байбулатова, ORCID: 0000-0003-3013-5697, e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти во всем мире. Факторы риска ССЗ в известной степени являются пусковым механизмом для последующего развития патологических состояний. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ, до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органических повреждений. В основе выбора современной фармакотерапии для кардиологических пациентов лежит способность препарата оказывать влияние на все этапы сердечно-сосудистого континуума. Одной из возможностей оптимизации фармакотерапии является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием. Приведенные результаты клинических исследований позволяют утверждать, что к препаратам, удовлетворяющим данному требованию, можно отнести иАПФ (рамиприл), бета-адреноблокаторы (метопролол), гиполипидемические средства (комбинированный препарат розувастатин/эзетимиб), аллопуринол.

Выбор ЛС для проведения фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должен основываться на наличии и выраженности всех факторов риска и сопутствующих состояний, а также учитывая индивидуальные характеристики препаратов.

Пациенты, страдающие хронической болезнью сердца, обычно нуждаются в пожизненной терапии, и поиск оптимального индивидуального лечения для каждого пациента имеет решающее значение.

Одной из возможностей оптимизации лечения является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый континуум, модифицированные факторы риска, первичная и вторичная профилактика, мультитаргетная терапия

Для цитирования: Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Медикаментозная коррекция модифицированных факторов риска как одна из ведущих стратегий ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2019;(21):22-38. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-22-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug adjustment of modified risk factors as one of the leading strategies for managing patients with cardiovascular diseases

Sergey K. Zyryanov✉, ORCID: 0000-0002-6348-6867, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Elena A. Baybulatova, ORCID: 0000-0003-3013-5697, e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 10-2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs) are the number 1 cause of death globally. Risk factors for CVDs may trigger the development of pathological conditions to a certain degree. The cardiovascular continuum is a continuous chain of interconnected changes in the cardiovascular system from exposure to risk factors via the gradual onset and progression of CVD to the development of terminal heart damage and death. The continuous chain of interconnected changes in the structure and function of several body organs and systems at once within the continuum suggests the presence of common pathophysiological processes, mechanisms of development and progression of organ damages. The drug's ability to affect all stages of the cardiovascular continuum defines the choice of modern pharmacotherapy for cardiological patients. Using drugs with multi-target (multi-purpose) action is one of the possibilities for optimizing pharmacotherapy.

The provided results of clinical studies show that drugs meeting this requirement include ACE inhibitors (ramipril), beta-blockers (metoprolol), lipid-lowering drugs (combination drug rosuvastatin/ezetimib), allopurinol.

The choice of drugs for pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases should be based on the presence and severity of all risk factors and associated conditions and taking into account the individual characteristics of the drugs. Patients with chronic heart disease usually need lifelong therapy, and search for the best individual treatment for each patient is crucial.

Using drugs with multi-target (multi-purpose) action is one of the possibilities for optimizing treatment.

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular continuum, modified risk factors, primary and secondary prevention, multi-target therapy

For citation: Zyryanov S.K., Baybulatova E.A. Drug adjustment of modified risk factors as one of the leading strategies for managing patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):22-38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-22-38.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Большинство ССЗ можно предотвратить путем принятия мер в отношении модифицированных факторов риска (ФР).

Люди, страдающие ССЗ или подвергающиеся высокому риску таких заболеваний (в связи с наличием одного или нескольких факторов риска, таких как повышенное кровяное давление, диабет, дислипидемия, гиперурикемия, ожирение или уже развившееся заболевание), нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путем консультирования и, при необходимости, приема лекарственных средств¹.

Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [1]. Данный процесс представлен на *рисунке 1*.

Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органных повреждений. Данная взаимосвязь отображена на *рисунке 2*. В основном все многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогормональным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (*рис. 3*) [2].

В основе выбора современной фармакотерапии для кардиологических пациентов лежат следующие требования: способность препарата оказывать влияние на все этапы сердечно-сосудистого континуума; эффективность и безопасность лекарственной терапии должны быть основаны на результатах проведенных клинических

исследований; лекарственная терапия должна быть направлена как на улучшение прогноза больного, так и на коррекцию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); препарат должен иметь широкий спектр показаний.

ФАКТОРЫ РИСКА

Многие люди имеют несколько ФР различной степени выраженности, которые потенцируют влияние друг друга на риск развития ССЗ и их осложнений. В этой связи рекомендуется определять ССР. Последующие профилактические мероприятия зависят от степени ССР: чем выше риск, тем активнее должны быть профилактические мероприятия.

Модифицируемые факторы, определяющие ССР [2, 4, 5]:

- артериальная гипертензия;
- уровень общего холестерина^а и холестерина ЛПНП;
- сахарный диабет^а;
- гиперурикемия;
- избыточная масса тела или ожирение;
- частота сердечных сокращений (значение в покое >80 уд/мин);
- малоподвижный образ жизни;
- курение (в настоящем или прошлом)^а;
- психологические и социально-экономические факторы и др.

В клинические рекомендации 2018 ESC/ESH по лечению артериальной гипертензии по сравнению с предыдущей версией были внесены изменения, касающиеся факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. К факторам риска были добавлены гиперурикемия, ЧСС более 80 уд/мин, сахарный диабет и др.

Выбор лечения для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должен основываться на наличии и выраженности всех факторов риска и сопутствующих состояний, а также на индивидуальных характеристиках рассматриваемых препаратов.

Пациенты, страдающие хронической болезнью сердца, обычно нуждаются в пожизненной терапии, и поиск оптимального индивидуального лечения для каждого пациента имеет решающее значение.

¹ [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

^а Факторы риска, учтенные в шкале SCORE.

Рисунок 1. Сердечно-сосудистый континуум [3]

Figure 1. Cardiovascular continuum [3]

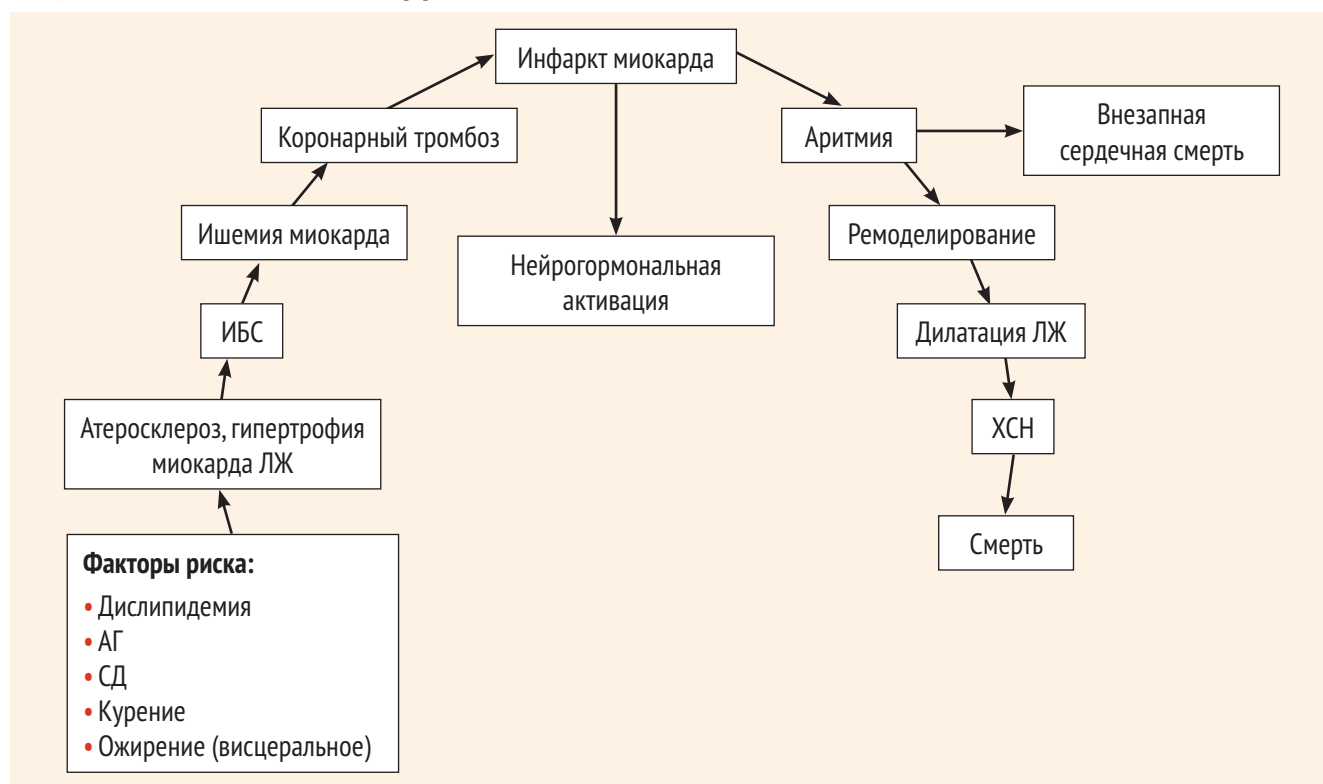
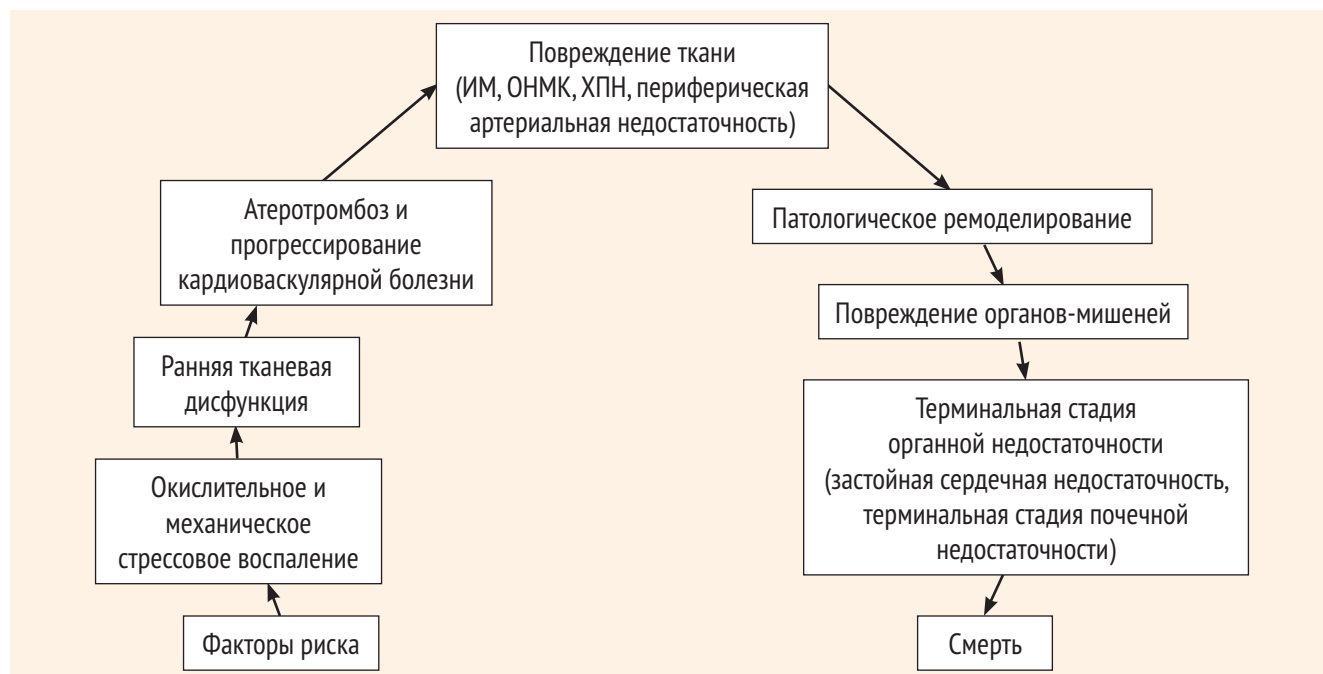


Рисунок 2. Кардиоваскулярный и ренальный патофизиологический континуум [3]

Figure 2. Cardiovascular and renal pathophysiological continuum [3]

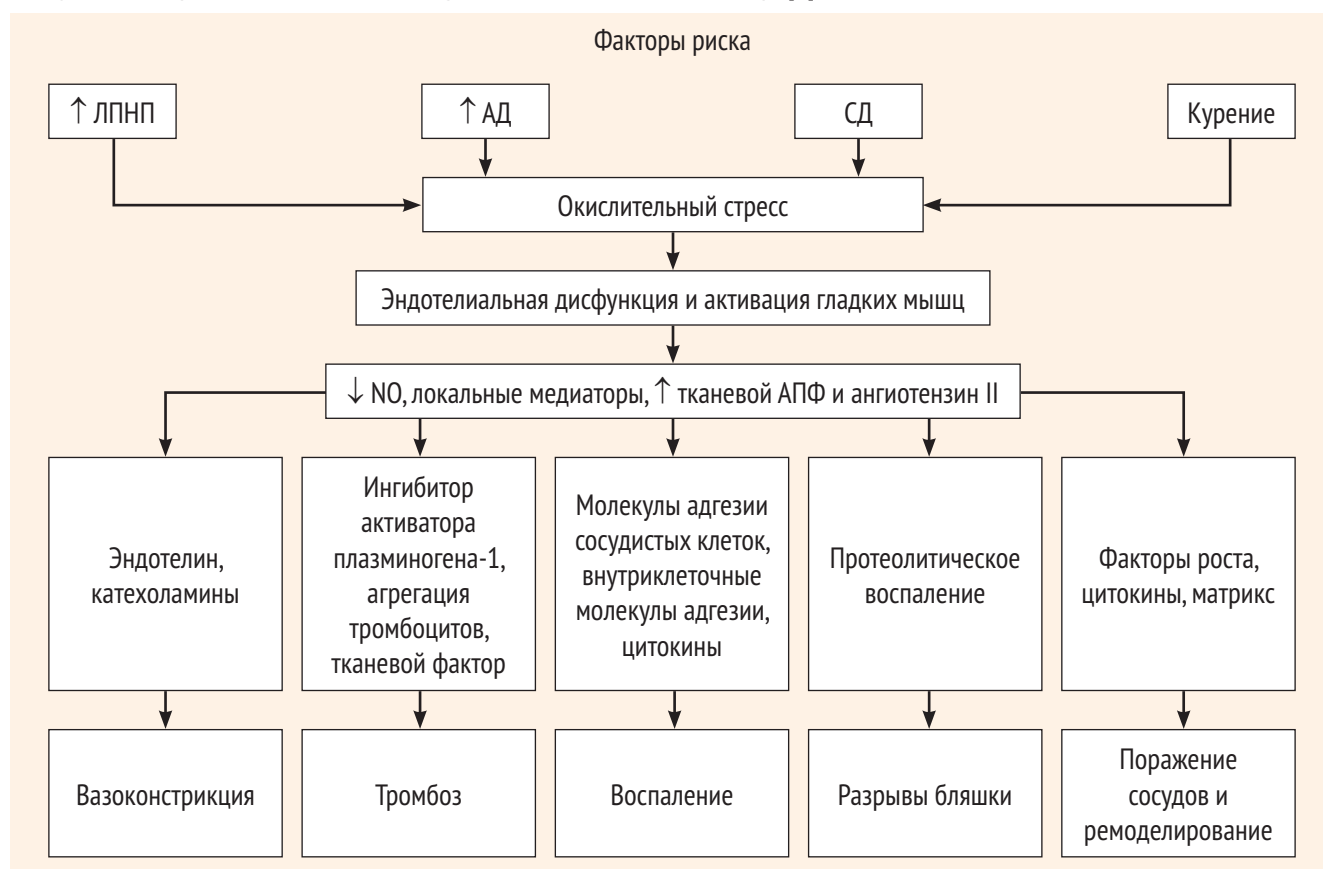


РОЛЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ (МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА) В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лекарственные средства, блокирующие β -адренорецепторы, десятилетиями использовались для лечения

сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря разработке стратегий первичной профилактики и раннего выявления заболеваний, а также появлению новых эффективных терапевтических средств показатели выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно увеличились [6].

● **Рисунок 3.** Интегративная модель тканевого ангиотензина и сосудистой патологии [3]
 ● **Figure 3.** Integrative model of tissue angiotensin and vascular pathology [3]



Согласно современным российским клиническим рекомендациям, бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора при лечении многих ССЗ.

Благодаря антиангинальному и антиишемическому эффектам они являются основой терапии хронических (профилактика приступов стенокардии) и острых (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) форм ИБС. Эти эффекты дают основание использовать бета-адреноблокаторы во вторичной профилактике ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и хирургической реваскуляризации миокарда.

Благодаря антигипертензивному действию бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора у больных с артериальной гипертензией (в монотерапии или в сочетании с другими антигипертензивными препаратами).

По данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов у больных артериальной гипертензией бета-адреноблокаторы по сравнению с плацебо показали существенное уменьшение риска инсультов, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых состояний.

Бета-адреноблокаторы обладают антиаритмическим действием, поэтому они являются одной из основных групп препаратов, которая используется для лечения нарушений ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия).

Учитывая наличие убедительных данных о положительном влиянии бета-адреноблокаторов на прогноз больных с ХСН, этот класс препаратов в настоящее время является одним из основных в лечении больных, имеющих проявления ХСН.

В настоящее время одним из наиболее изученных и имеющих доказательную базу препаратов из группы бета-адреноблокаторов является метопролол.

Метопролол снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных, страдающих артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда. По способности снижать риск внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, метопролол превосходит все другие изучавшиеся бета-адреноблокаторы.

Результаты, полученные в исследованиях MAPHY, GMT, SMT, MIAMI, MDC, доказывают эффективность метопролола по снижению уровня смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (табл. 1).

Артериальная гипертензия

Бета-адреноблокаторы – это один из основных классов антигипертензивных препаратов. Бета-блокаторы могут быть использованы как при монотерапии, так и в комбинации на любом этапе лечения артериальной гипертензии.

Предпочтительными ситуациями для их назначения являются ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, хрони-

● **Таблица 1.** Характеристика метопролола (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 1.** Metoprolol characteristics

Название препарата	Показания (ССЗ)	Суточная доза (мг/сут)	T _{1/2} , ч	Путь экскреции	β ₁ -селективность	ВСА	А1-адрено-блокирующая активность	Мембрано-стабилизирующее действие	Вазодилатирующий эффект
Метопролол	АГ, СН, стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, тахикардия	50–200	3–7,5	Преимущественно почечный	+	–	–	+	–

ческая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, фибрилляция предсердий, аневризма аорты, контроль ЧСС, а также лечение артериальной гипертензии у женщин детородного возраста или планирующих беременность.

По данным РКИ и метаанализов у больных артериальной гипертензией бета-адреноблокаторы по сравнению с плацебо показали существенное уменьшение риска инсультов, СН и основных ССС [4, 7].

В исследовании MAPHY было показано, что терапия метопрололом у больных с артериальной гипертензией привела к достоверному снижению относительного риска коронарных осложнений по сравнению с диуретиком [8].

В открытом неконтролируемом многоцентровом исследовании ЭРА, в которое были включены 603 пациента (256 мужчин и 347 женщин; средний возраст 60,1 лет), изучались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни метопролола тартрата с контролируемым высвобождением (МТКВ) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–3 степени. У 67 больных АГ сочеталась с сахарным диабетом (СД). Длительность наблюдения составила 2 мес. Каждому пациенту назначали монотерапию МТКВ в дозе 50–100 мг/сут. К концу наблюдения систолическое АД и диастолическое АД снизились на 36 и 17 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). К концу лечения целевого систолического АД (< 140 мм рт. ст.) достигли 72,9% ($p < 0,01$) больных, а диастолического АД (< 90 мм рт. ст.) – 78,2% ($p < 0,01$) больных. Среди пациентов с АГ и СД целевого систолического (< 130 мм рт. ст.) и диастолического АД (< 80 мм рт. ст.) достигли, соответственно, 27,3 и 28,8% больных ($p < 0,01$ в обоих случаях). Побочные эффекты выявлены у 3,2% больных, 87% больных оценили переносимость терапии как «хорошую». Лечение МТКВ сопровождалось повышением качества жизни с 55,7 до 75,4 баллов ($p < 0,001$) к концу лечения.

Результаты исследования показывают высокую эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением в лечении больных АГ, в том числе в сочетании с СД [9].

Использование блокаторов β-адренорецепторов при заболеваниях периферических артерий является спорным из-за их влияния на тонус сосудов. Бета-адреноблокатор небиволол обладает вазодилатирующим эффектом вследствие стимуляции эндотелийзависимого высвобождения NO. Данное свойство может быть полезным при заболеваниях периферических артерий. Целью исследования было оценить эффективность и переноси-

мость небиволола по сравнению с метопрололом у этих пациентов. В общей сложности 128 пациентов с перемежающейся хромотой и эссенциальной гипертензией были включены в исследование. Пациенты получали 5 мг небиволола ($N = 65$) или 95 мг метопролола ($N = 63$) один раз в день. Конечными точками были изменения лодыжечно-плечевого индекса, исходной и абсолютной дистанции безболевого ходьбы, эндотелиальной функции, оцениваемой по поток-опосредованной дилатации плечевой артерии, АД и качества жизни при помощи опросника перемежающейся хромоты. Анализ конечной точки был проведен у 109 пациентов (85,2%). После 48-недельного периода терапии лодыжечно-плечевого индекса и абсолютная дистанция безболевого ходьбы значительно улучшились в обеих группах пациентов ($p < 0,05$ для обеих), без различий между группами терапии. Значительное увеличение начальной дистанции безболевого ходьбы было выявлено в группе небиволола. Скорректированное среднее изменение начальной дистанции безболевого ходьбы составило 33,9% после небиволола ($p = 0,003$) и 16,6% после терапии метопрололом ($p = 0,12$). На качество жизни не влияло ни то, ни другое лечение. В группах пациентов, получавших небиволол или метопролол, не было значимых изменений в поток-опосредованной дилатации ($p = 0,16$). Оба препарата одинаково эффективно снижали артериальное давление.

Терапия бета-адреноблокаторами хорошо переносилась пациентами с перемежающейся хромотой и артериальной гипертензией в течение периода лечения около 1 года. В прямом сравнении не было значимой разницы между небивололом и метопрололом [10].

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сердечная недостаточность (СН) тесно связана с артериальной гипертензией: в 75% случаев сердечной недостаточности ее развитию предшествует повышение артериального давления [11]. Бета-адреноблокаторы снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действие [12]. Помимо прямой блокировки симпатической активности в сердце, они также ингибируют образование ренина в юктагломерулярном аппарате почек [12]. У пациентов с сердечной недостаточностью действие бета-адреноблокаторов против вредного воздействия повышенной адренергической активности (в результате

дисфункции миокарда) способствует улучшению структуры и функции желудочков [12]. Было показано, что длительное применение бета-адреноблокаторов у пациентов с СН значительно улучшает гемодинамические показатели; блокада β -адренорецепторов приводит к увеличению индекса ударного объема левого желудочка и фракции выброса левого желудочка (ФВ), снижению сердечного индекса и снижению давления в легочной артерии и давления заклинивания [13].

Использование бета-адреноблокаторов вместе с ингибиторами АПФ рекомендовано Европейским обществом кардиологов (ESC) и Американской кардиологической ассоциацией (AHA) для всех пациентов с систолической сердечной недостаточностью с пониженной ФВ для предотвращения симптоматической сердечной недостаточности, положительного влияния на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка и снижения риска госпитализации и преждевременной смерти (уровень доказательности IA). Лечение следует начинать как можно скорее после постановки диагноза.

При наличии сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП), бета-адреноблокаторы должны быть терапией первой линии для контроля частоты сокращений желудочков (уровень доказательности IA). У всех пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (ОКС), со сниженной ФВ следует использовать бета-адреноблокатор для снижения смертности (уровень доказательности IB) [14, 15]. Согласно руководству ESC по заболеванию периферических артерий, бета-адреноблокаторы не противопоказаны пациентам с заболеванием артерий нижних конечностей, что должно учитываться при наличии сопутствующей сердечной недостаточности (уровень доказательности IIa B) [16].

Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

Рекомендации по применению бета-адреноблокаторов при СН со сниженной ФВ в основном базируются на результатах крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных исследованию биспролола (CIBIS-II), карведилола (COPERNICUS), метопролола (MERIT-HF) и небиволола (SENIORS) [14, 15]. Эти исследования показали, что исследуемые бета-адреноблокаторы эффективно снижают риск смертности и госпитализации (табл. 2).

Эти результаты подтвердили данные ранее проведенных рандомизированных исследований, метаанализ которых показал, что снижение риска смертности составило более 30% с использованием бета-адреноблокаторов [12].

Системный метаанализ данных 21 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) также подтвердил примерно такое же снижение риска смертности от всех причин. Бета-адреноблокаторы значительно снижали смертность от ССЗ, а также от внезапных смертей. Прямое сравнение отдельных бета-адреноблокаторов не показало существенных различий в оцененных результатах, что свидетельствует о сильном класс-эффекте [13].

Могут быть индивидуальные отличия между различными бета-адреноблокаторами в отношении клинических исходов при сердечной недостаточности со сниженной ФВ, как это было показано в некоторых сравнительных исследованиях [17].

Продолжение предыдущей терапии бета-адреноблокаторами после выписки представляется полезным после острой декомпенсированной сердечной недостаточности: использование бета-адреноблокаторов как до поступления, так и после выписки было связано с более низкой смертностью на 31-й и 180-й день наблюдения у пациентов с острой декомпенсацией, получавших бета-адреноблокаторы, чем у тех, кто не получал терапию бета-адреноблокаторами ($p < 0,0001$) [18].

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Руководства ESC и AHA в первую очередь рекомендуют использовать β -адреноблокаторы для контроля частоты сокращений желудочков при СН с сохраненной ФВ [14, 15].

Метаанализы обсервационных исследований с периодами наблюдения, в основном от 1 до 5 лет, показали связь между приемом бета-адреноблокаторов и значительным (9–19%) снижением относительного риска (ОР) смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ. Однако частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не изменилась [19, 20].

Анализируя полученные результаты, можно предположить наличие протективного эффекта от использования бета-адреноблокаторов в этой популяции пациентов.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Большинство смертей, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связано с ишемической болезнью сердца (ИБС). В последние несколько десятилетий наблюдалось снижение показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и параллельное уве-

● **Таблица 2.** Результаты клинического исследования MERIT-HF у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса [12]

● **Table 2.** Results of MERIT-HF clinical trial in patients with heart failure and reduced ejection fraction [12]

Клиническое исследование	Бета-адреноблокатор	№	Средняя продолжительность	ФВ, %	Первичная конечная точка	Основные результаты
MERIT-HF	Метопролол	3991	1 год	≤40	Комбинированная общая смертность или госпитализация по всем причинам	Снижение риска на 19% ($p < 0,001$)

личение показателей распространенности, в основном из-за увеличения параметров выживаемости и продолжительности жизни этих пациентов [12].

Антиангинальное действие бета-адреноблокаторов основано, главным образом, на их отрицательных инотропных и хронотропных свойствах. Снижение сердечного ритма уменьшает потребность кислорода в миокарде. Увеличивая время диастолического наполнения и повышая сосудистое сопротивление в неинфартированных областях, бета-адреноблокаторы увеличивают коронарную перфузию ишемизированных областей и улучшают сократительную способность жизнеспособных, но гибернирующих областей миокарда. Профилактика стресса в стенке миокарда может также способствовать предотвращению разрыва миокарда [21].

У пациентов со стенокардией бета-адреноблокаторы остаются стандартом лечения для облегчения симптомов и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. В клинических рекомендациях АНА и ESC бета-адреноблокаторы являются терапией первой линии в лечении стабильной ИБС для контроля частоты сердечных сокращений и симптомов (уровень доказательности IA) и у пациентов с артериальной гипертензией с хронической стабильной стенокардией и инфарктом миокарда в анамнезе (уровень доказательства IA). Терапия бета-адреноблокаторами также должна быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с большими областями ишемии (уровень доказательности IIa C) и при микрососудистой стенокардии для улучшения симптомов стенокардии, связанных с усилием (уровень доказательности IB) [21, 22].

Согласно руководству ESC по заболеваниям периферических артерий, бета-адреноблокаторы не противопоказаны пациентам с заболеванием артерий нижних конечностей и могут рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов с ИБС (уровень доказательности IIa B) [16]. Наиболее часто используемыми препаратами для лечения ИБС являются кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности [21].

Стабильная стенокардия

Было показано, что использование бета-адреноблокаторов у пациентов с ИБС значительно улучшает параметры переносимости физической нагрузки, такие как время начала депрессии сегмента ST и стенокардии, общее время физической нагрузки и общую нагрузку. Они также могут уменьшать симптоматические и бессимптомные эпизоды ишемии во время повседневной деятельности [12]. У пациентов со стабильной стенокардией без предшествующего инфаркта миокарда бета-адреноблокаторы в основном используются для облегчения симптомов стенокардии и уменьшения ишемической нагрузки. В РКИ отсутствуют доказательства в пользу снижения смертности при применении бета-адреноблокаторов у пациентов со стабильной стенокардией без инфаркта миокарда в анамнезе [23, 24].

Недавний метаанализ исследований по изучению бета-адреноблокаторов у пациентов со стабильной сте-

нокардией не обнаружил значительного влияния данной группы препаратов на смертность в целом, но предполагал тенденцию к улучшению показателей выживаемости при использовании кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов [25].

Инфаркт миокарда

В ранних крупных плацебо-контролируемых РКИ (включая ВНАТ, исследование Норвежской многоцентровой исследовательской группы и исследование в Гетеборге) назначение бета-адреноблокаторов у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда снижало общую смертность на 25–35% [12]. В гетеборгском исследовании были сопоставлены результаты применения метопролола (внутривенно, а затем внутрь 200 мг/сут) и плацебо у 1395 больных с ОИМ. В течение первых 3 месяцев общая смертность в основной группе снизилась на 36% ($p < 0,03$). Кроме того, выявлено достоверное снижение частоты фатального и нефатального ИМ (на 35%) и эпизодов фибрилляции желудочков. Установлено, что метопролол был эффективен у пациентов высокого риска и на 50% снижал летальность у больных после ИМ [12].

Исследование MIAMI показало, что метопролол в дозе 200 мг в сутки снижает смертность с ОИМ и высоким риском осложнений на 29% [12].

G. Olsson и соавт. провели метаанализ 5 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность метопролола тартрата во вторичной профилактике у 5474 больных ИМ. Длительность наблюдения составляла от 3 месяцев до 3 лет. При лечении метопрололом тартратом по сравнению с плацебо авторы выявили достоверное снижение смертности (78,3 и 97,0 случаев на 1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,036$), причем этот эффект не зависел от пола больного. Также было выявлено снижение частоты внезапной смерти ($p = 0,002$) [12].

Метаанализ результатов 22 долгосрочных РКИ подтвердил благоприятное влияние бета-адреноблокаторов на выживаемость пациентов с инфарктом миокарда и относительным снижением смертности на 23% [12].

По-видимому, бета-адреноблокаторы оказывают protective действие при рецидиве ишемических событий. Анализ данных, полученных при проведении исследования CHARISMA, выявил более низкий риск повторного инфаркта (HR 0,62; $p = 0,049$) у пациентов с ИМ и предшествующей инфаркту терапией бета-адреноблокаторами [23].

Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов может дополнительно защитить от повторных ишемических событий. Раннее назначение метопролола по сравнению с отсроченным приемом препарата было связано со снижением частоты повторного инфаркта (2,7% против 5,1%; $p = 0,02$) и рецидивирующих ишемических событий (18,8% против 24,1%; $p < 0,02$), хотя это не улучшало функцию желудочков или уровень смертности [12].

Исследование COMMIT, посвященное ранней внутривенной и последующей пероральной терапии метопрололом у 45852 пациентов с инфарктом миокарда, показало, что раннее применение бета-адреноблокатора сни-

жает риск повторного инфаркта [ОШ 0,82; $p = 0,001$] и фибрилляции желудочков (ОШ 0,83; $p = 0,001$) [12].

Метаанализ 16 РКИ с ранним внутривенным введением бета-адреноблокатора также подтвердил значительное снижение риска повторного инфаркта миокарда (ОР 0,73; $p = 0,004$) [13].

Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность

Блокаторы β -адренорецепторов оказывают значительное благоприятное воздействие на пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ после острого ИМ [26]. Исследователи MUSTT также сообщили об аналогичном снижении 5-летнего риска смертности при использовании β -блокаторов у пациентов с ИБС и сниженной ФВ (HR 0,63–0,72, $p < 0,0001$) [12].

Пациенты с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ после инфаркта миокарда также могут получить пользу от пероральных β -адреноблокаторов. Недавний метаанализ семи наблюдательных исследований выявил снижение смертности от всех причин (HR 0,79, 95% ДИ 0,65–0,97) у пациентов, получающих пероральную терапию бета-адреноблокаторами после ИМ, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство [27].

Контроль частоты сердечных сокращений (ФП и синусовый ритм)

Достоверные данные, полученные в исследовании AFFIRM, подтвердили, что бета-адреноблокаторы являются наиболее эффективными лекарственными средствами для контроля частоты сокращений у пациентов с ФП ($p < 0,0001$), при этом общий контроль ЧСС достигался у 70% пациентов, получавших бета-адреноблокатор, по сравнению с антагонистами кальция или дигоксином. Контроль частоты сердечных сокращений считался достигнутым, когда средняя частота в покое составляла ≤ 80 ударов в минуту и оставалась ≤ 100 ударов в минуту в течение 24 ч мониторинга либо не достигала 110 ударов в минуту после 6-минутной ходьбы [12].

Неинвазивное исследование пациентов с ФП показало, что риск смерти был ниже для пациентов, получавших пульс-урежающую терапию бета-адреноблокаторами (HR 0,76; 95% ДИ 0,74–0,78), по сравнению с контрольной группой, которая не получала терапии для контроля ЧСС [28].

В исследовании AF-SHF использование бета-адреноблокаторов также было связано со значительно более низкой смертностью от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью и ФП (ОР 0,72, $p = 0,018$), хотя никакого влияния на частоту госпитализаций не наблюдалось [29].

По данным исследования Шведского регистра сердечной недостаточности, применение бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ было связано с уменьшением общей смертности у пациентов с или без ФП. Более высокая частота сердечных сокращений в покое была связана с повышенной смертностью у пациентов с синусовым ритмом, а также с ФП, когда частота сердечных сокращений превышала 100 ударов в минуту [30].

Метаанализ результатов десяти РКИ по изучению применения бета-адреноблокаторов в совместной группе пациентов с сердечной недостаточностью показал сходные результаты со значительным снижением смертности от всех причин у пациентов с синусовым ритмом (HR 0,73, 95% ДИ 0,67–0,80, $p < 0,001$), но не у пациентов с ФП [31].

Предотвращение рецидивирующей фибрилляции предсердий

Другая цель использования бета-адреноблокаторов – это предотвращение рецидивов ФП. После 6 месяцев наблюдения было показано, что применение метопролола значительно снижает риск рецидива ФП по сравнению с плацебо у пациентов с персистирующей ФП после кардиоверсии. У тех, кто имел рецидив, частота сердечных сокращений была значительно ниже в группе метопролола [12].

При анализе данных клинического исследования MERIT-HF было выявлено, что использование бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью значительно снижало риск возникновения новой ФП по сравнению с плацебо (ОР 0,53; $p = 0,0005$) [12].

Метаанализ семи исследований по изучению сердечной недостаточности также выявил, что бета-адреноблокаторы значительно снижают частоту возникновения ФП, при этом снижение ОР составляет 27% ($p < 0,001$) [12].

Что касается выживаемости, данные исследования COMET показали, что вновь возникшая ФП является независимым предиктором долгосрочной смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью [12].

У пациентов после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка применение бета-адреноблокаторов существенно снижало частоту возникновения фибрилляции или трепетания предсердий (HR 0,41; $p = 0,0003$); соответствующий риск развития желудочковой тахикардии был еще ниже (HR 0,24; $p < 0,0001$) [12].

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Сахарный диабет (СД) и ожирение тесно коррелируют с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связаны с повышенным риском развития основных сердечно-сосудистых событий, включая ИБС, инсульт и сердечную недостаточность. Риск еще более усугубляется у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. Как метаболический синдром, так и СД связаны с высокой активностью адренергической системы, что приводит к повреждению миокарда и сосудов. Следовательно, риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца в два-четыре раза выше у пациентов с СД, чем у пациентов без СД [12].

Несмотря на подтверждающие факты и рекомендации, врачи все еще неохотно назначают бета-адреноблокаторы пациентам с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно пациентам с наиболее тяжелым течением заболевания, пациентам с высоким риском, которые могут извлечь наибольшую пользу из соответствующей терапии [12].

Были высказаны опасения по поводу использования β -адреноблокаторов в диабетической популяции или у лиц с повышенным риском развития СД из-за возможного ухудшения метаболического влияния некоторых из этих агентов. Кроме того, предполагалось, что риск длительной гипогликемии будет выше при неселективной β -адреноблокаде у пациентов, использующих инсулин или препараты сульфонилмочевины. Тем не менее не было выявлено существенных различий в риске развития гипогликемии на фоне приема бета-адреноблокаторов в когорте из 13559 пожилых пациентов с СД по сравнению с пациентами, не принимавшими блокаторы адренорецепторов. Была зарегистрирована только незначительная тенденция в пользу кардиоселективных препаратов по сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами [12].

Метаболические изменения, связанные с приемом бета-адреноблокаторов, могут включать повышение уровня глюкозы в крови и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}); снижение чувствительности к инсулину и изменения уровней триглицеридов и липопротеинов, по-видимому, связаны с блокадой β_2 - и β_3 -адренорецепторов [32]. Следовательно, в то время как неселективные препараты могут вызывать ухудшение метаболических параметров, эти нарушения наблюдаются в гораздо меньшей степени при применении β_1 -кардиоселективных средств [12].

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC, все классы антигипертензивных препаратов рекомендуются и могут использоваться у пациентов с артериальной гипертензией и СД (уровень доказательности IA). Среди них для лечения пациентов с метаболическим синдромом следует рассмотреть антигипертензивные средства, которые потенциально улучшают или по крайней мере не ухудшают чувствительность тканей к инсулину (доказательность уровня IIa C) [33].

При СД с систолической сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторы рекомендуются для снижения смертности и госпитализации в соответствии с совместными рекомендациями ESC/EASD (уровень доказательности IA). Назначение бета-адреноблокаторов следует рассматривать у пациентов с СД и ОКС для снижения смертности и заболеваемости (доказательства уровня IIa B). Бета-адреноблокаторы также рекомендуются пациентам как с сердечной недостаточностью, так и после перенесенного острого инфаркта миокарда с целью предотвращения внезапной сердечной смерти у пациентов с СД (уровень доказательности IA) [34].

Сахарный диабет и гипертония

Хотя использование β -адреноблокаторов было связано с повышенным риском развития СД 2-го типа, влияние неблагоприятных метаболических эффектов, по-видимому, намного меньше у пациентов с установленным СД, получающих адекватную терапию, по сравнению с преимуществами контроля артериального давления у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией [34].

Жесткий контроль артериального давления может быть более важным фактором, чем гликемический контроль, для защиты этих пациентов от макрососудистых и микрососудистых осложнений, а также, возможно, значительно повышающих их выживаемость [12].

Сахарный диабет и сердечная недостаточность

Метаанализы основных исследований по изучению сердечной недостаточности (Австралийско-Новозеландская совместная исследовательская группа по сердечной недостаточности, BEST, CAPRICORN, CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF, MOCHA, PRECISE и др.) показывают аналогичное и значительное преимущество по выживанию (бета-адреноблокаторы сравнивали с плацебо в диабетической и недиабетической популяциях (в диапазоне от 16 до 28% и от 28 до 37% соответственно), 95% ДИ. Относительное снижение смертности показывает менее благоприятную тенденцию для пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без диабета. Однако так как абсолютный риск смертности значительно выше у пациентов с СД, то снижение абсолютной смертности должно быть равно или даже больше в популяции людей с СД [12].

Подгрупповые анализы отдельных крупных исследований сердечной недостаточности также показывают аналогичное снижение госпитализаций и улучшение симптомов у пациентов с СД и без него [12].

Сахарный диабет и инфаркт миокарда

Было показано, что у пациентов с ИМ и СД бета-адреноблокаторы снижают риск позднего инфаркта, внезапной смерти и аритмий и повышают смертность в соответствии с ретроспективным анализом исследования MIAMI и гетероборского исследования по изучению метопролола [12].

Данные из многоцентровой когорты из 2024 пациентов показали, что использование бета-адреноблокаторов является независимым предиктором 1-летней выживаемости после выписки из стационара у пациентов с СД после ИМ. Пациенты с СД, получавшие терапию бета-адреноблокаторами, имели смертность 10% по сравнению с 23% для тех, кто не получал бета-адреноблокаторы [12].

В ретроспективном анализе пациентов с ИБС и инсулиннезависимым СД из исследования VIP пациенты, получавшие терапию бета-адреноблокаторами, имели сниженный риск смертности (ОР 0,58; $p = 0,0001$) после 3 лет наблюдения по сравнению с пациентами, не принимавшими бета-адреноблокаторы [12].

Большое обсервационное исследование, включающее 59445 пациентов с СД, показало снижение смертности на 36% через 2 года после ИМ у тех, кто принимал бета-адреноблокаторы. Снижение смертности у пациентов без осложнений составило 40%. Опять же, хотя относительная выгода по сравнению с пациентами без СД, по-видимому, несколько меньше из-за высокого уровня смертности среди пациентов с СД после ИМ, ожидается, что абсолютная выгода по показателю выживаемости будет намного больше у пациентов с СД [12].

РОЛЬ АЛЛОПУРИНОЛА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гиперурикемия

Было показано, что повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (МКСК) тесно связано с метаболическим синдромом и другими родственными состояниями. Развитие метаболического синдрома происходит почти у 76% пациентов с подагрическим артритом. Более того, считают, что повышение уровня распространения гиперурикемии по всему миру напрямую связано с повышением частоты развития ожирения и метаболического синдрома. Данная связь может быть обусловлена стимулирующим воздействием инсулина на реабсорбцию урата в проксимальных канальцах.

Повышение уровня МКСК также связано с гипертензией и заболеваниями почек. Данное состояние присутствует у более чем 75% пациентов со злокачественной гипертензией [35].

Имеется относительно большое количество данных, которые позволяют предположить, что мочевая кислота является прооксидантом и может приводить к повышению содержания кислородных радикалов в кровотоке, что, в свою очередь, может привести к окислению липидов, которое приводит к развитию дисфункции эндотелия сосудов, воспалению, нарушению синтеза оксида азота, атеросклерозу и тромбогенезу. В животных моделях растворимая мочевая кислота оказывала провоспалительное и пролиферативное действие на клетки гладкой мускулатуры сосудов.

Было продемонстрировано, что мочевая кислота независимо связана с уровнями С-реактивного белка, интерлейкина-6, интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли альфа [36].

Гиперурикемия приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, что способствует повышению всасывания ионов натрия [36].

Несколько механизмов могут привести к тому, что метаболический путь мочевой кислоты может быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Действие ксантиноксидазы приводит к образованию супероксидных анионов [37]. Это может означать, что активность ксантиноксидазы является ключевым фактором риска, а мочевая кислота – просто эпифеномен [37]. Примечательно, что некоторые предварительные интервенционные исследования показали, что ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол снижает артериальное давление у

подростков с гипертонической болезнью и оказывает антиишемический эффект у пациентов со стенокардией (табл. 3) [37, 38]. Аллопуринол также уменьшал риск сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в небольшом исследовании пациентов с почечной недостаточностью [39]. Недавнее исследование показало, что гиперурикемия была в значительной степени связана с плохими исходами у пациентов с сердечной недостаточностью без хронической болезни почек, но не у пациентов с гиперурикемией с почечной недостаточностью [40]. Последнее может свидетельствовать о том, что гиперурикемия может предсказать плохие результаты, прежде всего как маркер активности ксантиноксидазы, а не из-за нарушения почечной экскреции мочевой кислоты [37].

Анализ результатов 29 проспективных когортных исследований ($n = 958410$ участников) показал, что гиперурикемия была связана с повышенным риском заболеваемости ИБС (скорректированный ОР 1,13; 95% ДИ от 1,05 до 1,21) и смертности (скорректированный ОР 1,27; 95% ДИ от 1,16 до 1,39). Для каждого повышения уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл суммарный коэффициент смертности от ИБС составлял 1,13 (95% ДИ от 1,06 до 1,20). Анализ доза-ответ показал, что суммарный ОР смертности от ИБС для повышения уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл составил 1,02 (95% ДИ от 0,84 до 1,24) без гетерогенности среди мужчин ($P = 0,879$, $I(2) = 0\%$) и 2,44 (95% ДИ от 1,69 до 3,54) без гетерогенности среди женщин ($P = 0,526$, $I(2) = 0\%$). Повышенный риск ИБС, связанный с гиперурикемией, был постоянным в большинстве подгрупп. Гиперурикемия может увеличить риск развития ИБС, особенно смертности от ИБС у женщин [36].

Результаты этого метаанализа демонстрируют, что гиперурикемия проспективно связана со значительно повышенным риском заболеваемости и смертности от ИБС. Кроме того, связь сохранялась и оставалась статистически значимой в большинстве подгрупп, стратифицированных по различным исследованиям и характеристикам участников. Общий риск смертности от ИБС увеличивался на 15% при каждом увеличении на 1 мг/дл мочевой кислоты; эта связь, по-видимому, сильнее у женщин, чем у мужчин. Анализ доза-ответ показал более высокий риск смертности от ИБС на 1 мг/дл прироста уровня мочевой кислоты в сыворотке у женщин, но не выявил существенной тенденции в отношении заболеваемости мужчин и ИБС. Эти результаты доза-ответ следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в каждый анализ было включено ограниченное количество исследований.

● **Таблица 3.** Характеристики аллопуринола (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 3.** Allopurinol characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	Показания (ССЗ)	Суточная доза (мг/сут)	F, %	T_{max} , ч	Vd, л/кг	Активный метаболит	$T_{1/2}$, ч	Путь экскреции
Аллопуринол	Гиперурикемия как фактор риска развития ССЗ, подагра и др.	100–900	67–90	1,5	1,6	+ оксипуринол	1–2 $T_{1/2}$ оксипуринола-13–30 ч	При приеме per os 20% выводится с калом, 10% экскретируется почками, 70% выводится с мочой в виде оксипуринола

За последние десятилетия обширные проспективные исследования сообщили о связи гиперурикемии в сочетании с риском развития ССЗ (включая ИБС и инсульт) [36, 41–44].

Однако роль сывороточного уровня мочевой кислоты в развитии ИБС все еще остается противоречивой. В некоторых исследованиях не было обнаружено связи между гиперурикемией и риском развития ИБС [37, 45, 46]. Тем не менее Chuang S.Y. и его коллеги проанализировали данные большой китайской когорты с 7,33 года наблюдения и обнаружили, что гиперурикемия была независимо связана с развитием ишемической болезни сердца [47]. Аналогично предыдущему анализу исследования риска смертности от уровня аполипопротеинов (AMORIS) анализ результатов данных 417734 участников исследования также подтвердил положительную связь между гиперурикемией и риском развития ИБС как у мужчин, так и у женщин [48]. Но в этих исследованиях не оценивались и не корректировались такие важные факторы риска, как использование гипотензивных препаратов и др. Диуретики часто используются для контроля гипертензии и, как сообщалось, повышают уровень сывороточной мочевой кислоты.

Результаты исследования Framingham Heart Study показали, что мочевая кислота не играет причинной роли в развитии ИБС, независимо от использования диуретиков. Тем не менее в Первой национальной программе проверки здоровья и питания (NHANES I) эпидемиологическое исследование показало, что уровень мочевой кислоты является прогностическим фактором смертности от ишемической болезни сердца среди женщин, при этом среди мужчин не было выявлено никаких взаимосвязей. Эти ассоциации не зависели от применения антигипертензивных средств и диуретиков.

Помимо гипертензии, использования диуретиков, возраста, также играют важную роль и другие факторы, такие как курение, потребление алкоголя и показатель индекса массы тела. В рамках проекта Чикагской ассоциации кардиологов было выявлено, что смертность от ИБС была связана с уровнями мочевой кислоты в группе пациентов в возрасте от 55 до 64 лет, но не в группе 45–54 лет. Но в исследовании по изучению риска смертности в зависимости от уровня аполипопротеинов (AMORIS) результаты подтвердили положительную связь между гиперурикемией и риском развития ИБС. Эти связи не зависели от возраста [48]. С другой стороны, Freedman et al. обнаружили, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был предиктором смертности от ишемической болезни сердца среди женщин в возрасте ≥ 55 лет, но среди мужчин и пациентов в возрасте < 55 лет не было выявлено никаких связей.

Была выявлена неоднородность характеристик исследуемых групп, которая не сильно изменилась при анализе в подгруппах. В популяциях существуют различия по уровню мочевой кислоты у мужчин и женщин в разных странах, поэтому в рамках анализа подгрупп пол и географическая область были рассмотрены как возможные источники неоднородности. Женщины чаще, чем мужчины, имели более высокую распространенность артери-

альной гипертензии и высокого уровня ЛПНП. Среди женщин, находящихся в менопаузальном периоде, распространенность была выше, чем среди мужчин. Анализ чувствительности показал, что исключение скорректированных по возрасту исследований не изменило объединенные относительные риски. Таким образом, наличие неоднородности требует осторожности при интерпретации текущих результатов метаанализа. Однако, хотя метарегрессия не может объяснить уровень неоднородности, при интерпретации результатов стоит обсудить некоторые различия между исследованиями.

На сегодняшний день гиперурикемию обычно определяют как концентрацию сывороточного урата, превышающую предел растворимости (около 6,8 мг/дл). Кроме того, это обычное биохимическое отклонение, которое отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами и предрасполагает к развитию подагры. Как упоминалось ранее, определение гиперурикемии варьировало от 5,6 до 7,7 мг/дл у мужчин и от 4,7 до 7,0 мг/дл у женщин. Таким образом, эти неоднозначные измерения могут недооценивать или переоценивать истинные связи между гиперурикемией и риском развития заболеваний коронарной артерии.

Другим возможным объяснением различий между исследованиями может быть классификация результатов. Определение ишемической болезни сердца было противоречивым: конечной точкой шести исследований был инфаркт миокарда [48]; у четырех были ишемическая болезнь сердца [47]. Если бы они были включены с единообразным определением, доказательства могли бы быть сильнее.

Измерение уровня мочевой кислоты является частью скринингового обследования пациентов с артериальной гипертензией. На текущий момент показано, что при повышении мочевой кислоты $> 6,8$ мг/дл (0,4045 ммоль/л) риск существенно возрастает [49].

В настоящее время разработан Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, в основе которого лежит пятиступенчатый подход алгоритма ведения пациентов с гиперурикемией [50, 51].

Медикаментозная коррекция гиперурикемии

■ **Шаг 1.** Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень МК > 6 мг/дл (360 мкмоль/л).

■ **Шаг 2.** Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л).

■ **Шаг 3.** Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменения образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови.

■ **Шаг 4.** Начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК.

■ **Шаг 5.** Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урикозурик).

РОЛЬ РОЗУВАСТАТИНА/ЭЗЕТИМИБА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дислипидемия

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации общего ХС, ХС-ЛПНП и Апо В (главного белкового компонента ЛПНП) способствуют развитию атеросклероза. Кроме того, сниженная концентрация ХС-ЛПВП ассоциируется с развитием атеросклероза. Результаты эпидемиологических исследований продемонстрировали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность находятся в прямой зависимости от концентраций общего ХС и ХС-ЛПНП и в обратной зависимости от концентрации ХС-ЛПВП. Как и ЛПНП, липопротеины, богатые ХС и ТГ, включая ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты, также могут способствовать развитию атеросклероза².

Методы медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии постоянно развиваются. Основной целью лечения является предотвращение или снижение риска и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя сывороточный холестерин является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, снижение уровня холестерина с помощью лекарств является лишь одним из ряда методов снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Модификация питания и образа жизни является неотъемлемой частью управления рисками. Решение о начале терапии гиполипидемическими препаратами обычно основывается на оценке общего сердечно-сосудистого риска. В настоящее время статины (главным образом снижающие концентрацию общего холестерина и ЛПНП, в меньшей степени оказывающие влияние на повышение ЛПВП и снижение триглицеридов) являются гиполипидемическими средствами как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако небольшая, но значительная часть пациентов (1–3%) не могут переносить статины (например, из-за миалгии или желудочно-кишечных расстройств) или имеют противопоказания (например, имеющие активное заболевание печени или получающие другие лекарственные препараты, которые способны вступать во взаимодействие со статинами).

Эзетимиб снижает уровень ЛПНП, блокируя кишечную абсорбцию пищевого и желчного холестерина и родственных растительных стеролов, не влияя на усвоение триглицеридов или жирорастворимых витаминов [52].

В исследовании АСТЕ изучалась безопасность и эффективность комбинации эзетимиба и розувастатина в начальной дозе 5 или 10 мг при терапии больных с гиперхолестеринемией и умеренно высоким или высо-

ким риском ИБС. В данном исследовании проводилось сравнение стратегий терапии в комбинации с эзетимибом или с увеличением дозы у больных ИБС с умеренно высоким или высоким риском и уровнем ЛПНП выше целевых значений, рекомендованных NCEP ATP III, после начала терапии розувастатином.

Результаты данного исследования показали, что при комбинации стабильной начальной дозы розувастатина с эзетимибом в дозе 10 мг снижение уровня ЛПНП и достижение целевых показателей ЛПНП зарегистрировано значительно чаще, чем при увеличении дозы розувастатина. При дополнении текущей терапии розувастатином в дозе 5 или 10 мг эзетимибом обнаружено дополнительное значимое снижение уровня холестерина ЛПНП на 21% относительно исходного уровня. Тем временем удвоение дозы розувастатина до 10 или 20 мг снизило уровень холестерина ЛПНП на 5,7% (разница между группами составила 15,2%, $p < 0,001$). По отдельности терапия эзетимибом в комбинации с розувастатином в дозе 5 мг снизила уровень холестерина ЛПНП больше, чем розувастатин в дозе 10 мг (12,3% разницы, $p < 0,001$), а терапия эзетимибом в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг снизила уровень холестерина ЛПНП больше, чем розувастатин в дозе 20 мг (17,5% разницы, $p < 0,001$). По сравнению с увеличением дозы розувастатина, комбинация с эзетимибом помогла добиться значительно большего снижения уровня холестерина ЛПНП < 70 или < 100 мг/дл (59,4% против 30,9%, $p < 0,001$) и < 70 мг/дл у всех испытуемых (43,8% против 17,5%, $p < 0,001$), а также значительно большего снижения общего холестерина, холестерина липопротеинов невысокой плотности и аполипопротеина В ($p < 0,001$) и аналогичного эффекта на другие параметры липидов. В целом нежелательные явления во всех группах были сопоставимыми.

По сравнению с увеличением вдвое дозы розувастатина терапия комбинацией эзетимиба в дозе 10 мг и розувастатина в стабильной дозе 5 или 10 мг показала более значимое влияние на многие липидные параметры и способствовала достижению целевых показателей ЛПНП у большего количества пациентов с умеренно высоким (высоким) риском ишемической болезни сердца [53]. В других исследованиях эта комбинация также значительно улучшила снижение уровней ЛПНП по сравнению с удвоением дозы статина (13–20%) и после перехода от монотерапии статинами к комбинированной терапии эзетимибом и статинами (11–15%) (табл. 4, 5) [52].

Показания к назначению розувастатина/эзетимиба³: первичная гиперхолестеринемия (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии). Розувастатин/эзетимиб назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации.

² <https://grls.rosminzdrav.ru>.

³ <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 4.** Характеристика розувастатина (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 4.** Rosuvastatin characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	F, %	Связь с белками, %	Vd, л	T _{max} , ч	Метаболизм	Путь экскреции
Розувастатин	20	90	134	5	Ограниченный метаболизм (10%). Метаболизируется через систему цитохрома Р 450 (изфермент CYP2C9). Активный метаболит – N-десметил	90% выводится в неизменном виде через кишечник, остальная часть – почками.

● **Таблица 5.** Характеристика эзетимиба (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 5.** Ezetimib characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	F, %	Связь с белками, %	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Путь экскреции
Эзетимиб	Невозможно определить	Эзетимиб – 99,7%, Эзетимиб-глюкуронид – 88–92%	Эзетимиб-глюкуронид – через 1–2 ч, эзетимиб – через 4–12 ч	22	78% выводится через кишечник с желчью, 11% – через почки

● **Таблица 6.** Характеристика рамиприла (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 6.** Ramipril characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	Показания (ССЗ)	Суточная доза (мг/сут)	F, %	T _{1/2} , ч	Путь экскреции
Рамиприл	АГ, ХСН, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, СН с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней после ОИМ	2,5–10	15–28% рамиприла	13–17 ч	39% – через кишечник, 60% – почками при приеме внутрь

*Способы применения и дозы*⁴: рекомендуемая суточная доза – 1 капсула в сутки. Препарат предназначен пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации. Лечение комбинированным препаратом можно начать только после установления необходимых доз монокомпонента. После титрации дозы можно переходить на лечение соответствующим препаратом с фиксированными дозами.

РОЛЬ РАМИПРИЛА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) остается важной целью в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Существенное воздействие на столь разностороннюю систему оказывают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Важно отметить, что, наряду с РААС, иАПФ уменьшают возбудимость симпатико-адреналовой системы, гиперреактивность которой занимает важное место в генезе АГ [54].

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что, с одной стороны, приводит к уменьшению образования ангиотензина II – основного компонента РААС, а с другой стороны, уменьшает деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обу-

словливает фармакологические эффекты иАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек.

Препараты этой группы обладают необходимым спектром активности, потенциально значимым на фоне нарушений нейрогормонального статуса при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). В настоящее время иАПФ являются средствами выбора в профилактике и лечении диабетической нефропатии за счет наличия нефропротективных свойств.

Одним из наиболее изученных по широкому спектру показаний иАПФ является рамиприл. Препарат характеризуется высокой липофильностью, тканевой специфичностью, длительным периодом полувыведения, что позволяет применять его один раз в сутки (табл. 6).

ПАЦИЕНТЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ

В исследование HOPE были включены пациенты с высоким риском развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий из-за их возраста (>55 лет), существующих или предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета. У диабетиков был по крайней мере еще один фактор риска: либо известные сосудистые заболевания, либо другие факторы, такие как курение сигарет, высокий уровень холестерина или артериальная гипертензия.

Рамиприл или плацебо добавляли к сопутствующей терапии, которая включала в себя у значительной части

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru>.

пациентов антигипертензивные препараты (кроме иАПФ), гиполипидемические средства или аспирин. В результате, несмотря на наличие гипертензии в анамнезе, почти у 50% пациентов исходное артериальное давление (АД) было нормальным, а снижение АД, связанное с приемом рамиприла, было умеренным (падение систолического АД на 3–4 мм рт. ст. и диастолического АД на 1–2 мм рт. ст.). Исследование было прекращено на ранней стадии из-за убедительных доказательств преимуществ терапии рамиприлом по влиянию на комбинированную первичную конечную точку, включающую в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный инсульт (14% против 17,8% для рамиприла и плацебо соответственно, относительное снижение риска на 22%, $p < 0,001$). Было зарегистрировано снижение риска развития инсульта на 32%, инфаркта миокарда – на 20%, сердечно-сосудистой смертности на 26% и смертности от всех причин – на 16%, а также снижение риска некоторых других конечных точек, включая сердечную недостаточность, и процедуры реваскуляризации миокарда. Результаты, полученные в подгруппе пациентов с сахарным диабетом, в которую было включено 3577 больных, были еще более значимыми. В данной подгруппе было выявлено снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки на 25%. Множественный регрессионный анализ диабетической подгруппы показал аналогичное снижение относительного риска даже после учета последствий снижения АД. Возможные объяснения преимуществ, не связанных с антигипертензивным эффектом рамиприла, включают подавление пролиферации интимы, гладких мышц сосудов и вероятную стабилизацию атеросклеротических бляшек, индуцированных ангиотензином II.

Интересное открытие в исследовании HOPE заключается также в том, что терапия рамиприлом была связана со значительным снижением (на 34%) риска развития впервые выявленного диабета. Прием ингибиторов АПФ (рамиприла) может предотвратить развитие сахарного диабета у пациентов без диабета, имеющих высокий риск развития данного заболевания [55].

Результаты исследования HOPE говорят о том, что снижать АД, которое уже находится в «нормальном» диапазоне, особенно у пациентов с известными сосудистыми факторами риска, полезно и безопасно. Это позволяет говорить о возможности применения иАПФ, в частности рамиприла, не только у пациентов с дисфункцией левого желудочка, артериальной гипертензией или диабетической микроальбуминурией, но и у пациентов, входящих в группу высокого сердечно-сосудистого риска.

Артериальная гипертензия

Комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов успешно используется в антигипертензивной терапии в течение многих лет. Комбинации фиксированной дозы рамиприла/амлодипина оказывают благотворное влияние на пациентов для достижения целевого артериального давления (АД). Исследование RAMONA было направлено на

оценку эффективности и безопасности комбинаций фиксированных доз рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией.

6423 пациента завершили исследование. Среди этих пациентов 1276 (19,9%) страдали сахарным диабетом 2-го типа. Средний возраст этих больных диабетом составил $64,2 \pm 10,0$ лет; 707 (55,4%) пациентов были мужчинами. Целевое АД было достигнуто у 891 (69,8%) пациента с диабетом на 3-м визите (первичная конечная точка). АД снизилось с $157,5/91,3 \pm 9,6/7,6$ мм рт. ст. (посещение 1) до $130,9/79,6 \pm 7,4/5,8$ мм рт. ст. (посещение 3). Что касается вторичной конечной точки исследования, общий холестерин снизился с $5,50 \pm 1,13$ ммоль/л (посещение 1) до $5,20 \pm 0,95$ ммоль/л ($p = 0,000$), уровень холестерина липопротеинов низкой плотности снизился с $3,20 \pm 0,93$ ммоль/л до $3,00 \pm 0,77$ ммоль/л ($p = 0,000$), уровень триглицеридов снизился с $2,20 \pm 1,14$ ммоль/л до $2,00 \pm 1,97$ ммоль/л ($p = 0,000$), а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности увеличился с $1,30 \pm 0,42$ до $1,35 \pm 0,30$ ммоль/л ($p = 0,001$) до конца 4-го месяца (посещение 3). Уровень глюкозы в крови натощак у пациентов с гипертонической болезнью снизился с $7,20 \pm 1,88$ ммоль/л до $6,70 \pm 1,38$ ммоль/л ($p = 0,000$), а уровень HbA1c снизился с $7,90 \pm 1,78\%$ до $7,60 \pm 1,83\%$ ($p = 0,000$). Различные комбинации фиксированной дозы рамиприл/амлодипин переносились хорошо, и никаких побочных эффектов, связанных с применением препарата, не наблюдалось.

Комбинация фиксированных доз рамиприла/амлодипина была эффективной у пациентов с гипертонической болезнью, у которых ранее не удавалось достичь целевого АД [56].

ИБС, ОИМ, СН

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIRE, в котором изучалось влияние рамиприла на прогноз у пациентов, перенесших ОИМ, подвергшихся системному тромболизису, но, несмотря на проводимую терапию, имеющих признаки сердечной недостаточности и высокий сердечно-сосудистый риск, были получены следующие результаты.

При анализе результатов выявлено, что смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, которым проводилась терапия рамиприлом (170 смертей; 17%), по сравнению с группой, получавшей плацебо (222 смерти; 23%). Наблюдаемое снижение риска составило 27% (95% CI от 11% до 40%; $p = 0,002$). Анализ предварительно определенных вторичных исходов выявил снижение риска на 19% для первого подтвержденного исхода (т.е. первого события у отдельного пациента), а именно: смерть, тяжелая/резистентная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или инсульт (95% CI 5% до 31%; $p = 0,008$). Пероральное назначение рамиприла пациентам с клиническими признаками преходящей или продолжающейся сердечной недостаточности, начатое между 2-м и 9-м днем после инфаркта миокарда, привело к значительному снижению преждевременной смерти от всех причин. Это преимущество стало очевидным уже через 30 дней и было одинаковым для целого ряда подгрупп [57].

Положительное влияние на выживаемость после перенесенного острого инфаркта миокарда оказывает терапия тромболитическими средствами, аспирином и бета-адреноблокаторами. Однако остается значительная подгруппа пациентов, имеющих клинические признаки сердечной недостаточности и относительные или абсолютные противопоказания к бета-адреноблокаторам. У этих пациентов значительно повышен риск смертельных и нефатальных ишемических, аритмических и гемодинамических событий. В этой подгруппе пациентов высокого риска была исследована эффективность терапии рамиприлом в предположении, что это благоприятно отразится на показателе выживаемости.

2006 пациентов, у которых имелись клинические признаки сердечной недостаточности в любое время после острого инфаркта миокарда (ОИМ), были набраны из 144 центров в 14 странах. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: 992 пациента получали плацебо, а 1014 пациентам был назначен рамиприл на 3–10 день после ОИМ (1 день). Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью, устойчивой к традиционной терапии, у которых лечащий врач считал использование иАПФ обязательным, были исключены. Последующее наблюдение продолжалось минимум 6 месяцев и в среднем 15 месяцев. При анализе данных показатель смертности от всех причин был значительно ниже у пациентов, получавших рамиприл (170 смертей; 17%), по сравнению с теми, кто был рандомизирован в группу плацебо (222 смерти; 23%). Наблюдаемое снижение риска составило 27% (95% CI от 11% до 40%; $p = 0,002$). Анализ предварительно определенных вторичных исходов выявил снижение риска на 19% для первого подтвержденного исхода (т.е. первого события у отдельного пациента), а именно: смерти, тяжелой/стойкой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или инсульта (95% CI 5% до 31%; $p = 0,008$). Пероральное назначение рампирила пациентам с клиническими признаками преходящей или продолжающейся сердечной недостаточности, начатое между 2-м и 9-м днем после инфаркта миокарда, привело к значительному снижению преждевременной смерти от всех причин. Это преимущество стало очевидным уже через 30 дней и было одинаковым для целого ряда подгрупп.

Ожирение, нефропатия

Ожирение может увеличить риск прогрессирования ХБП. При анализе результатов, полученных в исследовании эффективности рамиприла при нефропатии (REIN), было оценено влияние терапии рамиприлом на частоту возникновения почечных событий у пациентов с избыточным весом или ожирением. Из 337 участников исследования 105 (31,1%) имели избыточную массу тела, а 49 (14,5%) страдали ожирением. Среди пациентов, получавших плацебо, частота возникновения изучаемых почечных событий была значительно выше у пациентов с ожирением, чем у пациентов с избыточной массой тела

(24 против 11 случаев / 100 человеко-лет) или по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (10 событий / 100 человеко-лет). Аналогичная картина наблюдалась при оценке комбинированной конечной точки изучаемых почечных событий или удвоения сывороточного креатинина. Рамиприл снижал частоту почечных событий во всех группах, но эффект был выше у пациентов, страдающих ожирением (снижение частоты заболеваемости на 86% для изучаемых почечных событий и 79% для комбинированной конечной точки), по сравнению с группой пациентов с избыточной массой тела (снижение частоты заболеваемости на 45 и 48% соответственно) или с нормальным ИМТ (снижение заболеваемости на 42 и 45% соответственно). В данном исследовании была подтверждена взаимосвязь между ИМТ и эффективностью рамиприла. Аналогичные изменения выявлены в отношении показателя суточной экскреции белка. Таким образом, ожирение является предиктором более высокой частоты развития почечных событий, но терапия рамиприлом существенно снижает этот риск. Кроме того, нефропротективный эффект рамиприла более выражен у пациентов с ожирением по сравнению с группой без ожирения [55, 58].

ВЫВОДЫ

В общей структуре смертности населения Российской Федерации ССЗ составляют 56%, среди которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ).

В России в 2015 г. умерло от болезней системы кровообращения 930102 человека, что составило 48,7%, в том числе 494638 (53,2%) человек от ИБС и 290300 (31,2%) человек – от ЦВЗ. По данным американских исследователей, распространенность ИБС к 2030 г. увеличится на 9,3%, гипертонии – на 9,9%, ИБС – на 16,6%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта – на 25%.

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald высказали гипотезу о том, что последовательность развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в первую очередь ИБС, может быть представлена в виде цепи событий, или сердечно-сосудистого континуума. Доказано, что, прерывая цепь последовательных событий на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, можно предотвратить или замедлить развитие заболеваний сердца и продлить жизнь пациенту.

Факторы риска ССЗ в известной степени являются пусковым механизмом для последующего развития патологических состояний. Различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Из названия следует, что модифицируемые факторы можно предупредить или уменьшить их влияние, иначе говоря, изменить на фоне вмешательства. К модифицируемым факторам риска относятся артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, гиперурикемия, избыточная масса тела или ожирение, склонность к тахикардии (ЧСС в покое более 80 уд/мин) и др.

Фармакотерапия модифицированных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, входящих в сердечно-сосудистый континуум, является многоуровневой и обращенной к разным звеньям. Необходимость полифармакотерапии создает предпосылки для нежелательных лекарственных взаимодействий и увеличения количества нежелательных эффектов. Одной из возможностей оптимизации лечения является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием.

Приведенные результаты клинических исследований позволяют утверждать, что к препаратам, удовлетворяющим всем этим высоким требованиям, можно отнести иАПФ (рамиприл), бета-адреноблокаторы (метопролол), гиполипидемические средства (комбинированный препарат розувастатин/эзетимиб), аллопуринол [2].



Поступила / Received: 06.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 23.12.2019
Принята в печать / Accepted: 25.12.2019

Список литературы / References

- Volpe M., Camm J., Coca A., Unger T. The cardiovascular continuum refined: A hypothesis. *Blood Press.* 2010;19(5):273–277. doi: 10.3109/08037051.2010.481072.
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6):5–56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):5–56. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/321726356_Comorbidities_in_practice_Clinical_guidelines. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J. et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation.* 2006;114(25):2850–2870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal.* 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., Carnethon M., Dai S., De Simone G. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 update. A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):e46–e215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.
- Morris J., Dunham A. *Metoprolol*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923>.
- Барбараш О.Л., Зыков М.В. Эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением у больных артериальной гипертензией: результаты исследования Эра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2010;6(2):160–165. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-2-160-165.
- Barbarash O.L., Zykov M.V. Efficacy and safety of controlled release metoprolol tartrate in patients with arterial hypertension: ERA study results. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(2):160–165. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-2-160-165.
- Espinola-Klein C., Weisser G., Jagodzinski A., Savvidis S., Warnholtz A., Mir-Abolfazel Ostad et al. β -Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension: Results From the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial. *Hypertension.* 2011;58(2):148–154. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169.
- Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30–41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
- Dézi C.A., Szentes V. The Real Role of β -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(5):361–373. doi: 10.1007/s40256-017-0221-8.
- Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., Van Tassel B. et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013;346(7855):55. doi: 10.1136/bmj.f55.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation.* 2013;128(16):1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
- Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J.-P. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851–2906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211.
- Lin T.Y., Chen C.Y., Huang Y.B. Evaluating the effectiveness of different beta-adrenoceptor blockers in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2017(230):378–383. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.098.
- Böhm M., Link A., Cai D., Nieminen M.S., Filippatos G.S., Salem R. et al. Beneficial association of β -blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: Data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. *Crit Care Med.* 2011;39(5):940–944. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a91ed.
- Bavishi C., Chatterjee S., Ather S., Patel D., Messerli F.H. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):193–201. doi: 10.1007/s10741-014-9453-8.
- Liu F., Chen Y., Feng X., Teng Z., Yuan Y., Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90555. doi: 10.1371/journal.pone.0090555.
- Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., Aronow W.S., Black H.R., Blumenthal R.S. et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1372–1407. doi: 10.1161/HYP.0000000000000018.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
- Bangalore S., Bhatt D.L., Steg P.G., Weber M.A., Boden W.E., Hamm C.W. et al. B-Blockers and Cardiovascular Events in Patients With and Without Myocardial Infarction. Post Hoc Analysis From the CHARISMA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(6):872–881. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073.
- Husted S.E., Ohman E.M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet.* 2015(386):691–701. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61283-1.
- Huang H.L., Fox K.A. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J.* 2012;57(2):69–75. doi: 10.1258/2Fsmj.2011.011274.
- Ambrosio G., Flather M.D., Böhm M., Cohen-Solal A., Murrone A., Mascagni F. et al. β -Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart.* 2011;97:209–214. doi: 10.1136/hrt.2010.207365.
- Misumida N., Harjai K., Kernis S., Kanei Y. Does Oral Beta-Blocker Therapy Improve Long-Term Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Systolic Function? A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(3):280–285. doi: 10.1177/2F1074248415608011.
- Chao T., Liu C., Tuan C., Chen S.-J., Wang K.-L., Lin Y.-J. et al. Rate-Control Treatment and Mortality in Atrial Fibrillation. *Circulation.*

- 2015;132(17):1604–1612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013709.
29. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B. et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy. *JACC: Heart Fail.* 2017;5(2):99–106. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.015.
 30. Li S.J., Sartipy U., Lund L.H., Dahlström U., Adiels M., Petzold M., Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail.* 2015;8(5):871–879. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285.
 31. Kotecha D., Holmes J., Krum H., Altman D., Manzano L., Cleland J. et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384(9902):2235–2243. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
 32. Hirst J.A., Farmer A.J., Feakins B.G., Aronson J.K., Stevens R.J. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5):733–743. doi: 10.1111/bcp.12543.
 33. Taylor J. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2108–2109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040671>.
 34. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berbe C., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehf108.
 35. Jiunn-Hong Chen, Shao-Yuan Chuang, Wen-Ting Yeh, Wen-Harn Pan. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: A chinese cohort study. *Arthritis Care & amp.* 2009;61(2):225–232. doi: 10.1002/art.24164.
 36. Li M., Hu X., Fan Y., Li K., Zhang X., Hou W., Tang Z. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep.* 2016(6). doi: 10.1038/srep19520.
 37. Storhaug H.M., Norvik J.V., Toft I., Eriksen B.O., Løchen M.-L., Zykova S. et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013(13):115. doi: 10.1186/1471-2261-13-115.
 38. Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010(375):2161–2167. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
 39. Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U., Ruiz-Caro C., Amphuero J., Rinchon A. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388–1393. doi: 10.2215/CJN.01580210.
 40. Filippatos G.S., Ahmed M.I., Gladden J.D., Mujib M., Aban I.B., Love T.E. et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J.* 2011;32(6):712–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehq473.
 41. Dutta A., Henley W., Pilling L.C., Wallace R.B., Melzer D. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(3):319–326. doi: 10.1111/jgs.12149.
 42. Skak-Nielsen H., Torp-Pedersen C., Finer N., Caterson I.D., Van Gaal L., James W.P.T. et al. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PLoS One.* 2013;8(3):e59121. doi: 10.1371/journal.pone.0059121.
 43. Savarese G., Ferri C., Trimarco B., Rosano G., Dellegrottaglie S., Losco T. et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):707–714. doi: 10.1016/j.numecd.2013.03.001.
 44. Zhao G., Huang L., Song M., Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):61–68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023.
 45. Kavousi M., Elias-Smale S., Rutten J.H.W., Leening M.J.G., Vliegenthart R., Verwoert G.C. et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):438–444. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00006.
 46. Zalawadiya S.K., Veeranna V., Mallikethi-Reddy S., Bavishi C., Lunagaria A., Kottam A., Afonso L. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):513–518. doi: 10.1177/2047204787313519346.
 47. Chuang S.Y., Chen J.H., Yeh W.T., Wu C.C., Pan W. H. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):316–321. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.055.
 48. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009;266(6):558–570. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
 49. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T., Dawson J., Dominiczak A., Keelstein J. et al. Serum uric acid and cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729–1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701.
 50. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии.* 2019;16(4):8–21. Режим доступа: <https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-04-2019>.
 51. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension.* 2019;16(4):8–21. (In Russ.) Available at: <https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-04-2019/>.
 52. Borghi C., Tykarski A., Widecka K., Filipiak K.J., Dominiak-Karłowicz J., Kostka-Jeziorny K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25(5):545–564. doi: 10.5603/CJ.2018.0116.
 53. Pandor A., Ara R.M., Tumor I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A. et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568–580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
 54. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Lowe R.S., Tershakovec A.M., Jones-Burton C. et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(4):523–530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
 55. Khambhati J., Allard-Ratick M., Dhindsa D., Lee S., Chen J., Sandesara P.B. et al. The art of cardiovascular risk assessment. *Clinical Cardiology.* 2018;41(5):677–684. doi: 10.1002/clc.22930.
 56. Chen S.C., Tseng C.H. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(2-3):88–100. doi: 10.1900/RDS.2013.10.88.
 57. Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. *Chin Med J.* 2016;129(10):1224–1228. doi: 10.4103/2072-0210.181959.
 58. Elgendy I.Y., Mahtta D., Pepine C.J. Medical Therapy for Heart Failure Caused by Ischemic Heart Disease. *Circulation Research.* 2019;124(11):1520–1535. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313568.
 59. Mallamaci F., Ruggenenti P., Perna A., Leonardi D., Tripepi R., Remuzzi G. et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1122–1128. doi: 10.1681/ASN.2010090969.

Информация об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Байбулатова Елена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2; e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Information about the authors:

Sergey K. Zyryanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for General and Clinical Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; 10-2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Elena A. Baybulatova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Chair for General and Clinical Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; 10-2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Лабораторные предикторы кровотечений у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий, принимающих прямые оральные антикоагулянты

М.А. Габитова✉, ORCID: 0000-0003-3299-4743, e-mail: mariia_gabitova91@mail.ru

П.М. Крупенин, ORCID: 0000-0001-5203-4497, e-mail: krupeninpavel@gmail.com

А.А. Соколова, ORCID: 0000-0001-5938-8917, e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Д.А. Напалков, ORCID: 0000-0001-6241-2711, e-mail: dminap@mail.ru

В.В. Фомин, ORCID: 0000-0002-2682-4417, e-mail: fomin@mma.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных аритмий среди пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Повышение риска тромбозов в силу возраста и вследствие большого числа сопутствующих заболеваний делает очевидной необходимость назначения антикоагулянтной терапии. Однако те же самые факторы способствуют увеличению риска геморрагических осложнений, которые являются одними из самых опасных побочных эффектов антикоагулянтной терапии. Именно поэтому очень важно выявлять пациентов с наибольшей вероятностью развития кровотечений, как больших, так и небольших клинически значимых и малых. **Целью** нашего исследования стало изучение прогностической ценности лабораторных методов обследования в отношении развития геморрагических событий у пациентов старческого возраста с ФП, принимающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). В исследование были включены 102 пациента ≥ 75 лет с ФП неклапанной этиологии, принимающие дабигатран, апиксабан, ривароксабан в полной или сниженной дозах. Антикоагулянты назначались врачами амбулаторного звена и стационаров. Анализировались как предшествующий опыт приема ПОАК до момента включения в исследование (если ПОАК назначались ранее), так и проспективное наблюдение за пациентами после включения в исследование. Минимальный анализируемый период приема ПОАК составил 18 месяцев. Пациенты, перенесшие ($n = 19$) и не перенесшие ($n = 83$) геморрагические события (все события были расценены как малые по критериям ISTH), не различались ни по одному из лабораторных показателей, потенциально рассматриваемых в качестве предикторов геморрагических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, старческий возраст, кровотечения, прямые оральные антикоагулянты, лабораторная диагностика.

Для цитирования: Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Лабораторные предикторы кровотечений у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий, принимающих прямые оральные антикоагулянты. *Медицинский совет*. 2019;(21):40-43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-40-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laboratory bleeding predictors in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants

Mariia A. Gabitova✉, ORCID: 0000-0003-3299-4743, e-mail: mariia_gabitova91@mail.ru

Pavel M. Krupenin, ORCID: 0000-0001-5203-4497, e-mail: krupeninpavel@gmail.com

Anastasiya A. Sokolova, ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Dmitriy A. Napalkov, ORCID: 0000-0001-6241-2711; e-mail: dminap@mail.ru

Viktor V. Fomin, ORCID: 0000-0002-2682-4417; e-mail: fomin@mma.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias in patients ≥ 75 years of age. The increased risk of thrombosis due to age and the large number of concomitant diseases makes it evident that anticoagulant therapy is necessary. However, the same factors increase the risk of hemorrhagic complications, which are among the most dangerous side effects of anticoagulant therapy. That is why it is very important to identify patients with the highest probability of bleeding, whether large or small clinically significant and minor. The purpose of our study was to study the prognostic value of laboratory methods of examination with regard to the development of hemorrhagic events in elderly patients with AF taking direct oral anticoagulants (DOAC). The study enrolled 102 patients ≥ 75 years of age with AF of non-valve etiology taking dabigatran, apixaban, rivaroxaban at full or reduced doses. Anticoagulants were administered by outpatient and inpatient physicians. Both previous experience with DOAC prior to inclusion in the trial (if DOAC was previously prescribed) and prospective patient monitoring after inclusion in the trial were analyzed. The minimum analyzed period of DOAC intake was 18 months. Patients who underwent ($n = 19$) and did not undergo ($n = 83$) hemorrhagic events (all events were considered small by ISTH criteria) did not differ in any of the laboratory indicators potentially considered as predictors of hemorrhagic events.

Keywords: atrial fibrillation, elderly age, bleeding, direct oral anticoagulants, laboratory diagnostics

For quotation: Gabitova M.A., Krupenin P.M., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Laboratory predictors of bleeding in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):40-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-40-43.

Conflict of interest: The authors claim that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех нарушений ритма сердца ведущая роль по праву принадлежит фибрилляции предсердий (ФП) [1], и чем старше пациент, тем больше вероятность выявить у него аритмию [2, 2]. Особенно часто она встречается среди пациентов старческого возраста, то есть у лиц, достигших 75 лет. Этот факт вызывает беспокойство, поскольку, хотя ФП и не является потенциально летальным нарушением ритма, но сопутствующие ей артериальные тромбозы (главным образом ишемический инсульт) способны приводить к инвалидизации пациентов и их смерти. Как и распространенность аритмии в популяции, вероятность развития ишемического инсульта увеличивается по мере старения пациентов [4], а также при наличии ряда сопутствующих патологий (артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.п.) [4]. Таким образом, пациентам старческого возраста необходимо своевременно назначать антикоагулянтную терапию вне зависимости от формы ФП, причем приоритет все чаще отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК), а не антагонистам витамина К [6]. Это связано не только с большей эффективностью ПОАК, но и с большей их безопасностью [7, 7].

Именно высокий риск развития кровотечений становится фактором, чаще всего осложняющим антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП, а также служащим причиной назначения препаратов в необоснованно низких дозах или отказа от антикоагулянтной терапии [9], несмотря на то, что данные реальной клинической практики свидетельствуют о несомненном положительном эффекте применения ПОАК у пациентов старшей возрастной группы [10]. Как и в случае с риском развития тромбозов, вероятность реализации геморрагических событий возрастает по мере старения пациентов, что отражено в шкале риска развития больших кровотечений HAS-BLED [11]. Однако высокий геморрагический риск не является показанием для отмены ПОАК или назначения препарата в неадекватно низкой дозе [12]. Это всего лишь повод более тщательно осуществлять контроль за состоянием пациента, выявлять и минимизировать дополнительные факторы риска развития кровотечений.

Среди показателей лабораторных исследований, изменения которых расцениваются исследователями как предикторы кровотечений, чаще всего фигурируют показатели общего анализа крови (ОАК), в частности уровень гемоглобина (Hb) и тромбоцитов, а также показатели биохимического анализа крови: уровень креатинина плазмы и расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [13, 14]. На основании последнего показателя диагностируется хроническая болезнь почек (ХБП), степень тяжести которой имеет прямую корреляцию с риском развития кровотечений [15]. Однако все приведенные выше данные литературы расценивают эти лабораторные показатели как значимые факторы риска кровотечения только при их критических величинах (ХБП 4-й и 5-й стадий, выраженная анемия и тромбо-

цитопения и т.п.), в то время как у большинства пациентов с ФП они принимают менее драматичные значения. Поэтому вопрос предсказательной значимости лабораторных данных у пациентов старческого возраста требует более тщательного изучения.

Цель. Определить прогностическую ценность лабораторных методов обследования в отношении развития геморрагических событий у пациентов старческого возраста с ФП, принимающих ПОАК.

Материалы и методы. В наше исследование включались пациенты ≥ 75 лет с ФП неклапанной этиологии, принимающие один из трех ПОАК – дабигатран, апиксабан или ривароксабан, в полной или сниженной дозах: 110 мг 2 раза в сутки для дабигатрана (препарат применялся только в сниженной дозировке), 5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2,5 раза в сутки для апиксабана, 20 мг 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки для ривароксабана. Антикоагулянты назначались врачами амбулаторного звена и стационаров. В исследование включались только те пациенты, которые соблюдали протокол, то есть регулярно принимали ПОАК в назначенной врачом адекватной дозировке. На первом этапе анализировался ретроспективный (до момента включения в исследование) опыт приема ПОАК при его наличии. Если препарат был назначен ранее указанного возраста, мы принимали во внимание только период приема антикоагулянта с момента достижения пациентом возраста 75 лет. Ряду пациентов антикоагулянтная терапия ПОАК была впервые назначена менее чем за месяц до включения в исследование. Второй этап представлял собой проспективное наблюдение пациентов. Минимальный общий анализируемый период, включавший данные как ретро-, так и проспективного наблюдения, составил 18 месяцев для каждого пациента. В исследование не включались пациенты с клапанной этиологией ФП, обратимыми причинами нарушения ритма, а также имеющие ХБП 4-й и 5-й стадии. Оценивались риск развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED, сопутствующая патология, данные лабораторных исследований (общий анализ крови, креатинин венозной плазмы и расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI). Статистическая оценка достоверности различий между группами по параметрическим показателям проводилась при помощи *t*-критерия Стьюдента. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Для оценки по непараметрическим показателям применялся критерий «хи-квадрат» (χ^2) К. Пирсона (критический уровень значимости тот же).

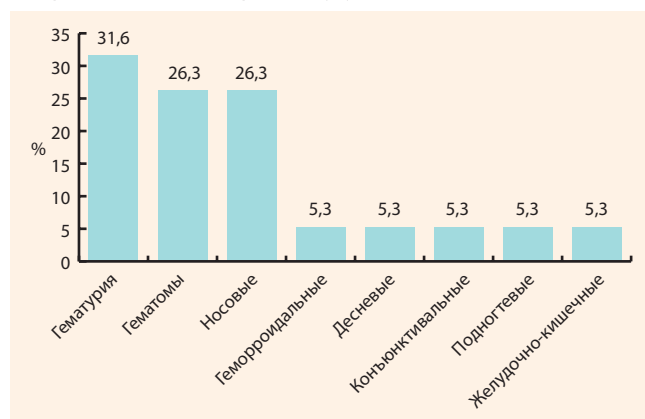
РЕЗУЛЬТАТЫ

В наше исследование было включено 102 пациента (39 мужчин и 63 женщины), которые принимали один из трех ПОАК в полной или сниженной дозировках (дабигатран 110 мг 2 р/сутки; апиксабан 5 мг 2 р/сутки или 2,5 мг 2 р/сутки; ривароксабан 20 мг/сутки или 15 мг/сутки). За 18 месяцев, прошедших с момента начала терапии ПОАК

(анализируемый период), на фоне проводимого лечения отмечено 19 малых кровотечений, не потребовавших отмены приема ПОАК или госпитализации. Больших кровотечений не зафиксировано. Распределение пациентов в зависимости от локализации кровотечений представлено на рисунке.

● **Рисунок.** Структура локализации кровотечений у пациентов ≥ 75 лет, принимавших ПОАК (%)

● **Figure.** Bleeding localization structure in patients ≥ 75 years of age who were taking DOAC (%)



По окончании проспективного периода наблюдения все пациенты были разделены на две группы: перенесшие и не перенесшие геморрагическое событие. Затем было проведено прямое сравнение пациентов в группах по лабораторным показателям, которые могут быть рассмотрены как предикторы кровотечений (табл.).

● **Таблица.** Лабораторная характеристика пациентов ≥ 75 лет в зависимости от наличия геморрагических событий на приеме ПОАК

● **Table.** Laboratory characteristics of patients ≥ 75 years of age depending on the presence of hemorrhagic events when receiving DOAC

Показатель	Кровотечения «+» (n = 19)	Кровотечения «-» (n = 83)	P-достоверность
Эритроциты	4,3 ± 0,61	4,5 ± 1,22	0,58
Гемоглобин	12,7 ± 2,28	13,1 ± 1,76	0,39
Гематокрит	38,2 ± 6,68	39 ± 5,25	0,63
Тромбоциты	221,7 ± 80,77	223,6 ± 57,82	0,9
Креатинин плазмы	94,8 ± 19,65	99,5 ± 31,63	0,55
СКФ	58,2 ± 14,4	56,9 ± 16,22	0,76
HAS-BLED	2,0	1,6	0,15

Результаты исследования показали, что пациенты, перенесшие и не перенесшие геморрагические события (в нашем исследовании – малые), не различались ни по одному из показателей, потенциально рассматриваемых

в качестве предикторов геморрагических событий. Мы также проанализировали показатели шкалы риска развития больших кровотечений HAS-BLED у пациентов обеих групп. Результат оказался аналогичным: группы достоверно не различались по данному критерию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа представляет собой моноцентровое проспективное нерандомизированное когортное исследование, выполненное в популяции пациентов старческого возраста и долгожителей (возрастная характеристика соответствует критериям ВОЗ). Пациенты в обеих группах имели практически идентичные значения лабораторных показателей, которые относят к вероятным предикторам кровотечений: эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, а также креатинина плазмы и СКФ.

Все проанализированные нами показатели упоминаются в литературе в качестве маркеров геморрагических осложнений. Однако значения, которые приводятся в научной литературе, представляют собой очень резкие отклонения референтных значений, крайние степени анемии, тромбоцитопении и/или ХБП. В реальной клинической практике чаще встречаются пациенты, даже старческого возраста, у которых лабораторные показатели имеют пограничные значения или незначительно отклонены от нормы. В нашем исследовании не зафиксировано ни одного большого жизнеугрожающего кровотечения, а только события, не требующие значительного вмешательства в антикоагулянтную терапию. Возможно, среди пациентов, перенесших большие кровотечения, вероятные лабораторные предикторы геморрагических событий будут значительно больше отличаться от нормы.

Исследование, в значительной степени напоминающее дизайном наше, проведено в клинике Милана [16]. Регистр REGINA, включавший пациентов пожилого и старческого возраста с ФП и принимавших ПОАК, позволил провести проспективное наблюдение в течение 12 месяцев. Авторы не приводят сравнения пациентов, перенесших и не перенесших кровотечения, по показателям лабораторных тестов, однако отмечают, что значения шкал риска HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc достоверно не различались, что можно трактовать как потенциальную сопоставимость групп по данным лабораторных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лабораторных исследований, в частности показателей уровня гемоглобина, тромбоцитов, а также креатинина и рСКФ, имеют невысокую прогностическую значимость в отношении развития кровотечений у пациентов старческого возраста с ФП, принимающих ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан).



Поступила / Received 29.10.2019
Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2019
Принята в печать / Accepted 27.11.2019

Список литературы / References

1. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. ФГБУ научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева НАМН. *Анналы аритмологии*. 2012;9(2):5-13. Режим доступа: http://arhythmology.pro/files/pdf/aa_02_2012_005-013_0.pdf
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
4. Kumar K. Overview of atrial. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation/print#>
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546. doi: 10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
6. Poli D., Antonucci E., Grifoni E., Abbate R., Gensini G.F., Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):999-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.046.
7. Chao T.F., Liu C.J., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Hu Y.F. et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
8. Zoppellaro G., Zanella L., Denas G., Gennaro N., Ferroni E., Fedeli U. et al. Different safety profiles of oral anticoagulants in very elderly non-valvular atrial fibrillation patients: a retrospective propensity score matched cohort study. *IJCA*. 2018;265:103-107. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.117.
9. Fava J.P., Starr K.M., Ratz D., Clemente J.L. Dosing challenges with direct oral anticoagulants in the elderly: a retrospective analysis. *Ther Adv Drug Saf*. 2018; 9(8):405-414. doi: 10.1177/2042098618774498.
10. Fumagalli S., Salah S.A.M., Laroche C., Gabbai D., Marchionni N., Boriani G. et al. Age-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe The EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC: Clinical electrophysiology*. 2015;1(4):326-334. doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.019.
11. Zhu W., He W., Guo L., Wang X., Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):555-61. doi: 10.1002/clc.22435.
12. Garcia D.A., Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants>
13. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., Hylek E.M., Gersh B.J., Ansell J.E., et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2015;36(46):3258-3264. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.
14. Zhu W., He W., Guo L., Wang X., Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):555-61. doi: 10.1002/clc.22435.
15. Lutz J., Jurk K., Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:135-143. doi: 10.2147/IJNRD.S105771.
16. Monelli M., Molteni M., Cassetti G., Bagnara L., De Grazia V., Zingale L. et al. Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study – data from the REGISTRY of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA). *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:19–25. doi: 10.2147/VHRM.S191208.

Информация об авторах:

Габитова Мария Александровна, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Крупенин Павел Михайлович, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Соколова Анастасия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about the author:

Mariia A. Gabitova, Assistant of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

Pavel M. Krupenin, postgraduate student of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

Anastasiya A. Sokolova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

Dmitriy A. Napalkov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

Viktor V. Fomin, Dr. of Sci. (Med), Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

Перспективы применения ривароксабана в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца

Н.Б. Перепеч, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita_perepech@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Резюме

Обзор посвящен анализу способов воздействия на гемостаз с целью улучшения прогноза больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Обсуждены результаты наиболее значимых рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность применения двойной антитромбоцитарной терапии в лечении больных с хронической ИБС. Обосновано применение ривароксабана в дополнение к АСК с целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с хронической ИБС. Подробно рассмотрены результаты исследования COMPASS, в котором получено подтверждение положительного влияния на прогноз пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий комбинированной терапии ривароксабаном в низкой дозе и АСК. Обсуждены аспекты безопасности этой терапии. Сопоставлены результаты применения двойной антитромбоцитарной терапии и комбинации ривароксабана с АСК у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда. Определена позиция ривароксабана в лечении больных с хронической ИБС и синусовым ритмом согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической ИБС 2019 г. Представлены критерии высокого ишемического и высокого геморрагического рисков, которые необходимо учитывать, принимая решение о добавлении ривароксабана к терапии АСК. Обоснована целесообразность широкого применения комбинации ривароксабана и АСК в составе комплексной фармакотерапии больных с хронической ИБС высокого ишемического риска для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и снижения смертности.

Ключевые слова: хроническая ИБС, прогноз, эффективность и безопасность терапии, антиагреганты, ривароксабан.

Для цитирования: Перепеч Н.Б. Перспективы применения ривароксабана в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2019;(21):44-50. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-44-50.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0293-1

Prospects of rivaroxaban application in treatment of patients with chronic ischemic heart disease

Nikita B. Perepech, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita_perepech@mail.ru

Saint-Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The review is devoted to the analysis of the methods of hemostasis treatment in order to improve the prognosis of patients with chronic ischemic heart disease (IHD). The results of the most significant randomized clinical studies, which evaluated the effectiveness and safety of double antiplatelet therapy in the treatment of patients with chronic IHD, were discussed. The use of rivaroxaban in addition to ASA was justified in order to reduce the risk of cardiovascular events in patients with chronic IHD. The results of the COMPASS study, which confirmed the positive effect on the prognosis of patients with chronic IHD or peripheral artery disease of low-dose rivaroxaban and ASA combination therapy, were reviewed in detail. Safety aspects of this therapy were discussed. The results of double antiplatelet therapy and the combination of rivaroxaban and ASA in patients who had previously undergone myocardial infarction are compared. The position of rivaroxaban in the treatment of patients with chronic IHD and sinus rhythm was determined in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiologists for the diagnosis and treatment of chronic IHD in 2019. The criteria of high ischemic and high hemorrhagic risks, which should be taken into account when deciding to add rivaroxaban to the ASA therapy, were presented. The expediency of wide application of the combination of rivaroxaban and ASA as a part of complex pharmacotherapy of patients with chronic IHD with high ischemic risk for prevention of cardiovascular complications and reduction of mortality is justified.

Keywords: chronic IHD, prognosis, efficacy and safety of therapy, antiaggregants, rivaroxaban

For citation: Perepech N.B. Perspectives of rivaroxaban application in treatment of patients with chronic ischemic heart disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):44-50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-44-50.

Conflict of interest: BAYER supported publication PP-XAR-RU-0293-1.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смерти населения промышленно развитых стран [1]. В Российской Федерации каждая вторая смерть от болезней системы кровообращения обусловлена ИБС. В связи с созданием сети сосудистых центров и повышением доступности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) за последнее десятилетие в нашей стране отчетливо улучшились результаты лечения больных с острыми коронарными синдромами (ОКС). Однако для снижения смертности от болезней системы кровообращения имеет значение не столько успешное лечение пациентов с уже свершившимися сердечно-сосудистыми событиями, сколько их эффективное предотвращение.

Улучшение прогноза рассматривается как одна из основных целей лечения пациентов с хронической ИБС. Для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с хронической ИБС рекомендуется изменение образа жизни, контроль факторов риска, обучение пациентов и основанная на доказательствах фармакотерапия. Поскольку основной причиной сердечно-сосудистых событий у больных с хронической ИБС является атеротромбоз, среди лекарственных препаратов, применяемых с целью улучшения прогноза при этом заболевании, ведущую позицию занимают средства, влияющие на систему свертывания крови. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. [2] применение АСК в низкой дозе рассматривается как обязательное у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или реваскуляризацию (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). При непереносимости АСК рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). У пациентов, не переносивших ИМ или реваскуляризацию, но имеющих подтверждения ИБС, полученные с помощью визуализирующих методов, применение АСК считается не обязательным, но возможным (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C). Добавление второго антитромботического средства к АСК для долговременной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов высокого риска ишемических событий без высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A) и можно рассмотреть у пациентов с умеренным риском ишемических событий без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A). Признаком высокого ишемического риска считается многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании с сахарным диабетом (СД), требующим медикаментозной терапии, перенесенным ИМ, заболеванием периферических артерий (ЗПА), хронической сердечной недостаточностью или хронической болезнью почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м². Каждый из перечисленных критериев по отдельности рассматривается как признак умеренного ишемического риска. К критериям высокого геморрагического риска относятся: предшествующее внутримозговое кровоизлия-

ние или ишемический инсульт, другая патология в полости черепа в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, экстремально пожилой возраст, ХБП, требующая проведение диализной терапии, или СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м². К числу препаратов, которые могут быть назначены в дополнение к АСК, относятся клопидогрел, тикагрелор, прасугрел и ривароксабан.

ПРИМЕНЕНИЕ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

Патофизиологической основой ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС является образование внутрисосудистого тромба. На начальном этапе тромбообразования после повреждения атеросклеротической бляшки происходят активация и агрегация тромбоцитов, поэтому до последнего времени внимание исследователей было сосредоточено главным образом на изучении эффективности антитромбоцитарных средств, в частности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ).

ДАТТ (АСК в сочетании с блокатором P2Y₁₂ рецепторов) с успехом применяется для вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших ОКС, вне зависимости от избранной стратегии лечения в течение 6–12 месяцев после индексного события при отсутствии высокого риска кровотечения [3, 4]. Гипотеза о том, что проведение ДАТТ через один год и более после развития ИМ, т.е. в фазе стабильного течения ИБС, может уменьшить риск атеротромбоза, проверялась в ряде исследований. В крупном исследовании PEGASUS TIMI 54 [5] было показано, что применение комбинации АСК и тикагрелора по сравнению с применением только АСК обеспечивает достоверное снижение риска событий первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт): с 9,04% в группе монотерапии АСК до 7,85% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки (ОР 0,75; 95% ДИ 0,75–0,96; p = 0,008) и до 7,77% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 60 мг два раза в сутки (ОР 0,74; 95% ДИ 0,74–0,95; p = 0,004). Вместе с тем ДАТТ сопровождалась увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI. Сопоставление частоты атеротромботических событий и больших кровотечений у больных сравниваемых групп позволило прийти к заключению о целесообразности применения комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки спустя один год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений. Результаты этого исследования нашли свое отражение в рекомендациях по оказанию медицинской помощи больным ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST [3, 4].

Применение двух антитромбоцитарных препаратов с разными механизмами действия для улучшения прогноза больных с хронической ИБС, которые не переносили в ближайшем прошлом ИМ, оказалось результативным только в отношении пациентов, подвергавшихся плановому ЧКВ со стентированием коронарных артерий. По этому показанию лечение комбинацией АСК и блокатора P2Y₁₂ рецепторов рекомендуется проводить в течение 12 месяцев после вмешательства при отсутствии высокого риска кровотечения [6, 7]. ДАТТ у больных с хронической ИБС вне связи с ЧКВ в выполненных исследованиях не обеспечивала более надежного предотвращения атеротромботических событий по сравнению с применением только АСК. Так, в исследовании CHARISMA [8] у пациентов с хронической ИБС терапия комбинацией клопидогрела и АСК по сравнению с однокомпонентным лечением не приводила к улучшению прогноза, но сопровождалась увеличением числа кровотечений. Лишь у больных с документированными атеротромботическими осложнениями в анамнезе ДАТТ приносила некоторую дополнительную пользу [9]. В исследовании TRA2P-TIMI 50 [10] было показано, что присоединение к стандартной терапии АСК ингибитора PAR-1 рецепторов ворапаксара у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, ИМ или ишемическим инсультом в анамнезе приводило к уменьшению частоты событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт), но не влияло на сердечно-сосудистую и общую смертность, сопровождаясь достоверным увеличением частоты кровотечений, в том числе внутричерепных (1,0% против 0,5%, $p < 0,001$).

Таким образом, при стабильном течении ИБС, за исключением пациентов, перенесших ИМ или плановое ЧКВ, добавление к АСК второго антитромбоцитарного препарата не обеспечивает клинически значимого снижения риска развития отдельных сердечно-сосудистых событий, но повышает риск геморрагических осложнений.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

Тромбин способствует превращению фибриногена в фибрин и индуцирует активацию тромбоцитов, т.е. воздействует на два основных механизма формирования артериального тромба. Ослабление прокоагулянтного действия тромбина в течение продолжительного времени возможно путем применения лекарственных средств, предназначенных для приема внутрь и обеспечивающих либо прямую ингибицию тромбина (ксимелагатран, дабигатран), либо подавление образования в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (антагонисты витамина К), либо селективную прямую ингибицию Ха фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан). Вместе с тем очевидно, что добавление антикоагулянта к базовой антитромбоцитарной терапии неизбежно увеличит

геморрагический риск. Сочетанное применение лекарственных препаратов, влияющих на клеточное и гуморальное звенья гемостаза, можно считать целесообразным только при условии значимого преобладания снижения ишемического риска по сравнению с повышением риска кровотечения.

Ривароксабан широко применяется в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Аналогичные показания к применению зарегистрированы для дабигатрана, апиксабана и эдоксабана. В отличие от других прямых пероральных антикоагулянтов ривароксабан обладает доказанной способностью улучшать прогноз больных, перенесших ОКС. В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 [11] препарат назначался больным с ОКС в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки после завершения парентерального введения антикоагулянтов на фоне применения антиагрегантов (у большинства больных – ДАТТ АСК и клопидогрелом). Средняя длительность наблюдения за больными, включенными в это исследование, составила 13 месяцев. Лечение ривароксабаном обеспечило достоверное уменьшение частоты событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) по сравнению с плацебо в целом на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96; $p = 0,002$) и ее компонентов – сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,04$) и ИМ ($p = 0,047$), а также частоты тромбозов стента ($p = 0,016$). На фоне терапии ривароксабаном повышалась частота больших кровотечений и геморрагических инсультов. Вместе с тем по частоте фатальных внутричерепных кровотечений группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки оказалась достаточной для достоверного по сравнению с плацебо снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. У больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, частота больших кровотечений была недостоверно, но меньше, а фатальные кровотечения отмечались достоверно реже, чем в группе больных, которым ривароксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза в сутки. В современных рекомендациях по лечению больных ИМ и реваскуляризации миокарда [3, 4, 6] отмечается, что ривароксабан в низкой дозе может быть назначен пациентам, перенесшим ОКС, на срок до двух лет с целью снижения риска ишемических событий (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИВАРОКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

Способность ривароксабана улучшать прогноз больных с хронической ИБС была доказана в исследовании COMPASS. Цель этого исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК или монотерапии ривароксабаном по сравнению с монотерапией АСК для профилак-

тики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической ИБС или ЗПА [12]. В исследование включались пациенты с достоверными диагностическими признаками ИБС, ЗПА или обоих этих заболеваний. Для больных ИБС моложе 65 лет обязательным условием были документированный атеросклероз двух и более коронарных артерий или наличие по крайней мере двух дополнительных факторов риска (продолжающееся курение, СД, СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², сердечная недостаточность, нелакунарный инсульт более 1 месяца назад). В исследование не включались больные с высоким риском кровотечения, недавно перенесенным инсультом, геморрагическим либо лакунарным инсультом в анамнезе, тяжелой сердечной недостаточностью, выраженным нарушением функции почек с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², фибрилляцией предсердий, а также пациенты, получающие ДАТТ и антикоагулянты. Всего в исследование было включено 27 395 больных, из которых у 91% была диагностирована ИБС и у 27% – ЗПА. Пациенты случайным образом распределялись в три группы для проведения терапии либо ривароксабаном по 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с АСК по 100 мг/сут, либо ривароксабаном по 5 мг 2 р/сут с плацебо, либо АСК по 100 мг/сут с плацебо. Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности служили большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH (Международного общества тромбоза и гемостаза), включавшие смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, кровотечения в области хирургического

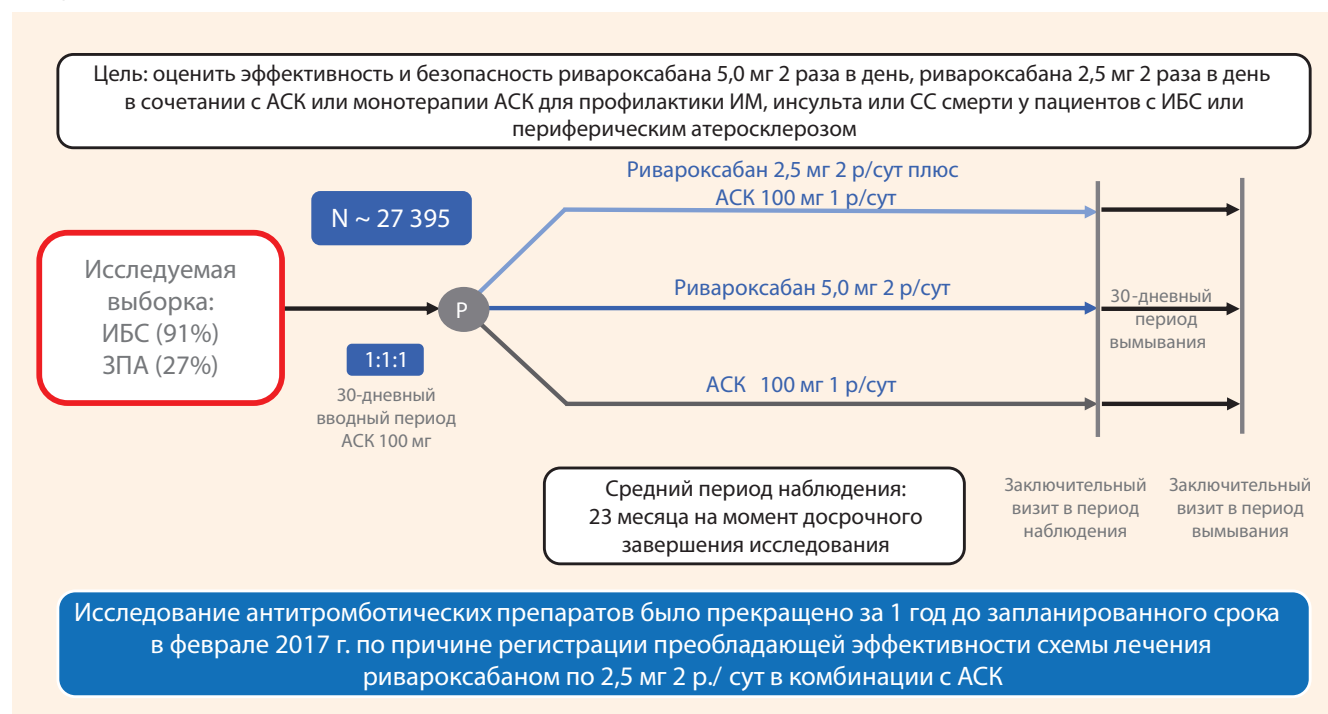
вмешательства, по поводу которых требовалась повторная операция, и кровотечения, приводившие к госпитализации, к которым относились и случаи кратковременного пребывания в отделении неотложной помощи. Исследование было завершено досрочно по причине превосходящей эффективности комбинированной антитромботической терапии над монотерапией АСК. Средняя длительность наблюдения за больными составила 23 месяца (рис. 1).

События первичной конечной точки были зарегистрированы у 4,1% больных, рандомизированных в группу комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, 4,9% больных, рандомизированных в группу монотерапии ривароксабаном, и 5,4% больных, рандомизированных в группу монотерапии АСК. По сравнению с пациентами, получавшими монотерапию АСК, снижение риска событий первичной конечной точки у пациентов, получавших комбинированную терапию ривароксабаном и АСК, составило 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$). У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, снижение риска событий первичной конечной точки составило 10% и было статистически незначимым (рис. 2). В отличие от исследований, в которых изучалась эффективность ДААТ в сравнении с монотерапией АСК у пациентов с хронической ИБС, в исследовании COMPASS применение комбинации ривароксабана и АСК сопровождалось значимым снижением частоты смерти по любой причине (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96; $p = 0,01$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; $p = 0,02$).

В группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК большие кровотечения отмечались чаще, чем в

● **Рисунок 1.** Исследование COMPASS: изучение эффективности и безопасности двойного воздействия на тромбообразование у пациентов с хронической ИБС/ЗПА

● **Figure 1.** COMPASS trial: efficacy and safety of dual-pathway inhibition on thrombus development in chronic CAD/PAD patients



группе монотерапии АСК – соответственно у 3,1% и 1,9% больных (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$). Эта разница в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями. Значимых различий между группами комбинированной терапии и монотерапии АСК по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровотечений и кровотечений в критические органы, сопровождавшихся клиническими проявлениями, не было. У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, большие кровотечения также регистрировались чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК: 2,8 и 1,9% (ОР 1,51; 95% ДИ 1,25–1,84; $p < 0,001$). Разница между этими группами была обусловлена главным образом кровотечениями в критические органы, сопровождающимися клиническими проявлениями, и кровотечениями, приводившими к госпитализации.

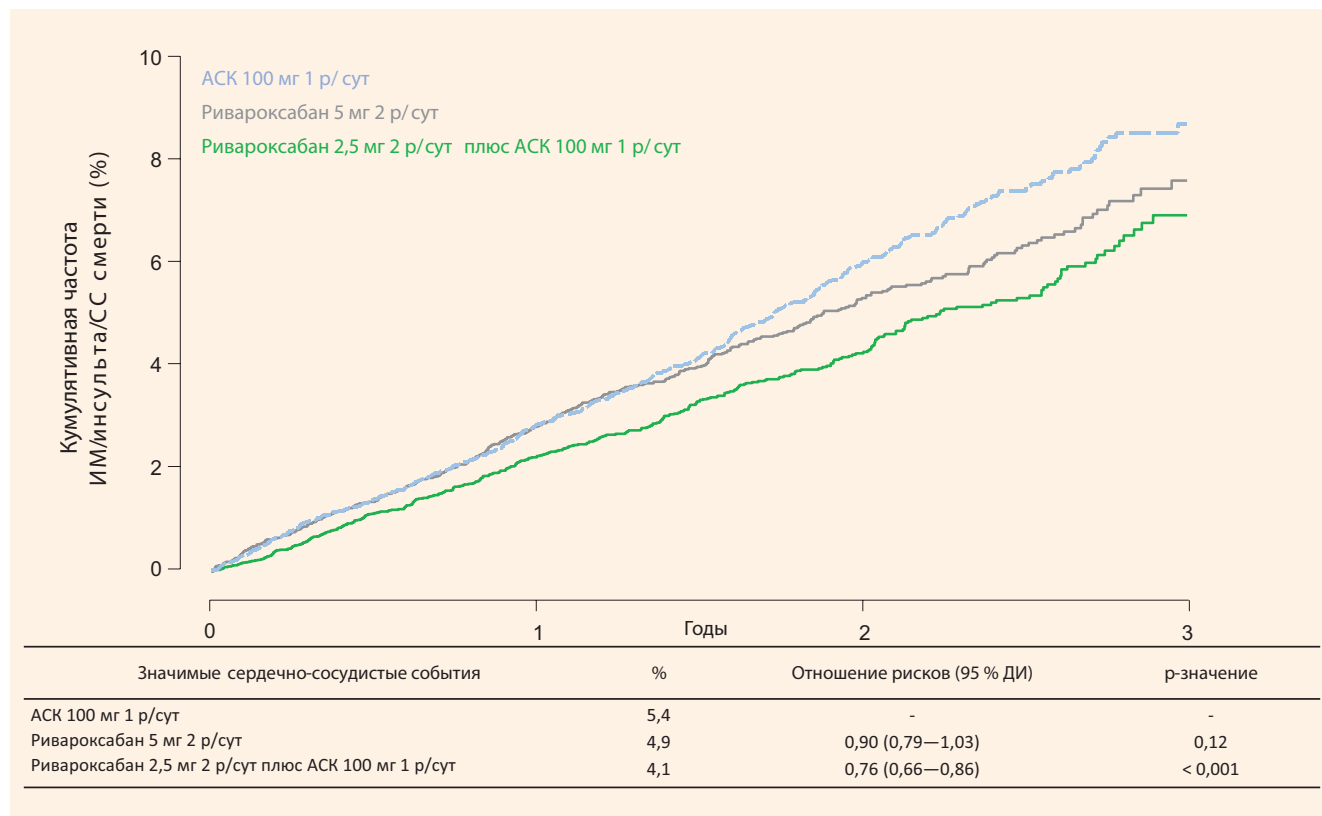
Следует обратить внимание на то, что при статистически достоверной разнице по риску больших кровотечений их абсолютная частота во всех сравниваемых группах была невысокой. Так, на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК большие кровотечения регистрировались у 3 больных из 100, а на фоне монотерапии АСК – у 2 больных из 100. И эта разница оказалась существенно меньше разницы по частоте предотвращенных сердечно-сосудистых событий. Показатель чистой клинической выгоды, учитывающий частоту таких собы-

тий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, сопровождавшиеся клиническими проявлениями, в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК был достоверно лучше, чем в группе монотерапии АСК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91; $p < 0,001$). Группы монотерапии ривароксабаном и монотерапии АСК по величине этого показателя не различались (таблица).

Результаты оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в подгруппе пациентов с ИБС, вне зависимости от наличия ЗПА, соответствовали результатам, которые были получены при анализе всей совокупности больных, включенных в исследование COMPASS [13]. Хроническая ИБС была диагностирована у 24 824 больных. События первичной конечной точки были зарегистрированы у 4, 5 и 6% больных, рандомизированных к приему комбинации ривароксабана и АСК, только ривароксабана и только АСК соответственно. По сравнению с группой монотерапии АСК снижение риска событий первичной конечной точки в группе комбинированной терапии составило 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,86; $p < 0,0001$). В группе монотерапии ривароксабаном снижение риска событий первичной конечной точки по сравнению с группой монотерапии АСК составило 11%, что не было статистически значимым. У пациентов, получавших лечение комбинацией

● **Рисунок 2.** Исследование COMPASS: риск больших сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с хронической ИБС/ЗПА

● **Figure 2.** COMPASS trial: risk of MACE (CV death, stroke, myocardial infarction) in chronic CAD/PAD patients



● **Таблица.** Исследование COMPASS: частота кровотечений и общая клиническая выгода у пациентов, получавших АСК и комбинацию АСК с ривароксабаном

● **Table.** COMPASS trial: bleedings and net clinical benefit in patients recieved rivaroxaban plus ASA or only ASA

Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения длительностью 23 месяца	АСК n (%)	Ривароксaban 2,5 мг 2 р/сут + АСК n (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	p-значение
Первичная конечная точка безопасности: большие кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40–2,05)	<0,001
Фатальные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67–3,33)	0,32
Нефатальное симптомное ВЧК	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59–2,04)	0,77
Не связанное с ВЧК нефатальное симптомное кровотечение в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89–2,29)	0,14
Другие большие кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49–2,36)	<0,001
Чистая клиническая выгода (частота смертельных исходов по причине ССЗ, инсультов, ИМ, фатальных кровотечений или клинически выраженных кровотечений в критические органы)	534 (5,9)	431 (4,7)	0,80 (0,70–0,91)	<0,001
Общая смертность	378 (4,1)	313 (3,4)	0,82 (0,71–0,96)	0,01

ривароксабана и АСК, по сравнению с больными, получавшими монотерапию АСК, риск инсульта снижался на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,42–0,76; $p<0,0001$), риск событий вторичной комбинированной конечной точки, включавшей ИМ, ишемический инсульт, смерть в связи с ИБС, острую ишемию конечностей – на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,62–0,83; $p<0,0001$), риск событий вторичной комбинированной конечной точки, включавшей ИМ, ишемический инсульт, сердечно-сосудистую смерть, острую ишемию конечностей – на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84; $p<0,0001$). Риск смерти от любых причин в группе больных, получавших комбинированную терапию, оказался на 23% меньше, чем в группе больных, получавших монотерапию АСК (ОР 0,27; 95% ДИ 0,65–0,90; $p<0,0012$). В группах больных, получавших монотерапию ривароксабаном и монотерапию АСК, смертность от любых причин была одинаковой.

Большие кровотечения были зарегистрированы у 3% больных, получавших комбинированную терапию, и 2% больных, получавших монотерапию АСК (ОР 1,66; 95% ДИ 1,37–2,03; $p<0,0001$). У пациентов, получавших комбинированное лечение ривароксабаном и АСК, наиболее часто диагностировались желудочно-кишечные кровотечения. Достоверной разницы по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений между группами больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию АСК, не было. В группе больных, получавших монотерапию ривароксабаном, частота больших и внутричерепных кровотечений была больше, чем у больных, получавших монотерапию АСК (ОР 1,51; 95% ДИ 1,23–1,84; $p<0,0001$).

Результаты post-hoc этапного анализа показали, что на фоне применения комбинации ривароксабана и АСК по сравнению с применением только АСК риск кровотечений значимо возрастает в течение первого года терапии, а затем – на втором году и спустя два года после начала терапии – снижается, и разница между группами становится недостоверной. В то же

время снижение риска событий первичной конечной точки остается неизменным на всех оценивавшихся временных интервалах лечения. Показатель чистой клинической выгоды в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК был достоверно лучше, чем в группе монотерапии АСК (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,90; $p<0,0003$). Польза от применения комбинированной терапии отмечалась как у больных, в лечении которых не полностью соблюдались требования современных рекомендаций, так и у пациентов, получавших оптимальное медикаментозное лечение. Эти данные показывают, что применение ривароксабана в низкой дозе позволяет не только компенсировать недостатки базовой терапии, но и снизить резидуальный риск сердечно-сосудистых событий, сохраняющийся даже в случаях правильного выбора средств вторичной профилактики ИБС. Снижение частоты возникновения событий первичной конечной точки было выражено в одинаковой степени как у больных, ранее перенесших ИМ, так и у больных без ИМ в анамнезе, а также у пациентов, ранее подвергавшихся и не подвергавшихся ЧКВ. Степень снижения риска событий первичной конечной точки в подгруппах больных, перенесших ИМ за 2 года, 2–5 лет и более чем за 5 лет до включения в исследование, на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК была одинаковой. Независимость клинического эффекта добавления ривароксабана к АСК от давности предшествующего ИМ – важное преимущество этого препарата перед тикагрелором. Как показал анализ результатов исследования PEGASUS TIMI 54 [14], комбинация тикагрелора и АСК положительно влияла на прогноз главным образом в случаях, когда она назначалась непосредственно вслед за ДАТТ, проводившейся по поводу ОКС, или после небольшого перерыва. Если состояние пациента оставалось стабильным в течение года после завершения ДАТТ на фоне монотерапии АСК, назначение тикагрелора не приносило дополнительной пользы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут к базовой терапии АСК в дозе 100 мг/сут может позволить значительно уменьшить риск сердечно-сосудистых событий у широкого круга больных с хронической ИБС. Положительный эффект комбинированной терапии отмечается у пациентов с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых событий в анамнезе и не определяется временем, прошедшим после перенесенного ишемического события. Обусловленное усилением воздействия на гемостаз повышение риска кровотечений выражено в меньшей степени, чем снижение риска сердечно-сосуди-

стых событий. Кроме того, по мере увеличения продолжительности лечения больных комбинацией ривароксабана и АСК риск кровотечений снижается, в то время как профилактический эффект терапии не ослабевает. Применение комбинации ривароксабана и АСК в исследованных дозах в течение продолжительного времени может рассматриваться как реальный способ снижения смертности больных с хронической ИБС, а учитывая медико-социальное значение этого заболевания – и смертности от болезней системы кровообращения в целом.



Поступила / Received 08.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2019

Принята в печать / Accepted 28.11.2019

Список литературы / References

- Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800; doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717; doi: 10.1056/NEJMoa060989.
- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P., et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.-P., Bhatt D.L., Bode C., et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanis F., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg P.G., Storey R.F., Cohen M., Im K., et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time prior from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.

Информация об авторе:

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология». Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: nikita_perepech@mail.ru

Information about the author:

Nikita B. Perepech, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Cardiology Research and Educational Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University»; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; e-mail: nikita_perepech@mail.ru

Концепция сосудистого возраста: роль в оценке риска и выборе терапии

С.Р. Гиляревский^{✉1}, ORCID: 0000-0002-8505-1848, e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

М.В. Голшмид¹, ORCID: 0000-0002-9865-4998, e-mail: golshmid@yandex.ru

Н.Г. Бенделиани², ORCID: 0000-0003-3102-1958, e-mail: n.bendo@mail.ru

И.М. Кузьмина³, ORCID: 0000-0001-9458-7305, e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Г.Ю. Захарова¹, ORCID: 0000-0002-2548-8511, e-mail: gyzakharova@mail.ru

И.И. Синицина¹, ORCID: 0000-0002-9177-6642, e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Институт коронарной и сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Резюме

В статье обсуждается концепция сосудистого возраста, а также современные подходы к оценке сосудистого возраста. Приводятся данные о современных методах измерения жесткости артерий (аппланационная тонометрия или доплеровское исследование) как наиболее часто используемого показателя, отражающего сосудистый возраст. Обсуждается роль антигипертензивной терапии и статинов в профилактике увеличения сосудистого возраста, а также соотношение между ролью достижения более низких уровней артериального давления и выбором определенных антигипертензивных средств для уменьшения жесткости артерий и обеспечения оптимального сосудистого возраста. Приводятся данные о том, что повышенная жесткость артерий может быть маркером риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в частности результаты метаанализа, которые свидетельствовали о том, что после учета известных факторов риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний более высокая жесткость сонных артерий сопровождалась увеличением риска развития инсульта. Указывается, что, помимо биологического возраста, сосудистый возраст может увеличиваться за счет кумулятивного эффекта таких факторов риска, как повышенный уровень артериального давления, нарушенный гомеостаз глюкозы, ожирение и гиперхолестеринемия. Обсуждаются современные подходы к сохранению и поддержанию сосудистого возраста. Рассматривается ключевая роль достижения более низких уровней артериального давления. Отмечается усиление роли комбинированных препаратов для профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а также рассматриваются подходы к выбору оптимальных компонентов таких комбинированных препаратов. Обсуждается связь между повышенной жесткостью артерий и развитием когнитивных расстройств. Приводятся данные о роли статинов, а также об эффективности сочетанного применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии для снижения скорости пульсовой волны.

Ключевые слова: сосудистый возраст, антигипертензивная терапия, скорость пульсовой волны, комбинированная антигипертензивная терапия, розувастатин

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. Концепция сосудистого возраста: роль в оценке риска и выборе терапии. *Медицинский совет*. 2019;(21):51-57. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-51-57.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vascular age concept: role in assessing risk and choosing therapy

Sergey R. Gilyarevsky^{✉1}, ORCID: 0000-0002-8505-1848, e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Maria V. Golshmid¹, ORCID: 0000-0002-9865-4998, e-mail: golshmid@yandex.ru

Nana G. Bendeliani², ORCID: 0000-0003-3102-1958, e-mail: n.bendo@mail.ru

Irina M. Kuzmina³, ORCID: 0000-0001-9458-7305, e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Galina Y. Zaharova¹, ORCID: 0000-0002-2548-8511, e-mail: gyzakharova@mail.ru

Irina I. Sinitsina¹, ORCID: 0000-0002-9177-6642, e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Institute for Coronary and Vascular Surgery of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 8, Bldg. 4, Leninskiy Prospect, Moscow, 119049, Russia

³ N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Pl., Moscow, 129090, Russia

Abstract

The article discusses the vascular age concept and modern approaches to assessing vascular age. It describes modern methods for measuring arterial stiffness (applanation tonometry or ultrasonic Doppler examination) as the most frequently used index of vascular age. The authors discuss the role of antihypertensive therapy and statins in preventing early vascular aging, and the relationship between the role of achieving lower blood pressure levels and the choice of certain antihypertensive agents to reduce arterial stiffness and ensure optimal vascular age. Increased arterial stiffness has been reported to be a marker of risk for developing severe complications of cardiovascular diseases, in particular, a meta-analysis showed that after taking into account the known risk factors for developing cardiovascular complications, higher carotid stiffness was associated with an increased risk of stroke. It is stated that in addition to biological age, vascular age may increase due to the cumulative effect of such risk factors as high blood pressure, impaired glucose homeostasis, obesity and hypercholesterolemia. Modern approaches to the preservation and maintenance of vascular age are discussed. The key role of achieving lower blood pressure levels is considered. It is emphasized that the role of combination drugs in preventing complications of cardiovascular diseases is strengthened, and approaches to choosing the optimal components of such combination drugs are also considered. The relationship between increased arterial stiffness and the development of cognitive disorders is discussed. The article describes the role of statins and effectiveness of the concomitant use of statins and combination antihypertensive therapy in reducing the pulse wave velocity.

Keywords: vascular age, antihypertensive therapy, pulse wave velocity, combined antihypertensive therapy, rosuvastatin

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuz'mina I.M., Zakharova G.Yu., Sinitsina I.I. Vascular age concept: role in assessing risk and choosing therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):51-57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-51-57.

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

Человек стар настолько, насколько стары его сосуды.

Старый афоризм

ВВЕДЕНИЕ

Биологический возраст человека не всегда соответствует хронологическому возрасту. Предложение оценивать сосудистый возраст было обусловлено потребностью более точной оценки структурных и функциональных изменений в организме и прогнозирования неблагоприятных исходов [1, 2]. В сосудах увеличение биологического возраста может проявляться в ухудшении функции эндотелия, снижении эластичности сосудов и увеличении их жесткости [3]. Помимо биологического возраста, сосудистый возраст может увеличиваться за счет кумулятивного эффекта таких факторов риска, как повышенный уровень артериального давления (АД), нарушенный гомеостаз глюкозы, ожирение и гиперхолестеринемия [4–7]. Многие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сосудисто-мозговые заболевания обусловлены патологическими изменениями функции сосудов, а развитие таких заболеваний, в свою очередь, способствует прогрессированию нарушений функции артерий [8].

Микроциркуляция имеется практически в любой ткани организма, а характеристики микроциркуляторного русла влияют на состояние большинства органов и систем. Очевидно, что возрастные изменения функции и структуры не только крупных артерий, но и микрососудов влияют на патофизиологические звенья многих распространенных заболеваний, развивающихся у лиц пожилого возраста, включая когнитивные расстройства сосудистой природы, болезнь Альцгеймера и саркопению, а также болезни почек и глаз [9].

Увеличение хронологического возраста и действия сосудистых факторов риска приводит к биохимическим, молекулярным и эпигенетическим патологическим изме-

нениям, которые обуславливают снижение соотношения между эластичными и каркасными компонентами сосудистой стенки [10]. Как следствие таких изменений, стенка сосуда становится более жесткой и утрачивает способность приспосабливаться к пульсативности АД. Повышенная жесткость артерий приводит к чрезмерному повышению АД и повышению пульсативности АД в микрососудистом русле таких органов, как головной мозг, почки и сердца, обуславливая повреждение мелких сосудов и нарушение функции соответствующих органов и систем.

Несмотря на отсутствие точного соответствия между жесткостью артерий и хронологическим возрастом, жесткость, несомненно, представляет собой фенотипическое отражение различных биологических процессов, развивающихся в сосудах с возрастом, а ее измерение позволяет изучать функцию сосудов и ее влияние на другие органы и ткани. Кроме того, имеются данные о связи между сосудистым возрастом, который был оценен по степени жесткости сосудов, и снижением физического функционирования человека, причем по данным анализа, выполненного с учетом хронологического возраста [11].

Имеется несколько фармакологических препаратов, как назначаемых в качестве стандартной терапии, так и новых средств, которые могут сохранять или поддерживать сосудистый возраст. К таким препаратам относят антигипертензивные средства; статины; ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR – mammalian target of rapamycin); активаторы 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы; активаторы сиртуина; противовоспалительные цитокины; активаторы рецепторов; активаторы рецепторов подтипа альфа; активаторы пролиферации пероксисом и антифибротические препараты [12]. В этой статье будут обсуждаться возможности применения наиболее изученных препаратов, т.е. антигипертензивных средств и статинов.

ПОДХОДЫ К ИЗМЕРЕНИЮ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ КАК ВАЖНОМУ ПОКАЗАТЕЛЮ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА И МЕХАНИЗМЫ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ПОВЫШЕННОЙ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ

Имеется несколько методов оценки жесткости артерий, включая измерение локальной растяжимости (например, оценка податливости сонной артерии с помощью ультразвукового исследования или тонометрии), расчет индекса приращения в сонной артерии или аорте, определение степени растяжимости аорты с помощью магнитно-резонансной томографии и измерения скорости пульсовой волны (СПВ), оцениваемой между сегментами артериального русла [13–15]. Следует отметить, что индекс приращения в целом не считается точным маркером жесткости артерий, так как он сильно зависит от частоты сердечных сокращений, роста человека и сократительной способности миокарда, а также закономерно снижается у лиц пожилого возраста [13, 14]. В настоящее время скорость пульсовой волны, измеренная между сонной и бедренной артерией (СБАСПВ), считается золотым стандартом оценки жесткости сосудов. Измерение СБАСПВ позволяет измерить жесткость аорты [16]. Для оценки СБАСПВ применяют апplanationную тонометрию или доплеровское исследование. В отличие от определенных рекомендуемых целевых уровней АД, отсутствуют формальные рекомендуемые или целевые показатели СБАСПВ, а измерение СБАСПВ не включено в перечень обязательных методов исследования. Тем не менее в качестве точек разделения для СБАСПВ, которые свидетельствуют о повышенном риске развития осложнений ССЗ, предлагается использовать 12 или 10 м/с [16, 17]. Имеется динамическая и двусторонняя связь между жесткостью артерий и уровнем АД и/или наличием АГ. Несмотря на то что повышенная жесткость артерий в течение многих лет считалась осложнением АГ, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что повышенная жесткость артерий может предшествовать повышению систолического АД, что повышение систолического АД в свою очередь приводит к дальнейшему увеличению жесткости артерий [18–20].

С возрастом отмечается увеличение жесткости аорты и сонных артерий при отсутствии увеличения жесткости крупных периферических артерий мышечного типа, что приводит к снижению периферического импеданса в сторону антеградного компонента пульсовой волны и повышению передачи пульсационной энергии к сосудам микроциркуляторного русла [21]. Такое повышение кровотока и пульсативности АД может приводить к повреждению органов, в которых кровоток характеризуется высокой скоростью и низким импедансом, включая почки и головной мозг [21]. Действительно, имеется связь между увеличением жесткости артерий и скоростью снижения функции почек [22, 23], а повышенная жесткость артерий характерна для больных с терминальной стадией болезни почек [24]. Кроме того, имеется независимая связь между СБАСПВ и снижением когнитивных функций [25, 26], что согласуется с гипотезой о том, что повышенная

передача пульсационной энергии приводит к повреждению сосудов микроциркуляции, а также тканей паренхиматозных органов.

Результаты метаанализа с 10 исследованиями ($n = 22\,472$), а также метаанализа, включавшего индивидуальные данные об участниках 4 исследований ($n = 4\,540$), свидетельствовали о том, что после учета известных факторов риска развития осложнений ССЗ более высокая жесткость сонных артерий сопровождалась увеличением риска развития инсульта (отношение риска для повышения жесткости на одно стандартное отклонение достигало 1,18 при 95% ДИ от 1,05 до 1,33) [27]. Причем оценка жесткости СА повышала точность прогнозирования развития инсульта в дополнение к оценке по Фремингемской шкале или оценке с помощью измерения скорости пульсовой волны между СА и бедренной артерией (общее улучшение разграничения достигало 0,4% при 95% ДИ от 0,1 до 0,6%, а суммарное улучшение повторной классификации для непрерывной оценки – 18,6% при 95% ДИ от 5,8 до 31,3%), т.е. более высокая жесткость СА сопровождалась увеличением риска развития инсульта, независимо от выраженности известных факторов риска развития осложнений ССЗ и жесткости аорты.

ВЛИЯЕТ ЛИ СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА НА ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Результаты недавно выполненного сетевого метаанализа не позволили выявить различия между антигипертензивными препаратами по влиянию на СПВ [8]. В анализ было включено 28 РКИ с высоким методологическим качеством, в ходе выполнения которых изучалась эффективность приема разных антигипертензивных препаратов, относящихся к 8 классам, в целом у 3 340 больных с артериальной гипертензией (АГ). Для получения более отчетливого результата из анализа исключали исследования, в которых изучались эффекты сочетанного приема антигипертензивных препаратов или в которые включались больные АГ и сопутствующими заболеваниями. Результаты метаанализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между влиянием антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на СПВ, т.е. наиболее часто используемый показатель «сосудистого возраста». Причем, по данным метаанализа, применение изученных антигипертензивных препаратов во всех случаях было более эффективно по сравнению с плацебо по влиянию на уровень систолического АД.

Таким образом, очевидно, что применение большинства антигипертензивных средств, включая вазодилататоры, β -блокаторы, антагонисты кальция, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), оказывает определенное влияние на СПВ, причем данные о длительном эффекте имеются для ингибиторов АПФ и БРА [29–37]. Следует, однако, отметить, что применение β -блокаторов может быть менее эффективно для лечения АГ в связи с тем, что снижение частоты сердечных сокра-

щений может обуславливать повышение пульсового давления и приращение центрального давления [38]. Наряду с этим, применение спиронолактона снижало СПВ у больных с хронической болезнью почек, относящейся ко 2-й или 3-й стадии, которые уже применяли ингибиторы АПФ или БРА и у которых уже было достигнуто эффективное снижение АД [38].

Предполагается, что при лечении АГ изменение СПВ в большей степени зависит от достигнутого снижения систолического АД, а не от использования антигипертензивного препарата, относящегося к определенному классу [12]. В ходе выполнения дополнительной части исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) с оценкой СПВ по данным многофакторного анализа была установлена статистически значимая связь между СПВ и уровнем систолического АД [39]. Кроме того, в ходе выполнения небольшого исследования, включавшего больных с АГ пожилого возраста, не имевших сахарного диабета, также были получены данные, позволяющие предполагать, что использование более интенсивных режимов антигипертензивной терапии может более эффективно снижать СПВ по сравнению со стандартным режимом такой терапии [40].

Следует отметить, что эффективное снижение АД, а не выбор определенного антигипертензивного препарата, по-видимому, играет ключевую роль и в профилактике прогрессирования жесткости сонных артерий. Так, в ходе выполнения известного проспективного обсервационного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [41] были получены данные о связи между устойчивым снижением АД менее 140/90 мм рт. ст. в течение 10 лет наблюдения с замедлением прогрессирования жесткости сонных артерий ($p=0,001$), но при отсутствии связи с применением антигипертензивных препаратов, относящихся к определенному классу ($p>0,4$).

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

В ходе выполнения нескольких исследований оценивали влияние применения статинов на СБАСПВ у лиц среднего или пожилого возраста с гиперхолестеринемией и изолированной систолической АГ и имеющих избыточную массу тела или ожирение [42–48]. За исключением одного исследования [47], во всех исследованиях отмечалось устойчивое статистически значимое снижение СБАСПВ, как правило, при отсутствии изменений уровня систолического АД [42, 44–46]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение статинов у лиц среднего и пожилого возраста приводит к снижению СБАСПВ при отсутствии изменений уровня систолического АД.

Несмотря на безопасность применения статинов, одной из проблем их использования в клинической практике остается низкая приверженность к терапии, особенно у лиц более пожилого возраста [49]. Учитывая частое сочетанное назначение антигипертензивных препаратов и статинов у лиц пожилого возраста, по мнению экспер-

тов, такой подход может считаться эффективной тактикой для поддержания или восстановления оптимального сосудистого возраста.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

В целом выбор компонентов сочетанной антигипертензивной терапии стал достаточно ограниченным и отражает мнение экспертов о наиболее эффективных подходах к терапии. В большинстве современных рекомендаций у большинства больных предлагается с самого начала применять сочетанную антигипертензивную терапию, причем предпочтительно в виде комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы антигипертензивных средств [17]. В качестве компонентов такой терапии в первую очередь используют средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибитора АПФ или БРА), дигидропиридиновые антагонисты кальция (в первую очередь амлодипин как препарат, имеющий наиболее убедительные доказательства эффективности) и тиазидные диуретики.

В ходе реализации одной из успешных программ по лечению АГ, которая выполняется организацией Kaiser Permanente (штат Северная Каролина, США) и охватывает более 3 млн человек, за счет определенных подходов были достигнуты очень хорошие результаты в лечении АГ. Одним из обязательных условий эффективного лечения считали *широкое внедрение в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке два антигипертензивных средства*. В период с 2001 по 2009 г. число больных с АГ, наблюдавшихся в этой программе, увеличилось с 349 937 до 652 763, а доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД, возросла с 44 до 80% и продолжала увеличиваться до 87% в 2011 г. [50].

Имеются данные о том, что использование комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы ингибитора АПФ и амлодипина, существенно улучшает соблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии [51].

Какой ингибитор АПФ следует сочетать с амлодипином в комбинированном препарате с постоянными дозами препаратов? Основываясь на имеющихся доказательствах, имеются 3 ингибитора АПФ, которые можно считать кандидатами для сочетанного применения с амлодипином: периндоприл (около 50% больных, включенных в исследование ASCOT, принимали амлодипин в сочетании с периндоприлом), бенazeприл (в исследовании ACCOMPLISH все больные в обеих группах принимали бенazeприл в сочетании с амлодипином или ГХТЗ) и, наконец, лизиноприл, который изучался в ходе выполнения самого крупного исследования антигипертензивных средств ALLHAT [52]. Напомним, что результаты ALLHAT свидетельствовали о сходном с тиазидным диуретиком хлорталидоном влиянии приема лизиноприла на частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. В ходе выполнения исследования SPRINT

именно лизиноприл применяли в качестве ингибитора АПФ. Причем выбор лизиноприла в качестве ингибитора АПФ был в первую очередь обусловлен мнением врачей и экспертов о его наибольшей изученности при лечении АГ. Очевидно, что выбор наиболее изученного при АГ ингибитора АПФ лизиноприла в составе комбинированного препарата также представляется обоснованным.

Вопрос о выборе статины, который следует включить в состав комбинированного препарата, положительно влияющего на сосудистый возраст, также не представляет больших трудностей. Очевидно, что предпочтение следует отдавать статину, который будет более выраженно снижать концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) при его использовании в эквивалентных дозах. Относительное влияние применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также частоту достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз изучали в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [53, 54]. В исследование были включены 2 268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз

розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ($p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной профилактике осложнений ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях не только в связи с доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и благодаря более выраженному гиполипидемическому действию по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, становится очевидным, что сочетание амлодипина, ингибитора АПФ и розувастатина представляется эффективным подходом для поддержания оптимального сосудистого возраста и профилактики развития осложнений ССЗ. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина, определяется как исходным и целевым уровнем АД у конкретного больного, так и исходным риском развития осложнений ССЗ и возрастом (при среднем риске у больных 75 лет и старше доза розувастатина обычно должна быть 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет – 20 мг).

Поступила / Received 1.07.2019
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2019
Принята в печать / Accepted 16.09.2019

Список литературы / References

- Belsky D.W., Caspi A., Houts R., Cohen H.J., Corcoran D.L., Danese A., Harrington H., Israel S., Levine M.E., Schaefer J.D., Sugden K., Williams B., Yashin A.I., Poulton R., Moffitt T.E. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(30):E4104–E110. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
- Kucharska-Newton A.M., Stoner L., Meyer M.L. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. 2019;65(1):108–118. doi: 10.1373/clinchem.2018.287623.
- Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A., Rios F., Touyz R.M. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659–668. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.
- Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M., Temmar M., Labat C., Bean K., Thomas F., Pannier B., Asmar R., Zureik M., Safar M., Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105(10):1202–1207. doi: 10.1161/hc1002.105135.
- McEniery C.M., Wilkinson I.B., Johansen N.B., Witte D.R., Singh-Manoux A., Kivimäki M., Tabak A.G., Brunner E.J., Shipley M.J. Nondiabetic glucometabolic status and progression of aortic stiffness: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2017;40(4):599–606. doi: 10.2337/dc16-1773.
- Brunner E.J., Shipley M.J., Ahmadi-Abhari S., Tabak A.G., McEniery C.M., Wilkinson I.B., Marmot M.G., Singh-Manoux A., Kivimäki M. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension*. 2015;66:294–300. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05494.
- McEniery C.M., Yasmin McDonnell B., Munnelly M., Wallace S.M., Rowe C.V., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008;51(6):1476–1482. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445.
- Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139–146. doi: 10.1161/01.CIR.0000048892.83521.58.
- Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849–867. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.
- Osborne-Pellegrin M., Labat C., Mercier N., Chalande P., Lacolley P. Changes in aortic stiffness related to elastic fiber network anomalies in the Brown Norway rat during maturation and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(1):H144–152. doi: 10.1152/ajpheart.00040.2010.
- Ahmadi-Abhari S., Sabia S., Shipley M.J., Kivimäki M., Singh-Manoux A., Tabak A., McEniery C., Wilkinson I.B., Brunner E.J. Physical activity, sedentary behavior, and long-term changes in aortic stiffness: the Whitehall II study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005974. doi: 10.1161/JAHA.117.005974.

12. Nowak K.L., Rossman M.J., Chonchol M., Seals D.R. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71(3):389-402. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439.
13. Cavalcante J.L., Lima J.A., Redheuil A., Al-Mallah M.H. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1511-1522. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.017.
14. Oliver J.J., Webb D.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):554-566. doi: 10.1161/01.ATV.00000060460.52916.D6.
15. Van Bortel L.M., Duprez D., Starmans-Kool M.J., Safar M.E., Giannattasio C., Cockcroft J., Kaiser D.R., Thuilleux C. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-452. doi: 10.1016/S0895-7061(01)02326-3.
16. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U., Protogerou A.D., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruitlope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
18. Mitchell G.F. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64(2):210-214. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449.
19. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S., Mitchell G.F. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
20. Weisbrod R.M., Shiang T., Al Sayah L., Fry J.L., Bajpai S., Reinhart-King C.A., Lob H.E., Santhanam L., Mitchell G., Cohen R.A., Seta F. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62:1105-1110. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01744.
21. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1652-1660. doi: 10.1152/japplphysiol.90549.2008.
22. Wang M.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Huang J.J. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):494-501. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.011.
23. Matsuda N., Takei T., Fujii A., Ogawa T., Nitta K. Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD). *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(1):57-62. doi: 10.5551/jat.E602.
24. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004;43(2):163-168. doi: 10.1161/01.HYP.0000114571.75762.b0.
25. Waldstein S.R., Rice S.C., Thayer J.F., Najjar S.S., Scuteri A., Zonderman A.B. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51(1):99-104. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.
26. Scuteri A., Tesaro M., Appolloni S., Preziosi F., Brancati A.M., Volpe M. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens*. 2007;25(5):1035-1040. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280895b55.
27. van Sloten T.T., Sedaghat S., Laurent S., London G.M., Pannier B., Ikram M.A., Kavousi M., Mattace-Raso F., Franco O.H., Boutouyrie P., Stehouwer C.D.A. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2116-2125. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.888.
28. Ye L., Yang X., Hu J., Chen Q., Wang J., Li X. Impact of antihypertensive agents on arterial stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2018;273(2):207-212. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.092.
29. Fok H., Jiang B., Clapp B., Chowienczyk P. Regulation of vascular tone and pulse wave velocity in human muscular conduit arteries: selective effects of nitric oxide donors to dilate muscular arteries relative to resistance vessels. *Hypertension*. 2012;60(5):1220-1225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198788.
30. Kelly R., Daley J., Avolio A., O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension*. 1989;14(1):14-21. doi: 10.1161/01.HYP.14.1.14.
31. Asmar R.G., Kerihuel J.C., Girerd X.J., Safar M.E. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1991;68(1):61-64. doi: 10.1016/0002-9149(91)90711-5.
32. Honda T., Hamada M., Shigematsu Y., Matsumoto Y., Matsuo H., Hiwada K. Effect of Antihypertensive Therapy on Aortic Distensibility in Patients with Essential Hypertension: Comparison with Trichlormethiazide, Nifedipine and Amlodipine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(4):339-346. doi: 10.1023/A:1007711617142.
33. Asmar R.G., Benetos A., Chouchoe-Teyara K., Raveau-Landon C.M., Safar M.E. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;72(11):794-798. doi: 10.1016/0002-9149(93)91064-0.
34. Benetos A., Cambien F., Gautier S., Ricard S., Safar M., Laurent S., Lacolley P., Poirier O., Topouchian J., Asmar R. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension*. 1996;28(6):1081-1084. doi: 10.1161/01.HYP.28.6.1081.
35. Ibrahim M.M. RAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(2):101-108. doi: 10.1038/sj.jhh.1001960.
36. Heesen W.F., Beltman F.W., Smit A.J., May J.F., de Graeff P.A., Muntinga J.H., Havinga T.K., Schuurman F.H., van der Veur E., Meyboom-de Jong B., Lie K.I. Reversal of pathophysiologic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(5):512-521. doi: 10.1097/00005344-200105000-00003.
37. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warrick W., Ducharme A., Arnold J.M., Tardif J.C., Solomon S.D., Domanski M.J., Jablonski K.A., Rice M.M., Pfeffer M.A. Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Investigators. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension*. 2007;49(6):1271-1277. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085738.
38. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-943. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
39. Supiano M.A., Lovato L., Ambrosius W.T., Bates J., Beddhu S., Drawz P., Dwyer J.P., Hamburg N.M., Kitzman D., Lash J., Lustigova E., Miracle C.M., Oparil S., Raj D.S., Weiner D.E., Taylor A., Vita J.A., Yunis R., Chertow G.M., Chonchol M. Pulse wave velocity and central aortic pressure in systolic blood pressure intervention trial participants. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203305. doi: 10.1371/journal.pone.0203305.
40. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., Tada Y., Hirota N., Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2003;16(1 pt 1):959-965. doi: 10.1016/S0895-7061(03)01004-5.
41. Gepner A.D., Tedla Y., Colangelo L.A., Tattersall M.C., Korcarz C.E., Kaufman J.D., Liu K., Burke G.L., Shea S., Greenland P., Stein J.H. Progression of Carotid Arterial Stiffness With Treatment of Hypertension Over 10 Years: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2017;69(1):87-95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08402.
42. Muramatsu J., Kobayashi A., Hasegawa N., Yokouchi S. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis*. 1997;130(1-2):179-182. doi: 10.1016/S0021-9150(96)06024-8.
43. Orr J.S., Dengo A.L., Rivero J.M., Davy K.P. Arterial stiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2009;54(4):763-768. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138248.
44. Pirro M., Schillaci G., Mannarino M.R., Savarese G., Vaudo G., Siepi D., Patriccia R., Mannarino E. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(6):436-441. doi: 10.1016/j.numecd.2006.02.009.
45. Kanaki A.I., Sarafidis P.A., Georgiou P.I., Kanavos K., Tziolas I.M., Zebekakis P.E., Lasaridis A.N. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):608-616. doi: 10.1093/ajh/hps098.
46. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., Tada Y., Kaneshiro Y., Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):103-109. doi: 10.1038/sj.jhh.1001786.
47. Raison J., Rudnicki A., Safar M.E. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens*. 2002;16(10):705-710. doi: 10.1038/sj.jhh.1001470.
48. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P., Cameron J.D., Jennings G.L., Dart A.M., Kingwell B.A. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am*

- Coll Cardiol.* 2002;39(6):1020-1025. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01717-5.
49. Fleg J.L., Aronow W.S., Frishman W.H. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):13-28. doi: 10.1038/nrcardio.2010.162.
 50. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., Sidney S., Go A.S. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA.* 2013;310(7):699-705. doi: 10.1001/jama.2013.108769.
 51. Kotchen T.A. Expanding role for combination drug therapy in the initial treatment of hypertension? *Hypertension.* 2011;58(4):550-551. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178939.
 52. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-2997. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
 53. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E., Cain V.A., Blasetto J.W.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-160. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7.
 54. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., Cain V.A., Bryzinski B.S., Blasetto J.W.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):689-698. doi: 10.1185/030079903125002405.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: golshmid@yandex.ru

Бенделиани Нана Георгиевна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения Института коронарной и сосудистой хирургии консультативно-диагностического центра, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4; e-mail: n.bendo@mail.ru

Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., заведующая научным отделением неотложной кардиологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Захарова Галина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: gyzakharova@mail.ru

Синицина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevsky, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Maria V. Golshmid, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: golshmid@yandex.ru

Nana G. Bendeliani, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Scientific Advisory Department of the Institute of Coronary and Vascular Surgery Consultative and Diagnostic Center, Federal State Budget Institution «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 4, Leninskiy Prospect, Moscow, 119049, Russia; e-mail: n.bendo@mail.ru

Irina M. Kuzmina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Health Department»; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Pl., Moscow, 129090, Russia; e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Galina Y. Zaharova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: gyzakharova@mail.ru

Irina I. Sinitsina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

Современные аспекты хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий. Разработка единых критериев для отбора пациентов на проведение радиочастотной абляции

И.А. Либов, e-mail: igor.libov@mai.ru

И.М. Майоров, e-mail: swimmajor@mail.ru

Л.П. Порунова[✉], e-mail: lporunova@yandex.ru

Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

Резюме

В статье обсуждаются вопросы, касающиеся лечения больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП), анализируются показания к выполнению, при отсутствии эффекта от медикаментозного лечения, радиочастотной катетерной абляции (РЧА) устьев легочных вен и электрических спиральных волн в предсердиях или роторов, клинические эффекты этой процедуры, оценивается вклад фокусной активности в поддержание персистирующей ФП. Обсуждается вопрос влияния сопутствующей патологии и анатомо-морфологических особенностей сердца на ранние и отдаленные результаты РЧА у пациентов с персистирующей формой ФП.

Успех и эффективность хирургического лечения ФП зависят не только от метода и технологии выбранной процедуры, но и от факторов риска рецидива ФП (так называемых предикторов). Радиочастотная абляция, являясь инвазивным хирургическим вмешательством, имеет свой спектр возможных осложнений и высокую экономическую составляющую, что предопределяет необходимость прогнозирования эффективности процедуры, то есть дооперационного определения той группы пациентов, у которых данный вид лечения окажется оправданным, а предполагаемые эффективность и безопасность – выше вероятности осложнений. Изучение этой проблемы и разработка критериев отбора пациентов с ФП позволит с высокой вероятностью предсказывать эффективность оперативного вмешательства, что, в свою очередь, будет способствовать правильному выбору стратегии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, критерии отбора пациентов, мультиэлектродный катетер, персистирующая форма ФП, высокоплотное картирование

Для цитирования: Либов И.А., Майоров И.М., Порунова Л.П. Современные аспекты хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий. Разработка единых критериев для отбора пациентов на проведение радиочастотной абляции. *Медицинский совет*. 2019;(21):58-64. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-58-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of surgical treatment of patients with atrial fibrillation. Development of uniform criteria for selecting patients for radiofrequency ablation

Igor' A. Libov, e-mail: igor.libov@mai.ru

Igor' M. Mayorov, e-mail: swimmajor@mail.ru

Lyudmila P. Porunova[✉], e-mail: lporunova@yandex.ru

City Clinical Hospital named after S.P. Botkin; 5, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia

Abstract

The article discusses the issues concerning the treatment of patients with the atrial fibrillation (AF), analyzes the indications for execution, in the absence of the effect of medication treatment, radiofrequency catheter ablation (RFA) of the lung vein entries and electrical spiral waves in the atria or rotors, the clinical effects of this procedure, assesses the contribution of focal activity in maintaining the persistent AF. The influence of concomitant pathology and anatomical-morphological peculiarities of the heart on early and distant RFA results in patients with persistent AF is discussed.

The success and efficacy of AF surgical treatment depends not only on the method and technology of the chosen procedure, but also on the risk factors for the recurrence of AF (so-called predictors). Radio-frequency ablation, being an invasive surgery, has its own spectrum of possible complications and high economic component, which predetermines the necessity to predict the efficiency of the procedure, i.e. preoperative determination of the patient group, in which this type of treatment will be justified, and the expected efficiency and safety – higher than the probability of complications. The study of this problem and the development of criteria for selecting patients with AF will allow predicting the effectiveness of surgical intervention with high probability, which in turn will contribute to the correct strategy selection.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, patient selection criteria, multielectrode catheter, persistent form of AF, high density mapping

For citation: Libov I.A., Mayorov I.M., Porunova L.P. Modern aspects of surgical treatment of patients with atrial fibrillation. Development of uniform criteria for selection of patients for radiofrequency ablation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):58-64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-58-64.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца. По данным на 2010 г., в мировой популяции ФП страдали более 20 млн мужчин и 12 млн женщин. При этом заболеваемость в экономически развитых странах является более высокой [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в лечении таких больных, как в плане использования новых медикаментозных средств, так и применения современных интервенционных методик, количество их не уменьшается. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП прогнозируется, что к 2030 г. в странах Европейского союза распространенность ФП может достигнуть 14–17 млн пациентов, а число впервые диагностированных случаев будет составлять до 120–215 тыс. в год [4, 5]. Частота встречаемости ФП варьирует в различных источниках, но везде отмечается большая распространенность этой патологии среди людей пожилого возраста [1, 8, 9], а также при наличии ассоциированных состояний, включая артериальную гипертензию (АГ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемическую болезнь сердца (ИБС), структурные аномалии сердца, ожирение, сахарный диабет (СД) или хроническую болезнь почек (ХБП) [7, 10, 15]. Это может быть связано как с улучшением диагностики и выявлением бессимптомных форм [16–18], так и с увеличением средней продолжительности жизни и появлением сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к ФП [19].

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

На основе опыта ведения таких больных авторы в данной статье предоставляют кардиологам и терапевтам портреты пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, у которых применение интервенционных методов лечения может быть наиболее эффективным и принесет долговременную пользу. Для практических врачей важно иметь представление и о том, у каких пациентов данные методы смогут или не смогут дать устойчивые положительные результаты.

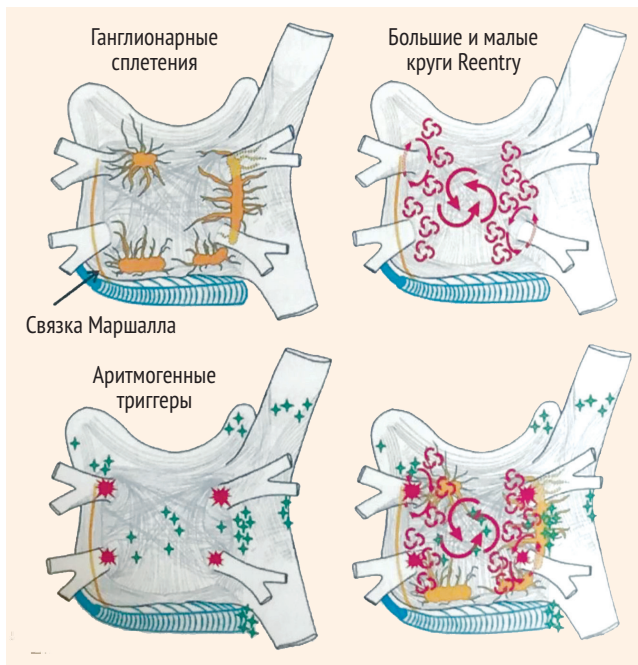
Патогенетические модели инициирования и поддержания ФП были наглядно проиллюстрированы коллективом исследователей в середине 2000-х годов (рис. 1).

Актуальность использования интервенционных методов лечения ФП не вызывает сомнения [12–14]. Однако результаты нескольких недавних многоцентровых рандомизированных исследований, в которых сравнивались РЧА и медикаментозная терапия (CABANA, SMART AF), не выявили существенных различий в частоте достижения клинической первичной конечной точки (смертность) между стратегиями радиочастотной абляции или приемом антиаритмических препаратов у пациентов с ФП. Это еще раз указывает на трудность лечения данной категории больных, на важность индивидуального подхода при выборе метода. Вспоминается, как в 70–80 годах XX века во время приема пациента с пароксизмальной или персистирующей формами ФП важным моментом являлось

объяснение того, что полное излечение маловероятно, и первоочередными задачами лечения будут снижение частоты желудочковых сокращений (до нормосистолии) и подбор терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений [29, 35, 37]. Решение этих задач в большей мере, чем восстановление синусового ритма, влияло на дальнейший жизненный прогноз [3, 6]. Еще раньше бывали ситуации, когда длительный и кропотливый подбор различных антиаритмических препаратов не только не улучшал, а даже ухудшал течение заболевания за счет проаритмогенного эффекта этих средств. Результаты исследования CAST-2 показали, что излишнее упорство в попытках восстановления синусового ритма не всегда дает положительный результат. Это в наибольшей степени касалось использования антиаритмических препаратов 1А и С классов (по классификации Уилсона и Вогю). Тем не менее в исследованиях, где сравнивалась РЧА с лекарственной терапией, значительно улучшались качество жизни пациентов и показатели достижения некоторых важных вторичных клинических точек, например увеличивалось время до повторного приступа ФП у пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП [46, 49, 52].

Изучение целесообразности использования тех или иных техник и методов РЧА (рис. 2) для лечения пароксизмальной и персистирующей форм ФП, выявление влияния анатомо-морфологических особенностей сердца и сопутствующей патологии на эффективность РЧА, разработка единых критериев для определения соотношения риска и пользы (рецидива ФП и других осложнений) крайне важны для улучшения процесса отбора больных с ФП на инвазивные методы лечения [51, 53, 54].

- **Рисунок 1.** Схема патогенетических механизмов инициации и поддержания ФП (адапт. из Pappone C., Santinelli V., 2005)
- **Figure 1.** Scheme of pathogenetic mechanisms of AF initiation and maintenance (adapted from Pappone C., Santinelli V., 2005)



Появление РЧА как способа высокоэффективного лечения ФП связано с именами М. Haissaguerre и С. Rappone [36, 38, 39, 56]. Именно им принадлежит приоритет в разработке электрофизиологического подхода при изоляции муфт легочных вен (методика клиники г. Бордо) и анатомической абляции по периметру всех легочных вен с использованием линейных воздействий в условиях нефлюороскопического картирования (методика клиники г. Милан) [36, 38]. За два десятка лет, прошедших с момента появления РЧА, она стала основным хирургическим методом лечения большинства симптоматических изолированных форм наджелудочковых и желудочковых тахикардий. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что катетерным методом РЧА можно устранить пароксизмальную форму ФП у 70–90% больных, а персистирующую форму ФП – в 40–85% случаев [1, 2, 5, 8, 11].

Большое рандомизированное исследование, сравнивавшее эффективность катетерной абляции и медикаментозной терапии у пациентов, невосприимчивых, по крайней мере, к одному антиаритмическому препарату (Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation), показало преимущество инвазивного метода лечения.

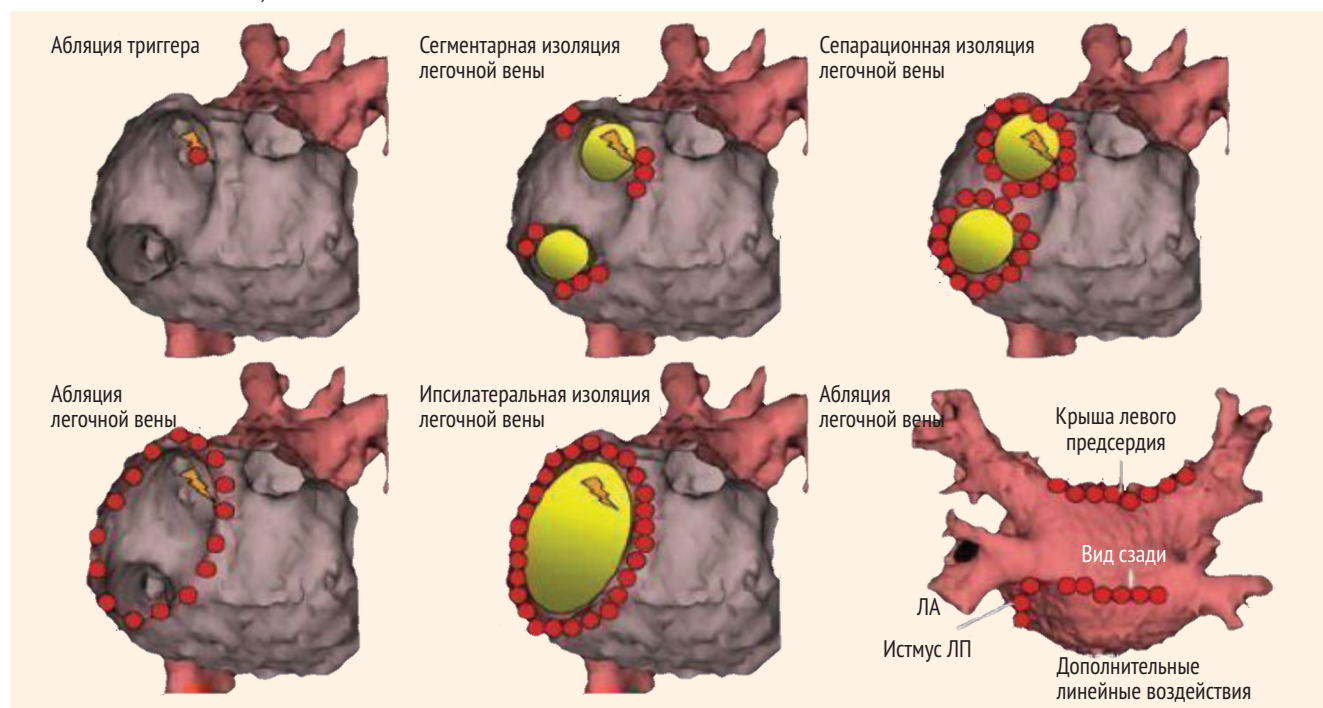
Процедура РЧА при ФП является рутинной методикой, использующейся в настоящее время во многих отечественных и зарубежных клиниках [20, 22, 26]. Однако область ее применения до конца не регламентирована. В целом катетерная абляция показана пациентам, у кото-

рых, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, сохраняются клинические симптомы [11, 23, 25, 61]. Катетерную РЧА обычно проводят больным с пароксизмальной или персистирующей ФП при резистентности, по крайней мере, к одному антиаритмическому препарату. Об эффективности РЧА в первую очередь свидетельствует длительность сохранения синусового ритма после процедуры и время до появления рецидива ФП [24, 28, 34, 55].

Согласно европейским рекомендациям по проведению РЧА [39, 50], рецидивом считается возникший после проведения абляции эпизод ФП/трепетания предсердий (ТП) или предсердной тахикардии длительностью от 30 секунд и более, зафиксированный на ЭКГ. Клиническое значение ранних рецидивов аритмии, к которым относят эпизоды аритмии, развивающиеся в течение первых 3 месяцев после абляции, неоднозначно. До 60% пациентов с рецидивами в первые месяцы после процедуры при дальнейшем наблюдении сохраняют синусовый ритм, однако отмечено, что ранние рецидивы достоверно связаны с повышенным риском развития аритмии в более отдаленные сроки [21, 27, 30]. В связи с этим введено специальное понятие «слепой период» длительностью 3 месяца, в течение которого возникновение аритмий не рассматривается как неудача при РЧА. При отсутствии рецидивов аритмии в период с момента окончания «слепого периода» до 12 месяцев после РЧА можно говорить о годичном успехе процедуры [32, 33, 40]. Поздние рецидивы фиксируются в случае возникновения аритмий более чем через 12 месяцев после вмешательства [63–65].

● **Рисунок 2.** Разные подходы к абляции ФП. Оранжевый значок отражает потенциал внутри левой верхней легочной вены; красные точки показывают места абляции, желтая область ограничивает зону изоляции (адапт. из Camm A., Kirchhof P., Lip G.Y.H., Savelieva I., Ernst S. Фибрилляция предсердий)

● **Figure 2.** Different approaches to AF ablation. The orange icon reflects the potential inside the upper left pulmonary vein; the red dots indicate ablation sites, the yellow area limits the zone of isolation (adapted from Camm A., Kirchhof P., Lip G.Y.H., Savelieva I., Ernst S. Atrial fibrillation)

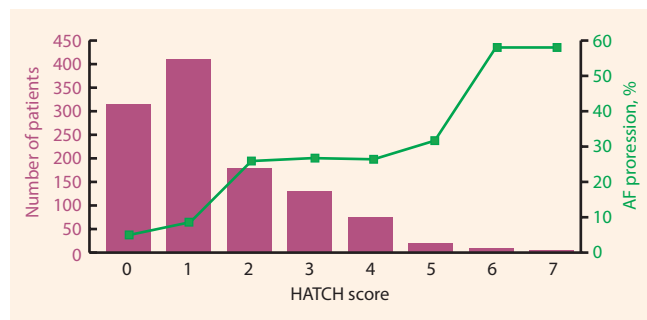


У пациентов с меньшим объемом левого предсердия рецидивы происходят реже [57–60]. Это еще один очень важный фактор оценки прогноза будущей РЧА со стороны лечащего врача. Возраст пациентов, фракция выброса левого желудочка, диаметр и объемы предсердий, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе также имеют значение для прогноза, но единые критерии для этих показателей в настоящее время не разработаны [42–45].

Для определения вероятности рецидива ФП после проведения РЧА применяется шкала НАТСН, с помощью которой можно установить риск прогрессирования ФП из пароксизмальной формы в персистирующую (рис. 3). Она была предложена для прогноза прогрессирования ФП у пациентов, получающих антиаритмическую терапию. Шкала НАТСН: гипертензия (1 балл), возраст ≥ 75 лет (1 балл), ТИА/инсульт (1 балл), ХОБЛ (1 балл), СН (2 балла). Возможно, шкала НАТСН может быть применена при выборе тактики медикаментозной терапии для предотвращения прогрессирования ФП. Однако мы обнаружили, что НАТСН не является независимым предиктором прогрессирования ФП до персистирующей формы (elibrary.ru).

● **Рисунок 3.** Шкала НАТСН для установления риска прогрессирования ФП

● **Figure 3.** HATCH scale for determining the risk of AF progression



За последние годы, безусловно, улучшились технологии проведения РЧА, появились охлаждаемые электроды и управляемые интродьюсеры, трехмерные навигационные системы для создания электроанатомического образа левого предсердия и легочных вен с возможностью интеграции с данными контрастной томографии, мультиэлектродные катетеры для высокоплотного картирования.

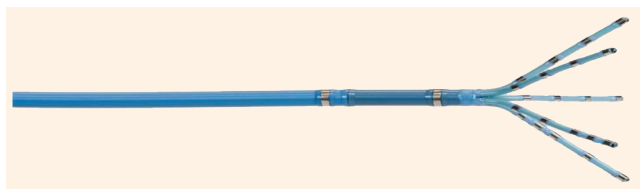
Все это предопределило увеличение эффективности РЧА, которая в ведущих клиниках мира сегодня достигает 90% независимо от формы ФП [20–22]. К неблагоприятным прогностическим факторам, увеличивающим риск рецидива ФП после абляции, относят длительно персистирующую форму ФП, сахарный диабет и ожирение, увеличение размеров левого предсердия, пожилой возраст, артериальную гипертензию, ИБС и фиброз левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии сердца. На эффективность РЧА также влияют анатомические особенности предсердий [25, 31, 41].

Таким образом, весьма важным для повышения эффективности лечения при помощи инвазивных методов является не только усовершенствование аппаратуры и методик, но и правильный отбор терапевтами и кардиологами контингента пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, у которых высоки шансы на пролонгированный положительный эффект от проводимого лечения. Одним из важнейших факторов является распространенность фиброза в сердечной мышце. По нашему мнению, клиническими маркерами его развития служат временной фактор (наличие частых приступов на протяжении многих лет и их продолжительность), тяжелое органическое заболевание сердечно-сосудистой системы (перенесенный обширный инфаркт миокарда или дилатационная кардиомиопатия), выраженный метаболический синдром или сахарный диабет (особенно при его декомпенсации), тяжелая артериальная гипертензия (при недостаточном контроле уровня артериального давления) [47, 48, 56, 62]. В ряде случаев для уточнения распространенности фиброза больному может быть предложена магнитно-резонансная томография с веществом гадолинием, позволяющая в большей степени оценить фиброз в миокарде. Важным практическим моментом представляется понимание лечащим врачом, что слишком длительное медикаментозное лечение с применением всех классов антиаритмических препаратов может способствовать развитию более выраженного фиброза, что затем может ухудшить и результаты РЧА. Поэтому при наличии совместного решения врача и пациента о пользе восстановления синусового ритма желательно своевременное направление этого пациента на хирургическое лечение.

При наличии у больного персистирующей формы ФП более целесообразно проведение радиочастотной абляции роторов аритмии с использованием модуля Confidence и катетера Pentaray (5FBiosense Webster) (рис. 4), поскольку недавние разработки в области вычислительных картирующих систем идентифицировали электрические спиральные волны и фокальные источники (роторы) как механизмы персистирующей формы ФП. Учитывая, что применение только циркулярной изоляции устьев легочных вен у больных с персистирующей формой ФП приводит к частым рецидивам после операции, изучалось использование мультиэлектродного катетера для процедуры картирования.

● **Рисунок 4.** Катетер Pentaray (5FBiosense Webster) (biosensewebster.com)

● **Figure 4.** Pentaray catheter (5FBiosense Webster) (biosensewebster.com)



В популяционном исследовании, проведенном на базе 55-го отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ГКБ им. С.П. Боткина, с учетом данных анкетирования и анализа медицинской документации изучались возможности прогнозирования эффективности радиочастотной абляции у 198 больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП с помощью клинических и электрофизиологических предикторов, оценивался вклад фокусной активности в поддержание персистирующей ФП, сравнивалась эффективность катетерной изоляции устьев легочных вен и РЧА с использованием модуля Confidence и катетера Pentaray (5FBiosense Webster).

Подготовка пациентов включала проведение компьютерной томографии левого предсердия с внутривенным введением контрастного вещества, чреспищеводную эхокардиографию при персистирующей форме ФП для исключения наличия тромба в ушке ЛП, которая выполнялась не более чем за 48 часов до процедуры, проведение антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

Хочется отметить, что все пациенты получали эффективную антикоагулянтную терапию до проведения РЧА в течение как минимум 3 месяцев. Согласно обновленным рекомендациям Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества ритма сердца за 2019 г., выбор антикоагулянтной терапии основывался на определении риска тромбоэмболии независимо от того, является ли ФП пароксизмальной, непродолжительной или постоянной формой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было подтверждено, что факторами, которые способствуют фиброзу миокарда и снижают эффективность РЧА, являются: гипертоническая болезнь с нецелевыми цифрами артериального давления, ишемическая болезнь сердца без предшествующего стентирования коронарных артерий, пороки сердца и кардиомиопатии, сахарный диабет и метаболический синдром, гипертиреоз. Полученные данные о влиянии сопутствующей патологии и анатомо-морфологических особенностей сердца на ранние и отдаленные результаты РЧА, а также об эффективности применения высокочастотного картирования для хирургического лечения пациентов с персистирующей формой ФП имеют большое практическое значение.

Абляция очагов устойчивой фокусной активности является весьма эффективной стратегией лечения персистирующей и длительно персистирующей ФП. При лечении персистирующей формы ФП применение мультиэлектродного катетера может значительно улучшить прогноз по сравнению с проведением только изоляции устьев легочных вен.

Результаты наблюдений будут опубликованы в ближайшее время, но с учетом литературных данных и нашего опыта можно уже сегодня утверждать, что направление больных с персистирующей формой ФП на РЧА с использованием данной методики является значительно более перспективным методом лечения.



Поступила / Received 12.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 25.12.2019
Принята в печать / Accepted 25.12.2019

Список литературы / References

- Revishvili A.Sh., Nardaya S.G., Rzaev F.G., Mustapaeva Z.V., Kotanova E.S. Electrophysiological and clinical predictors of effectiveness of radiofrequency ablation in the pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii = Annals of arrhythmology*. 2014;11(1):46-53. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/elektrofiziologicheskie-i-klinicheskie-prediktory-effektivnosti-radiochastotnoy-ablatsii-legochnykh-ven-i-levogo-predserdiya-u>.
- Colilla S., Crow A., PetkunW., Singer D.E., Simon T., Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-1147. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063
- Shukla A., Curtis A.B. Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:1-12. doi: 10.2147/VHRM.S49334
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for management of atrial fibrillation: An update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2850-2851. doi: 10.1093/eurheartj/ehd291.
- Morillo C.A., Verma A., Conolly S.J. et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2). A Randomized trial. *JAMA*. 2014;311(7):692-700. doi: 10.1001/jama.2014.467.
- Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., Lip G.Y., Franco O.H., Hofman A., Witteman J.C., Stricker B.H., Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-2751. doi: 10.1093/eurheartj/ehd280.
- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
- Björck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-3108. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002329.
- Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;21(4):e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
- McManus D.D., Rienstra M., Benjamin E.J. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(10):e143-146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759.
- Ball J., Carrington M.J., McMurray J.J., Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-1824. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
- Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00583-9.
- Nguyen T.N., Hilmer S.N., Cumming R.G. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2412-2420. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.184.
- Oldgren J., Healey J.S., Ezekowitz M., Commerford P., Avezum A., Pais P. et al.; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129(15):1568-1576. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005451.
- Chiang C.E., Naditch-Brule L., Murin J., Goethals M., Inoue H., O'Neill J. et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry.

- Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):632–639. doi: 10.1161/CIRCEP.112.970749.
16. Wang TJ., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., Leip E.P., Wolf P.A., et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920–25. doi: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
 17. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J., Smith C.J. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(2):520–526. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
 18. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A., et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2478–86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
 19. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D., et al. D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154–162. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
 20. Steinberg J.S., Shah Y., Bhatt A. et al. Focal impulse and rotor modulation: actual procedural observations and extended clinical follow-up. *Heart Rhythm.* 2017;14(2):192–197. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.11.008.
 21. Motoki H., Negishi K., Kusunose K. et al. Global Left Atrial Strain in the Prediction of Sinus Rhythm Maintenance after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(11):1184–1192. doi: 10.1016/j.echo.2014.08.017.
 22. Hu X., Wang Q., Sun J. et al. Association between CHADS2 score and long-term atrial fibrillation recurrence rate after catheter ablation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2014;42(5):379–383. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.05.006.
 23. Kim M-N., Lee J.J., Kim S-A. et al. The difference of predictors for recurrence after catheter ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation according to follow-up period. *Int. Heart J.* 2014;55(4):312–318. doi: 10.1536/ihj.13-370.
 24. Takigawa M., Takahashi A., Kuwahara T. et al. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):267–273. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000471.
 25. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Конев А.В. и соавт. Отдаленные результаты радиочастотной катетерной абляции у больных с фибрилляцией предсердий и прогноз рецидивов. *Российские медицинские вести.* 2013;18(4):18–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20804247>. Ardashev A.V., Zhelyakov Ye.G., Konev A.V. et al. Long-term results of radio-frequency catheter ablation at atrial fibrillation and prognosis of relapses. *Russian m-vesti.* 2013;18(4):18–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20804247>.
 26. Camm J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guideline for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
 27. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837–847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
 28. Davis R.C., Hobbs F.D., Kenkre J.E. et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace.* 2012;14(11):1553–1559. doi: 10.1093/eurpace/eus087.
 29. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114(2):119–125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.
 30. Olsson L.G., Swedberg K., Lappas G. et al. Trends in mortality after first hospitalization with atrial fibrillation diagnosis in Sweden 1987 to 2006. *Int J Cardiol.* 2013;170(1):75–80. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.028.
 31. Angaran P., Dorian P. Antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: do they have a future? *Can J Cardiol.* 2013;29(10):1158–1164. doi: 10.1016/j.cjca.2013.04.033.
 32. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109(12):1509–1513. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
 33. Voigt N., Heijman J., Wang Q. et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2014;129(2):145–156. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641.
 34. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114:1453–1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
 35. Haissaguerre M. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:659–666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
 36. Haissaguerre M. et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary vein foci. *Circulation.* 2000;101(12):1409–1417. doi: 10.1161/01.cir.101.12.1409.
 37. Pappone C., Augello G., Sala S. et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2340–2347. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.037.
 38. Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res.* 2014;114(9):1483–1499. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
 39. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревিশвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явелов И.С.; Экспертный совет. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКФ, ВНОА и АССХ. 2012.* Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdij.pdf. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.SH., Shubik YU.V., Yavelov I.S.; Expert Council. *Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Guidelines RKO, VNOA and ASSKH. 2012.* (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdij.pdf.
 40. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
 41. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al.; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2156–61. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.076.
 42. Al-Khatib S.M., Thomas L., Wallentin L. et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2013;34:2464–2471. Available at: <https://scholars.duke.edu/display/pub938253>
 43. Imai K., Okura H., Tamada T. et al. Prediction of congestive heart failure in patients with non valvular atrial fibrillation. *Intern Med.* 2014;53(1):7–12. doi: 10.2169/internalmedicine.53.0962.
 44. Guglin M., Chen R. How much atrial fibrillation causes symptoms of heart failure? *Int J Clin Pract.* 2014;68(4):453–457. doi: 10.1111/ijcp.12262.
 45. Taillandier S., Brunet Bernard A., Lallemand B. et al. Prognosis in patients hospitalized with permanent and nonpermanent atrial fibrillation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1189–1195. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.024.
 46. de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):725–731. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.040.
 47. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(1):20–27. doi: 10.1097/HCO.0000000000000027.
 48. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2731–2738. doi: 10.1093/eurheartj/ehs194.
 49. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A.J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace.* 2011;13(3):308–328. doi: 10.1093/eurpace/eur002.
 50. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A.J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace.* 2011;13(5):610–625. doi: 10.1093/eurpace/eur025.
 51. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol.* 2014;170(3):303–308. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
 52. Shah N., Badheka A.O., Grover P.M. et al. Influence of left ventricular remodeling on atrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patients undergoing rhythm control therapy. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):288–92. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.011.
 53. Chung R., Houghtaling P.L., Tchou M. et al. Left Ventricular Hypertrophy and Antiarrhythmic Drugs in Atrial Fibrillation: Impact on Mortality. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(10):1338–1348. doi: 10.1111/pace.12426.
 54. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the manage-

- ment of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
55. Nieuwlaet R., Prins M.H., Le Heuzey J.Y. et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1181–1189. doi: 10.1093/eurheartj/ehn139.
 56. Yamashita T., Inoue H., Okumura K. et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011;13(4):473–479. doi: 10.1093/europace/euq439.
 57. Tsang T.S., Barnes M.E., Miyasaka Y. et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2227–2233. doi: 10.1093/eurheartj/ehn324.
 58. von Eisenhart Rothe A.F., Goette A., Kirchhof P. et al. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace*. 2014;16(8):812–819. doi: 10.1093/europace/eut361.
 59. Hagens V.E., Van Veldhuisen D.J., Kamp O. et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm*. 2005;2(1):19–24. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.09.028.
 60. De Vos C.B., Breithardt G., Camm A.J. et al. Progression of atrial fibrillation in the REGistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012;163(5):887–893. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.015.
 61. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Shah J. et al.; the AFFIRM investigators. QRS duration predicts death and hospitalization among patients with atrial fibrillation irrespective of heart failure: evidence from the AFFIRM study. *Europace*. 2014;16(6):803–811. doi: 10.1093/europace/eut335.
 62. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Кардиология*. 2012;52(9):58–63. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098547>. Kanorskiy S.G. Modern drug therapy of atrial fibrillation: selection of treatment strategy, antiarrhythmic preparations, and schemes of treatment. *Kardiologiya*. 2012;52(9):58–63. (In Russ.) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098547>.
 63. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6–14. doi: 10.1093/europace/eut263.
 64. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A. et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EuroObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16(2):308–319. doi: 10.1093/europace/eut373.
 65. Steinberg B.A., Holmes D.N., Ezekowitz M.D. et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2013;165(4):622–629. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.019.

Информация об авторах:

Либов Игорь Аркадьевич, к.м.н., врач-кардиолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; e-mail: igor.libov@mail.ru

Майоров Игорь Михайлович, к.м.н., врач-кардиохирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; e-mail: swimmajor@mail.ru

Порунова Людмила Петровна, врач-кардиолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; e-mail: lporunova@yandex.ru

Information about the authors:

Igor' A. Libov, Cand. of Sci. (Med), cardiologist, State Budgetary Institution of Moscow Healthcare «City Clinical Hospital named after S.P. Botkin» of the Moscow Healthcare Department; 5, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia; e-mail: igor.libov@mail.ru

Igor' M. Mayorov, Cand. of Sci. (Med), heart surgeon, State Budgetary Institution of Moscow Healthcare «City Clinical Hospital named after S.P. Botkin» of the Moscow Healthcare Department; 5, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia; e-mail: swimmajor@mail.ru

Lyudmila P. Porunova, cardiologist, State Budgetary Institution of Moscow Healthcare «City Clinical Hospital named after S.P. Botkin» of the Moscow Healthcare Department; 5, 2nd Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia; e-mail: lporunova@yandex.ru

Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты

А.И. Скрипка¹
П.О. Бочков^{2,3}
К.А. Акмалова^{2,3}
Р.В. Шевченко^{2,3}

П.М. Крупенин¹
В.В. Когай¹
А.И. Листратов¹
А.С. Крайняя¹

Д.А. Напалков^{✉1}, ORCID:
0000-0001-6241-2711,
e-mail: dminap@mail.ru
О.С. Гуринович¹

А.А. Соколова¹
В.В. Фомин¹
Д.А. Сычев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2

Резюме

Благодаря доказанной эффективности и безопасности дабигатран продолжает широко использоваться для профилактики ишемического инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), однако его фармакогенетические и фармакокинетические свойства все еще недостаточно проанализированы, в особенности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Целью данного исследования была оценка вклада полиморфизмов генов CES1 и ABCB1, а также остаточной концентрации дабигатрана в развитие геморрагических событий у пациентов с ФП и ХБП.

Материалы и методы: 60 пациентов с ФП и ХБП 3А- и 3В-стадий, получавшие дабигатран в дозе 110 или 150 мг 2 р/д, были включены в исследование. Генотипирование по полиморфизмам генов ABCB1 (rs1045642 (C3435T) и rs4148738) и CES1 rs2244613 проводилось с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение остаточной концентрации дабигатрана осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве фармакокинетического индекса использовали соотношение *концентрация/доза в плазме* (C/D).

Результаты: по сравнению с пациентами, получавшими дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, пациенты, получавшие сниженную дозу, были достоверно старше (79 против 67,5 лет, $p < 0,0001$) и имели более низкий клиренс креатинина (КК) (50,5 против 60,5 мл/мин/1,73 м², $p = 0,015$). Мы обнаружили высокую индивидуальную вариабельность значений C/D (в среднем $365,9 \pm 290,4$ мкг/мл: мг/день, диапазон 23,64-1452,73). У пациентов с ХБП 3В-стадии концентрация дабигатрана была выше, чем у пациентов со стадией 3А ($488,7 \pm 232,3$ против $332 \pm 297,8$ мкг/мл: мг/день, $p = 0,02$). Также была обнаружена отрицательная корреляция между C/D и КК ($r = -0,4$, $p = 0,0015$). Анализируемые полиморфизмы (rs1045642, rs4148738 и rs2244613) не оказывали влияния на значения C/D (Н-тест $p > 0,05$) и геморрагические события ни в отдельности, ни в комбинации.

Заключение: ХБП 3В-стадии, КК < 50 мл/мин, возраст старше 75 лет стали предикторами более высокой C/D. Данных за влияние полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена ABCB1 и rs2244613 CES1 на остаточную концентрацию дабигатрана и клинические исходы не получено.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, дабигатран, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, геморрагические события, ABCB1, CES1, rs1045642, rs4148738, rs2244613, фармакогенетика, фармакокинетика

Для цитирования: Скрипка А.И., Бочков П.О., Акмалова К.А., Шевченко Р.В., Крупенин П.М., Когай В.В., Листратов А.И., Крайняя А.С., Напалков Д.А., Гуринович О.С., Соколова А.А., Фомин В.В., Сычев Д.А. Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты. *Медицинский совет*. 2019;(21):65-73. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-65-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в данной публикации. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Safety of dabigatran in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects

Alena I. Skripka¹
Pavel O. Bochkov^{2,3}
Kristina A. Akmalova^{2,3}
Roman V. Shevchenko^{2,3}

Pavel M. Krupenin¹
Veronika V. Kogay¹
Alexander I. Listratov¹
Arina S. Krainyaya¹

Dmitriy A. Napalkov^{✉1}, ORCID:
0000-0001-6241-2711,
e-mail: dminap@mail.ru
Olga S. Gurinovich¹

Anastasiya A. Sokolova¹
Viktor V. Fomin¹
Dmitriy A. Sychev¹

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia

Abstract

Background: despite well-studied safety profile of dabigatran its interactions with genetic polymorphism parameters are poorly understood, especially in patients with moderate chronic kidney disease (CKD). This study was aimed to evaluate relationships between CES1 and ABCB1 polymorphism, dabigatran trough plasma concentration (DTPC) and bleeding events in patients with AF and CKD.

Methods: patients with atrial fibrillation (AF) and stage 3 CKD treated with dabigatran 110mg or 150 mg have been included in the study. Real-time PCR was used to evaluate single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *ABCB1* gene (*rs1045642*, *rs4148738*) and *CES1* gene (*rs2244613*). A plasma trough concentration/dose (C/D) ratio was used as a pharmacokinetic index.

Results: a total of 60 patients, aged 51–89 years (median age 76 years) were evaluated. Compared with patients given 150 mg twice a day, those given 110 mg twice a day were older (79 vs 67.5, $p < 0.0001$) and had lower creatinine clearance (CrCl) (50.5 vs 60.5 mL/min/1.73 m², $p = 0.015$). We found C/D values to have high interindividual variability (mean 365.9 ± 290.4 µg/mL : mg/day, range 23.64–1452.73). Individuals with CKD 3B had higher concentration of dabigatran compared with those with 3A stage (488.7 ± 232.3 vs 332 ± 297.8 µg/mL : mg/day, $p = 0.02$). Consequently, there also was negative correlation of C/D with CrCl ($r = -0.4$, $p = 0.0015$). Evaluated SNPs (*rs1045642*, *rs4148738*, and *rs2244613*) did not affect C/D values (H test $p > 0.05$).

Conclusions: C/D values were significantly higher in patients with CKD 3B stage and those treated with dabigatran 110 mg. There was no influence of aforementioned SNPs on dabigatran trough concentrations and clinical outcomes.

Keywords: DOAC, dabigatran, atrial fibrillation, chronic kidney disease, hemorrhagic events, ABCB1, CES1, *rs1045642*, *rs2244613*, *rs4148738*, pharmacokinetics, pharmacogenetics.

For citation: Skripka A.I., Bochkov P.O., Akmalova K.A., Shevchenko R.V., Krupenin P.M., Kogay V.V., Listratov A.I., Krainyaya A.S., Napalkov D.A., Gurinovich O.S., Sokolova A.A., Fomin V.V., Sychev D.A. Safety of dabigatran in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):65–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-65-73.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest in this article. This work was conducted with financial support from the Russian Science Foundation, project 16–15–00227 Conducting Fundamental Scientific Research and Exploratory Research on Priority Thematic Research Areas.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение распространенности хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) продолжает оставаться одной из актуальных клинических проблем в современной кардиологии [1]. Потенцируя негативное влияние друг друга, сочетание ФП и ХБП приводит к повышению риска ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и смертности [2]. Как ХБП ассоциирована с развитием ФП, так и наличие ФП сопряжено с увеличением риска дальнейшего снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и нарастания степени альбуминурии. Подобное сочетание заболеваний заставляет многих врачей с особой осторожностью и большим вниманием относиться к назначению и дозированию антикоагулянтной терапии. Таким пациентам врачи, пытаясь минимизировать риски геморрагических осложнений, зачастую назначают неоправданно низкие дозы антикоагулянтов, не принимая во внимание риски развития ТЭО. Это связано с тем, что снижение клиренса креатинина (КК) и ухудшение почечной функции являются одними из основных лимитирующих факторов при выборе дозы пероральных антикоагулянтов [3]. В связи с тем, что дабигатран преимущественно выводится через почки (до 80%), выраженная почечная недостаточность (ХБП 4-й и 5-й стадии, КК < 30 мл/мин) является абсолютным противопоказанием для назначения данного препарата¹ [4, 5]. Однако исследова-

ний по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не проводилось, и изучить безопасность данного препарата у таких больных не представляется возможным. Следует отметить, что пациенты с ХБП и клиренсом креатинина 30–50 мл/мин могут по решению врача получать сниженную дозу препарата². Не исключено, что в таком случае баланс профиля эффективности/безопасность лекарственного средства (ЛС) может быть смещен в сторону безопасности.

Очевидно, что выявление потенциальных факторов риска геморрагических событий позволяет персонализировано подходить к назначению антикоагулянтов, что, в свою очередь, может повысить эффективность ЛС и минимизировать число нежелательных эффектов. Данная тенденция привела к тому, что появилась потребность в активном изучении фармакокинетики и фармакогеномики препаратов для более детальной оценки индивидуальных рисков геморрагических осложнений.

Сегодня из всех пероральных антикоагулянтов (ПОАК) только в отношении прямого ингибитора тромбина дабигатрана был проведен полногеномный анализ пациентов в субисследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), по результатам которого были выявлены потенциальные генетические детерминанты рисков кровотечения. Так, генетические полиморфизмы белков, участвующих в фармакокинетике дабигатрана (*CES1*, *ABCB1*), влияют на метаболизм и тем самым обеспечивают высокую индивидуальную вариабельность

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. 2016. 34 с. /Patient Information Leaflet for Pradaxa. 2016. 34 p.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. 2016. 34 с. /Patient Information Leaflet for Pradaxa. 2016. 34 p.

концентрации дабигатрана, что может помочь в прогнозировании эффекта лекарственного средства (ЛС) – недостаточного антикоагулянтного действия или чрезмерной коагуляции препарата (токсичности) [6, 7].

В нашей работе мы постарались проанализировать особенности назначения и применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и различной степенью снижения почечной функции, оценить вклад клинических факторов, в том числе фармакокинетических и генетических особенностей, обуславливающих высокую индивидуальную вариабельность концентрации дабигатрана, в развитие геморрагических и тромбоземболических осложнений у данной когорты пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 пациентов (27 мужчин, 33 женщины) с ФП и ХБП 3А- и 3В- стадии (по классификации KDIGO), принимавших дабигатран для профилактики тромбоземболических осложнений (ТЭО) и проходивших лечение на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Возраст 80 лет и старше, а также один или более 2 факторов, повышающих риск кровотечения у пациента, на усмотрение врача (возраст старше 75 лет, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе) являлись показаниями для снижения дозы дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки. Всем остальным пациентам препарат назначался в максимальной дозе 150 мг 2 раза в сутки.

Обследование участников исследования включало сбор анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, анамнез, выявление сопутствующих заболеваний), физический осмотр, оценку риска развития тромбоземболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечений по шкале HAS-BLED. Также осуществлялся забор крови для проведения клинического и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, глюкоза, гликированный гемоглобин, АСТ, АЛТ, мочевиная кислота, липидный спектр, натрий, калий), коагулограммы (АЧТВ). В качестве метода оценки функции почек использовался расчет СКФ по формуле CKD-EPI и КК по Кокрофту – Голту.

Для определения остаточной равновесной концентрации препарата забор крови выполнялся минимум через 13–15 часов после последнего приема дабигатрана. С этой целью выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл. Для получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 мин., выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при температуре -28 °С до момента проведения анализа. Концентрацию дабигатрана в образцах плазмы крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. В работе использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200, совмещен-

ный с масс-спектрометром Agilent 6410. Регистрацию спектров проводили по молекулярным ионам в режиме множественных реакций с использованием положительной ионизации молекул электроспреем. Концентрации дабигатрана в образцах плазмы крови рассчитывали с использованием в качестве внутреннего стандарта дейтерированного аналога соединения. Интегрирование хромато-масс-спектрограмм и расчеты проводили с использованием специализированного программного обеспечения Agilent Mass Hunter Workstation Software, версии Data Acquisition v. B.08.02, Qualitative Navigator v. B.08.00, Qualitative Workflow v. B.08.00.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) и в дальнейшем замороженные при температуре -28 °С до момента проведения анализа. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95 °С в течение 3 мин., затем денатурации при 95 °С – 10 сек и отжиг при 60 °С – 30 сек в течение 50 циклов. Были выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы CC, CT и TT по однонуклеотидным полиморфизмам *rs1045642* (*C3435T*) и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1*, а также соответствие их распределения закону Харди – Вайнберга. Для этого использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов «SNP-Скрин».

Набор базы данных осуществлялся с помощью программы Microsoft Office Excel 2019. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с помощью программы «R» версии программного обеспечения 3.4.3 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Категориальные переменные оценивались с помощью теста Фишера или точного теста χ^2 Пирсона, где это было применимо. Оценка достоверности различий между двумя группами по параметрическим показателям проводилась с помощью t-критерия Стьюдента или U-теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения пациентов составил 9,5 месяцев (3,3–14 месяцев). Средний возраст наблюдаемых пациентов оказался $74,3 \pm 5,65$ лет. Доля мужчин и женщин в выборке была 45 и 55%, соответственно. Пациенты были разделены на сопоставимые между собой по характеристикам группы в зависимости от дозы дабигатрана: 150 мг x 2 (n = 24) и 110 мг x 2 (n = 36). Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в *таблице 1*. Артериальная гипертензия была диагностирована у 57 (95%) пациентов, ИБС – у 24 (40%) пациентов, сахарным диабетом страдали 19 (31,6%) человек, инфаркт миокарда в анамнезе был у 7 (11,6%) больных, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была диагностирована у 12 пациентов (20%). Следует отметить, что пациенты, получавшие дабигатран 110 мг x 2, были достоверно старше, чем пациенты, получавшие препарат в дозе 150 мг x 2 (79 vs 67,5 лет соот-

ветственно, $p < 0,0001$), а также имели достоверно более низкий уровень клиренса креатинина (КК) (50,5 vs 60,5 мл/мин соответственно, $p = 0,015$). Также нами были проанализирована частота применения некоторых классов лекарственных средств из числа сопутствующей терапии, которые могли потенциально повлиять на фармакокинетику дабигатрана: нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину-II (БРА), бета-адреноблокаторов (ББ), блокаторов кальциевых каналов (БМК), амиодарона, статинов и ингибиторов протонной помпы (ИПП).

В остальном по основным клиническим характеристикам группы не различались (табл. 1). Однако пациенты, получающие сниженную дозу дабигатрана, имели достоверно большее количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (табл. 2).

● **Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель	Группа дабигатрана 110 мг x 2 (n = 36)	Группа дабигатрана 150 мг x 2 (n = 24)	Всего (n = 60)
Мужчины	17 (47,2%)	10 (41,7%)	27 (45%)
Женщины	19 (52,8%)	14 (58,3%)	33 (55%)
Средний возраст, лет	79,1 ± 4,5	67,2 ± 7,6	74,3 ± 5,65
ИМТ, кг/м ²	28,76 ± 4,9	30,84 ± 7,12	29,6 ± 5,9
АГ	35 (97,2%)	22 (91,7%)	57 (95%)
ИБС	16 (44,5%)	8 (33,4%)	24 (40%)
ИМ	4 (11,2%)	3 (12,5%)	7 (11,6%)
ТЭО	1 (2,7%)	0	1 (1,6%)
ХСН	9 (25%)	3 (12,5%)	12 (20%)
СД	10 (27,8%)	9 (37,5%)	19 (31,6%)
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73м ²	49,67 ± 8,34	51,29 ± 6,83	50,32 ± 7,75
КК, мл/мин	52,56 ± 14,72	65,58 ± 24,47	57,8 ± 20,1
ХБП 3А ст.	27 (75%)	20 (83,3%)	47 (78,3%)
ХБП 3Б ст.	9 (25%)	4 (16,7%)	13 (21,6%)
НПВС	0	0	0
иАПФ/БРА	27 (75%)	20 (83,3%)	47 (78,3%)
ББ	23 (63,8%)	17 (70,8%)	40 (66,7%)
БМК	13 (36,1%)	14 (58,3%)	27 (45%)
Амиодарон	9 (25%)	5 (20,8%)	14 (23,3%)
Статины	23 (63,8%)	16 (66,7%)	39 (65%)
ИПП	10 (27,7%)	11 (45,8%)	21 (35%)

● **Таблица 2.** Среднее значение баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED в группах

● **Table 2.** Average CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in the groups

Показатель	Группа дабигатрана 110 мг x 2 (n = 36)	Группа дабигатрана 150 мг x 2 (n = 24)	Всего (n = 60)	p
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,97 ± 0,84	3 ± 1,17	3,58 ± 1,1	0,01
HAS-BLED	1,03 ± 0,37	0,46 ± 0,58	0,8 ± 0,5	<0,001

Конечными точками эффективности были системные тромбоэмболические осложнения: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, эмболии периферических артерий. Конечными точками безопасности являлись геморрагические осложнения (большие, клинически значимые небольшие и малые кровотечения). Большое кровотечение, в соответствии с критериями Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH), определялось как острое клинически явное кровотечение, которое характеризуется одним или более признаком: снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более; необходимость переливания как минимум 2 доз эритроцитарной массы; кровотечение/кровотечение, возникшее как минимум в одной из критических зон: интракраниальное, интраспинальное, интраокулярное (конъюнктивальное кровоизлияние не относится к интраокулярным), перикардальное, внутримышечное с синдромом сдавления, забрюшинное; кровотечение, приведшее к летальному исходу. Клинически значимое небольшое кровотечение определялось как клинически явное кровотечение, не соответствовавшее критериям большого кровотечения, но вызвавшее необходимость госпитализации, оказания квалифицированной медицинской помощи или изменения антитромботической терапии. Малым считали любое другое кровотечение, которое не соответствовало критериям большого и клинически значимого небольшого [9].

За время наблюдения в общей сложности было зафиксировано 11 геморрагических событий у 9 пациентов: 7 малых кровотечений, 1 клинически значимое небольшое и 3 больших кровотечения (1 – с летальным исходом). Все кровотечения были неспровоцированными. Период от начала приема препарата до кровотечения составил от 10 дней до 23 месяцев. Также нами был зафиксирован один ишемический инсульт, возникший после эндоваскулярной тромбэктомии из внутренней сонной артерии. Наиболее часто у пациентов возникали кожные петехии (5/11). Единственному пациенту, у кого наблюдалась железодефицитная анемия с неизвестным источником кровотечения, потребовалось переливание эритроцитарной массы. Также в связи с возникшей макрогематурией одному из пациентов был отменен дабигатран, однако после возобновления приема и повторившейся гематурии, он был заменен на ривароксабан. За исключением 1 пациента, принимавшего дабигатран в полной дозе, все геморрагические события были

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия геморрагических событий

● **Table 3.** Comparison of patients' characteristics depending on the presence of hemorrhagic events

Характеристика	С кровотечением (n = 9)	Без кровотечений (n = 51)	p
Женский пол, %	44,45	56,8	0,72
Возраст, медиана и диапазон	74,22 51–86	74,3 52–89	0,93
ИМТ, медиана и диапазон, кг/м ²	32,17 24,7–46,1	29,14 20,3–46,1	0,2
Дабигатран 150 мг х 2, %	11,1	45,1	0,7
Дабигатран 110 мг х 2, %	88,9	54,9	0,7
CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана баллов	3,8	3,53	0,72
HAS-BLED, медиана баллов	1	0,76	0,3
АГ, %	100	94,1	1
ИБС, %	44,5	39,2	1
ИМ, %	22,2	9,8	0,3
ОНМК, %	0	3,9	1
ТЭО, %	0	5,8	1
СД, %	55,5	27,4	0,13
ХБП 3А ст., %	66,7	82,3	0,1
ХБП 3Б ст., %	33,3	17,6	0,1
Гемоглобин, медиана и диапазон, г/л	131,8 99–156	133,08 112–165	0,87
Тромбоциты, медиана и диапазон, *10 ⁹ /л	181,4 116–246	227,7 108–333	0,1
АЧТВ, медиана и диапазон	1,32 0,92–2,04	1,2 0,82–2,04	0,9

зафиксированы в группе пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг х 2. Сравнение клинических характеристик пациентов с геморрагическими событиями и без них представлено в *таблице 3*. Достоверных различий между пациентами с кровотечениями и без кровотечений нами выявлено не было (U-test/Fisher test, p>0.05).

Фармакокинетика

Остаточная концентрация дабигатрана нами была скорректирована относительно суточной дозы ЛС (C/D). Следует отметить высокую межиндивидуальную вариабельность данного показателя: от 23,64 до 1452,73 пг/мл (среднее значение – 88,7 нг/мл).

Были проанализированы модифицируемые и немодифицируемые факторы, потенциально влияющие на плазменные концентрации дабигатрана. При сравнении уровней концентрации среди мужчин и женщин достоверных различий не было обнаружено. Что касается возраста, то у пациентов старше 75 лет значения C/D значительно возрастали по сравнению с более молодыми пациентами

(426,6 ± 315,3 против 252,4 ± 199,6, p = 0,024 U-test). Вероятнее всего, это было связано с более низкими значениями КК в возрастной группе (49,4 ± 11,3 против 70,1 ± 17,3 мл/мин, p<0,001). Апостериорный анализ (post-hoc analysis) также выявил увеличение значений C/D с увеличением баллов CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (*табл. 4*). Полученные результаты можно объяснить тем, что выборка состоит из пациентов с высокой коморбидностью.

● **Таблица 4.** Влияние демографических характеристик пациентов на C/D (пг/мл/кг)

● **Table 4.** Effect of patients' demographic characteristics on C/D (pg/ml/kg)

Параметр	Ед. измерения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	p-value
Пол		Мужчины n = 27	Женщины n = 33		0,24
	mean ± sd	324,6 ± 281,1	394 ± 296,5		
	median	255,91	342,7		
	1st Qu	102	165		
	3rd Qu	449,7	470,9		
Возраст, лет		<75 n = 22	≥ 75 n = 38		0,024
	mean ± sd	252,4 ± 199,6	426,6 ± 315,3		
	median	212	369		
	1st Qu	100	163,6		
	3rd Qu	371,2	607,3		
Вес, кг		≤70 n = 15	70,1–90 n = 28	>90 n = 17	0,58
	mean ± sd	335,3 ± 252	386,5 ± 271,1	347,7 ± 356,6	
	median	304	355	269,7	
	1st Qu	160,5	165	108,33	
	3rd Qu	480,6	488	421,4	
КК, мл/мин		30–50 n = 25	>50 n = 35		0,02
	mean ± sd	484,4 ± 354,3	275,8 ± 194,9		
	median	428	226,3		
	1st Qu	165	134,22		
	3rd Qu	744,6	390,23		
CHA ₂ DS ₂ -VASc		0–2 n = 11	3 n = 16	>4 n = 33	0,038*
	mean ± sd	212,7 ± 245	370,8 ± 288,4	408,8 ± 294,3	
	median	108,3	320,7	369,7	
	1st Qu	77	159	188,6	
	3rd Qu	262,7	478,5	483,64	
HAS-BLED		0–1 n = 56	>1 n = 4		0,04
	mean ± sd	329,2 ± 238,2	832,6 ± 539,5		
	median	286,8	754,1		
	1st Qu	145	386,6		
	3rd Qu	467,2	1200		

*Сопоставление низких рисков (0–2 балла) и высоких рисков (>4 балла).

Плазменная концентрация дабигатрана в значительной степени зависела от стадии ХБП: более высокий уровень C/D наблюдался у пациентов с 3В-стадией ХБП в сравнении с 3А-стадией ($488,7 \pm 232,3$ vs $332 \pm 297,8$ мкг/мл: мг/день, $p = 0,02$). Также была обнаружена отрицательная корреляция между остаточной концентрацией дабигатрана и клиренсом креатинина (r -Спирмена = $-0,4$, $p = 0,0015$). Как было показано в исследовании RE-LY, значения CSS существенно различаются в зависимости от CrCl, и граница 50 мл/мин является «пороговым» значением, определяющим повышенные риски кровотечения [6]. В нашей группе пациентов с CrCl ≤ 50 мл/мин значения C/D составляли $484,4 \pm 354,3$ против $275,8 \pm 195$ у пациентов с CrCl > 50 мл/мин ($p = 0,02$; U-test).

Также нами была проведена оценка возможного влияния совместного приема дабигатрана с ингибиторами протонной помпы, субстратами P-гр и CYP3A4, статинами, бета-блокаторами, однако значимых корреляций выявлено не было. Тем не менее среди пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов (БМК), наблюдалась статистически значимая тенденция к снижению средних значений C/D ($265,6 \pm 200,1$ против 448 ± 328 pg/ml : mg/day, $p = 0,055$). Другие клинические характеристики и прием сопутствующих препаратов не оказали существенного влияния на остаточную концентрацию дабигатрана в плазме крови.

Фармакогенетика

В ходе изучения полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* было выявлено 9 (15%) пациентов – гомозиготы «дикого типа» (генотип CC), 30 (50%) – гетерозиготы (генотип CT) и 21 (35%) пациент – носители генотипа TT. По полиморфизму *rs1045642* (C3435T) гена *ABCB1* 10 (16,7%) пациентов – носители генотипа CC, 40 (66,7%) – пациенты с генотипом CT, а 10 (16,7%) пациентов – с генотипом TT. Распределение генотипов по *CES1 rs2244613* оказалось следующим: 38 носителей генотипа AA (63,3%), 18 – с генотипом AC (30%) и 4 – CC (6,7%). Полученное распределение генотипов по *CES1 rs2244613*

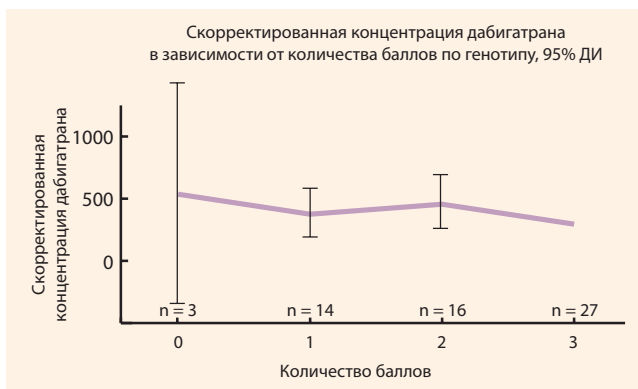
($p = 0,44$) и *ABCB1 rs4148738* ($p = 0,74$) подчиняется закону Харди – Вайнберга, что говорит о репрезентативности выборки. В случае *rs1045642*-полиморфизма частоты аллелей не подчиняются закону Харди – Вайнберга, вероятно, из-за малой мощности выборки. Нами не было получено существенных различий по частоте выявления генотипов между группами пациентов, которые получали 110 мг x 2 и 150 мг x 2 дабигатрана соответственно.

Распределение по генотипам среди пациентов представлено в таблице 5. Следует отметить, что носительство доминантного аллеля (AA и AC соответственно) по полиморфизму *rs2244613* гена *CES1* у лиц с геморрагическими осложнениями составило 100%.

Нами было выявлено, что полиморфизмы гена *ABCB1 rs1045642* и *rs4148738*, а также *CES1 rs2244613* по отдельности не оказывали влияния на значения остаточной равновесной концентрации дабигатрана, скорректированные по суточной дозе (тест Краскала – Уоллиса $p > 0,05$). Мы также оценили сочетанный эффект генотипов на фармакокинетику дабигатрана. Каждый пациент получил от 0 до 3 баллов за наличие «токсичных» аллелей (TT или CT в *rs1045642*, CC или CT в *rs4148738* и AA в

● **Рисунок.** Сочетанное влияние полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1* на C/D дабигатрана

● **Figure.** Combined impact of *ABCB1* and *CES1* gene polymorphisms on C/D dabigatran



● **Таблица 5.** Распределение генотипов *ABCB1* и *CES1* и аллелей среди пациентов

● **Table 5.** Distribution of *ABCB1* and *CES1* genotypes and alleles among patients

Ген	SNP	Генотип	n (% , 95% CI)	Минорный аллель	Частота минорного аллеля (%)	Равновесие Харди – Вайнберга
ABCB1	rs1045642 (C3435T)	CC	10 (16,7%, 9,3–28)	T	50	0,01
		CT	40 (66,7%, 54,1–77,3)			
		TT	10 (16,7%, 9,3–28)			
ABCB1	rs4148738	CC	9 (15%, 8,1–26,1)	T	40	0,74
		CT	30 (50%, 37,7–62,3)			
		TT	21 (35%, 24,2–47,6)			
CES1	rs2244613	AA	38 (63,3%, 50,7–74,4)	C	21,7	0,44
		AC	18 (30%, 19,9–42,5)			
		CC	4 (6,7%, 2,6–15,9)			

rs2244613 (рис.). Нами также не было обнаружено достоверного влияния на остаточную равновесную концентрацию и C/D.

Также для пациентов с геморрагическими событиями дополнительно были составлены таблицы сопряжения, однако нами не было обнаружено существенных различий в отношениях между C/D и генотипами.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе пациентов нами были выявлены статистически значимые различия между группами в зависимости от назначенной дозы дабигатрана. Пациенты, получающие сниженную дозу (110 мг х 2), были достоверно старше, имели достоверно меньший клиренс креатинина, а также большее количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, чем пациенты в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг х 2. В связи с этим можно говорить о том, что снижение дозы препарата у данных пациентов была обоснованной.

Мы получили широкий диапазон остаточной равновесной концентрации дабигатрана. Следует отметить, что более высокая остаточная концентрация дабигатрана, скорректированная по дозе, наблюдалась у пациентов, находящихся на терапии дабигатраном 110 мг х 2. На остаточную концентрацию дабигатрана также оказывала значимое влияние стадия ХБП: более высокий уровень C/D наблюдался у пациентов со стадией 3В. Кроме того, нами была обнаружена отрицательная корреляция между остаточной концентрацией и клиренсом креатинина. Полученные в исследовании данные о высоких остаточных концентрациях дабигатрана могут быть обусловлены тем фактом, что дабигатран выводится преимущественно через почки и при уменьшении КК наблюдается удлинение времени полувыведения.

На сегодняшний день не существует терапевтического диапазона концентраций дабигатрана. Единственные данные, на которые можно ориентироваться, были получены в исследовании RE-LY, согласно которым риск ишемического инсульта удваивался при C_{ss}min < 28 нг/мл, а риск геморрагического события удваивался при C_{ss}min > 210 нг/мл [6]. Среди наших пациентов 80% находились в диапазоне 28-210 нг/мл, 13,3% имели остаточную концентрацию ниже 28 нг/мл, у остальных (6,7%) уровень остаточной концентрации был выше 210 нг/мл. Следует отметить, что все 11 кровотечений произошли у пациентов со средним значением остаточной концентрации дабигатрана. 1 пациент, имевший в анамнезе тромбоэмболическое событие, также имел средний уровень остаточной концентрации.

Нами были проанализированы потенциальные межлекарственные взаимодействия. Совместный прием с дабигатраном таких препаратов, как амиодарон, верапамил, дигоксин, ингибиторы протонной помпы (ИПП), не оказывал значимого влияния на уровень остаточной концентрации дабигатрана в плазме. На сегодняшний

день проведено лишь одно крупномасштабное исследование RE-LY, в котором оценивалась эффективность и безопасность дабигатрана, а также было проведено полногеномное тестирование пациентов. Наиболее значимым результатом, полученным в данном исследовании, стало выявление корреляции между носительством минорного аллеля полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* и достоверным снижением остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 15%, а также снижением риска кровотечений на 27% [7]. Что касается пациентов, включенных в наше исследование, то 100% из них были носителями доминантного аллеля гена *CES1*, что косвенно подтверждает результаты исследования RE-LY. Нами было выявлено, что полиморфизмы гена *ABCB1 rs1045642* и *rs4148738*, а также *CES1 rs2244613* как по отдельности, так и в комбинации не оказывают влияния на значения остаточной равновесной концентрации дабигатрана, а также на клинические исходы.

Можно предположить, что ограничением нашего исследования послужила относительно небольшое число клинических исходов, зафиксированных за время наблюдения, что не позволило нам получить желаемый терапевтический диапазон остаточной равновесной концентрации дабигатрана, а также выявить его значимые детерминанты эффективности и безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Прямой ингибитор тромбина дабигатран имеет достаточно предсказуемые фармакокинетику и фармакодинамику, а также стабильные уровни концентраций и относительно короткий период полувыведения [4, 5, 8]. Нами не было выявлено значимого влияния генетических факторов на концентрации дабигатрана и развитие геморрагических событий на фоне его приема. Тем не менее была выявлена корреляция между почечной функцией и фармакокинетическими показателями, что может обуславливать столь широкую вариабельность концентраций. В связи с небольшим количеством геморрагических и тромбоэмболических событий нельзя однозначно утверждать о том, что уровень C_{ss} min является достоверным предиктором геморрагических событий у пациентов с ФП и ХБП, принимающих дабигатран.

Кровотечения продолжают оставаться серьезной нежелательной проблемой при использовании в клинической практике дабигатрана. В связи с этим необходимо продолжать исследования по поиску новых генетических особенностей, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику антикоагулянтов. Кандидатами для будущего фармакогенетического тестирования могут быть полиморфизмы генов *ABCB1* и *CES1* и их комбинации.



Поступила / Received: 04.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 19.12.2019
Принята в печать / Accepted: 23.12.2019

Список литературы / References

1. Márcio Galindo Kiuchi. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A bad combination. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2018;37(2):103-105. doi: 10.23876/j.krcp.2018.37.2.103.
2. Olesen J.B., Lip G.Y.H. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1105594.
3. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018;8(3):91-165. doi: 0.1016/j.kisu.2018.06.001.
4. Stangier J., Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost/Hemost*. 2009;1(15): 95-165. doi: 10.1177/1076029609343004.
5. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):259-68. doi: 10.2165/11318170-000000000-00000.
6. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805–10. doi: 10.1016/j.ahj.2009.02.005.
7. Pare G. et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.
8. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116–1127. doi: 10.1160/TH09-11-0758.
9. Rodeghiero F., Tosetto A., Abshire T., Arnold D.M., Collier B., James P., Neunert C., Lillicrap D. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):2063–5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x

Информация об авторах:

Скрипка Алена Игоревна, аспирант кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-6753-1365; e-mail: alenskripka@yandex.ru

Бочков Павел Олегович, к.б.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2; ORCID: 0000-0001-8555-5969; e-mail: bok-of@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2; ORCID: 0000-0003-3505-8520; e-mail: krietinkaa@mail.ru

Шевченко Роман Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2; ORCID: 0000-0003-4646-7733; e-mail: rmn.shev@gmail.com

Крупенин Павел Михайлович, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5203-4497, e-mail: krupeninpavel@gmail.com

Когай Вероника Валерьяновна, студентка 6-го курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7802-1843; e-mail: veronika.kogay@gmail.com

Листратов Александр Иванович, студент 6-го курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-0401-1132; e-mail: o.peniker@gmail.com

Крайняя Арина Сергеевна, студентка 6 курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины, arina.kray@mail.ru, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1660-4020; e-mail: arina.kray@mail.ru

Гуринович Ольга Сергеевна, студентка 6-го курса Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8605-5875; e-mail: khelga.bulgakova@mail.ru

Соколова Анастасия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: sokolovastasya2@gmail.com

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: dminap@mail.ru

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7801-4168, e-mail: fomin_vic@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-4496-3680; e-mail: dimasychev@mail.ru

Information about the authors:

Alena I. Skripka, student, Chair of Faculty Therapy N1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-6753-1365; e-mail: alenskripka@yandex.ru

Pavel O. Bochkov, Cand. of Sci. (Bio), Senior Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0001-8555-5969; e-mail: bok-of@yandex.ru

Kristina A. Akmalova, Researcher, Department of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-3505-8520; e-mail: kriistinkaa@mail.ru

Roman V. Shevchenko, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-4646-7733; e-mail: rmn.shev@gmail.com

Pavel M. Krupenin, Post-Graduate Student, Chair of neurology and neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5203-4497; e-mail: krupeninpavel@gmail.com

Veronika V. Kogay, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-7802-1843; e-mail: veronika.kogay@gmail.com

Alexander I. Listratov, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-0401-1132; e-mail: o.peniker@gmail.com

Arina S. Krainyaya, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1660-4020; e-mail: arina.kray@mail.ru

Olga S. Gurinovich, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8605-5875; e-mail: khelga.bulgakova@mail.ru

Anastasiya A. Sokolova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Faculty Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: sokolovastasya2@gmail.com

Dmitriy A. Napalkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of Chair for Faculty Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: dminap@mail.ru

Viktor V. Fomin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Chair for Faculty Therapy N1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-7801-4168, e-mail: fomin_vic@mail.ru

Dmitriy A. Sychev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Chair for Faculty Therapy N1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-4496-3680; e-mail: dimasychev@mail.ru

Эффективность фиксированной комбинации (амлодипин/лозартан) в терапии у больного артериальной гипертонией с дислипидемией и ожирением

В.П. Михин, ORCID: 0000-0002-5398-9727, e-mail: mikhinvp@yandex.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

В статье обоснована целесообразность комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией без поражения органов-мишеней и высоким сердечно-сосудистым риском. Рассмотрен клинический пример использования амлодипина и лозартана в фиксированной комбинации (Лозап АМ) в составе комплексной терапии у больного артериальной гипертонией с дислипидемией и ожирением. Продемонстрирована способность препарата приводить к достижению устойчивого уровня артериального давления на целевом уровне, а также улучшать его суточный профиль, переводя Night-peaker-тип в Non-dipper-тип.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск, амлодипин, лозартан, суточный профиль артериального давления

Для цитирования: Михин В.П. Эффективность фиксированной комбинации (амлодипин/лозартан) в терапии у больного артериальной гипертонией с дислипидемией и ожирением. *Медицинский совет*. 2019;(21):74-78. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-74-78.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of a fixed-dose combination (amlodipine/ losartan) in the treatment of a patient with arterial hypertension, dyslipidemia and obesity

Vadim P. Mikhin, ORCID: 0000-0002-5398-9727, e-mail: mikhinvp@yandex.ru

Kursk State Medical University; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

The article substantiates the feasibility of combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension without target organ damage and high cardiovascular risk. The authors consider a clinical case of the use of amlodipine and losartan in a fixed-dose combination (Lozap AM) as part of complex therapy in a patient with arterial hypertension, dyslipidemia and obesity. The clinical case showed the ability of the drug to both achieve a steady level of target blood pressure and improve its daily profile by transferring the Night-peaker type to the Non-dipper type.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular risk, amlodipine, losartan, daily blood pressure profile.

For citation: Mikhin V.P. Efficacy of a fixed-dose combination (amlodipine/ losartan) in the treatment of a patient with arterial hypertension, dyslipidemia and obesity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):74-78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-74-78.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая широкую распространенность артериальной гипертонии (АГ) – более 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления (АД) – и высокую значимость артериальной гипертензии как крайне агрессивного фактора риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, определяющих высокую сердечно-сосудистую смер-

ность, инвалидизацию и снижение качества жизни, проблема эффективного лечения АГ на сегодняшний день остается одной из ведущих как в нашей стране, так и в развитых странах мира [1, 3, 5, 6, 14].

Одной из ключевых задач, стоящих перед участковым терапевтом, на плечи которого ложится лечение больного с АГ и вторичная профилактика, является достижение целевого уровня АД [12, 13]. К сожалению, в реальной клинической практике целевое значение

АД у больных с АГ достигается лишь в 32–38% случаев, а наличие нецелевого АД, а также даже высокое нормальное АД рассматриваются в настоящее время как существенный фактор риска [7, 10]. Вот почему выбор препаратов и тактика гипотензивной терапии представляются весьма ответственным решением, ошибки в котором окажут негативное влияние на прогноз.

В соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ в большинстве случаев, за исключением пожилых и «хрупких» пациентов, начинать антигипертензивную терапию следует с комбинации двух препаратов из группы ингибиторов АПФ или сартанов и дигидропиридиновыми антагонистами кальция или диуретиками [12, 13]. При этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям, имеющим более высокий комплаенс в сравнении с сочетанным применением нескольких монопрепаратов [15]. Преимущества комбинированной терапии обусловлены усилением антигипертензивного эффекта за счет различий в механизмах действия препаратов, обеспечения эффективной защиты органов-мишеней и уменьшения сердечно-сосудистого риска, снижения частоты и выраженности побочных эффектов. Это достигается за счет возможности снижения доз препаратов в комбинации и обеспечения взаимного нивелирования нежелательных эффектов [11]. При выборе гипотензивной терапии следует не только ориентироваться на устойчивость и выраженность гипотензивного эффекта, но и учитывать их органопротективность – способность препаратов оказывать позитивное влияние на органы-мишени, что крайне важно, особенно при коморбидной патологии [4, 9].

В этой связи особый интерес представляет фиксированная комбинированная форма амлодипина и лозартана – препарат Лозап АМ. Применение амлодипина снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений более чем на 30%, а риск развития сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) – на 13% (в сравнении с бета-блокаторами) [16, 17]. Такая комбинация полностью соответствует всем принципам двухкомпонентной терапии АГ, позволяет добиться у больных АГ высокой приверженности к лечению и обеспечить стабильное достижение целевого АД.

В качестве примера эффективности терапии препаратом Лозап АМ приводим следующую клиническую иллюстрацию.

Пациент: мужчина, 45 лет, женат, двое детей, начальник отдела продаж; отмечает, что работа связана со стрессами, часто задерживается на работе, курит.

Жалобы:

- Частые головные боли в затылочной области, нередко утром, незначительный шум в ушах, легкое головокружение, периодическое повышение АД до 155/95 мм рт. ст., несмотря на применение гипотензивного препарата.
- Отмечает дестабилизацию АД после употребления соленых продуктов (рыба, соленья), нервных перенапряжений.

История заболевания. Головные боли и шум в ушах начали беспокоить 1,5 года назад, при эпизодическом измерении АД отмечалась гипертензия 170/100 мм рт. ст., однако к врачу обратился 6 мес. назад. Был назначен лозартан и детальное обследование сердечно-сосудистой системы. Пациент начал лечение лозартаном 100 мг/сут, однако обследование постоянно откладывал, выполнил лишь определение ХС – 6,3 ммоль/л и ХСЛНП – 4,4 ммоль/л, в связи с чем ему был назначен Розукард 10 мг/сут. До настоящего времени за 6 мес. к врачу не обращался. На фоне приема лозартана состояние улучшилось, головные боли появлялись редко, давление снизилось, однако не достигало целевых значений, а колебалось в пределах 145–148/90–95 мм рт. ст. В последние 2 мес. головные боли участились, АД периодически достигало 155–160/95–100 мм рт. ст., что послужило причиной обращения к врачу-терапевту.

Семейный анамнез: отец жив, но перенес инфаркт миокарда в возрасте 53 лет, мать страдает артериальной гипертензией с 45-летнего возраста.

План обследования и отдельные его результаты представлены на *рисунке 1*. ЭКГ в пределах нормы, признаков гипертрофии левого желудочка не обнаружено (*рис. 2*). Органы грудной клетки по данным рентгенографии в пределах нормы.

Суточное мониторирование АД. При СМАД определялись периоды стойкого повышения САД и ДАД. Максимальное значение САД 167 мм рт. ст., ДАД 102 мм рт. ст. СИ (суточный индекс) составляет для САД 5,1; СИ для ДАД – 3,8. Суточный профиль – Night-peaker. ЧСС_{ср} днем – 74 в минуту, ЧСС_{ср} ночью – 62 в минуту.

Эхокардиография. Полости сердца не расширены, клапанный аппарат не изменен. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – 10 мм, задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) – 10 мм. Признаки гипертрофии ЛЖ не определяются.

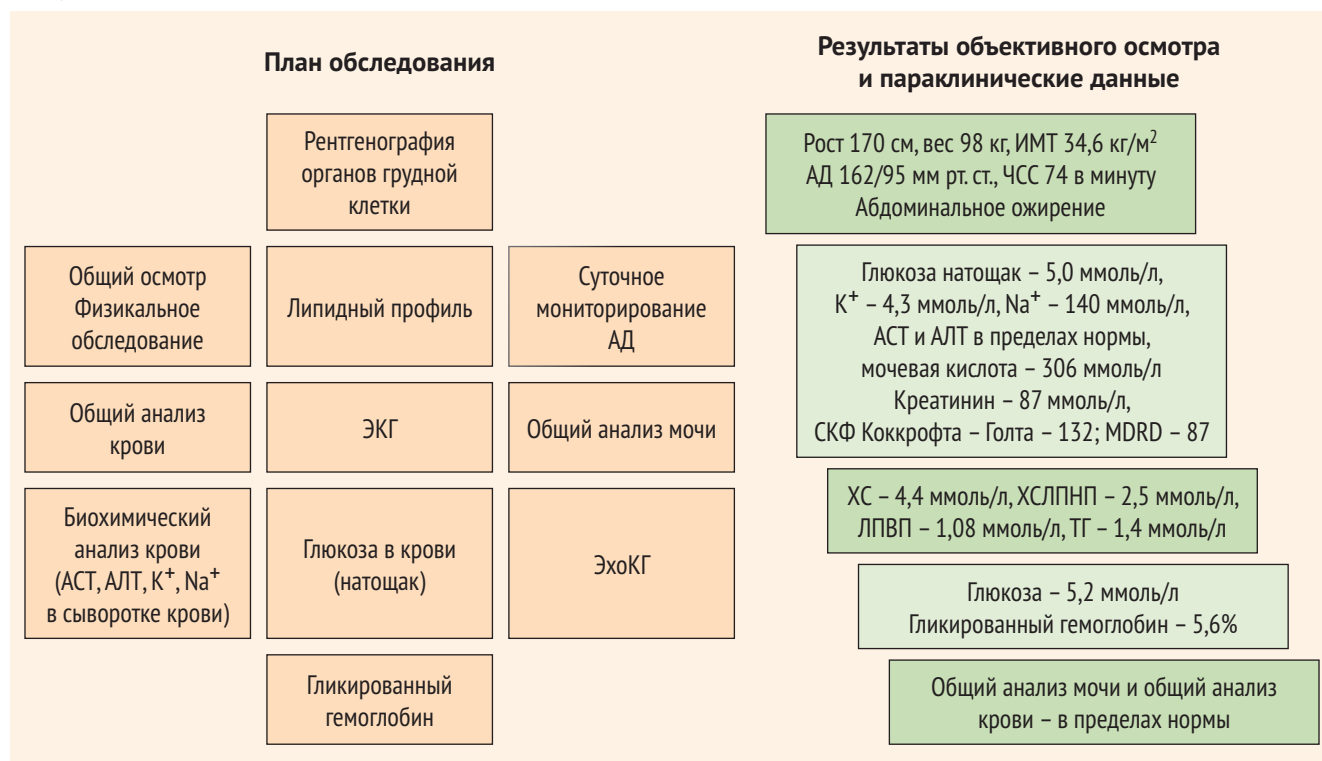
Диагноз «АГ I стадии, 2-й степени. Риск высокий. ХБП 0. Дислипидемия. Ожирение 1-й степени».

Обращает на себя внимание факт, что в дебюте наблюдения за больным целевой уровень ХСЛНП и ХС достигнут, целевое АД (120–130/70–80 мм рт. ст.) не достигнуто.

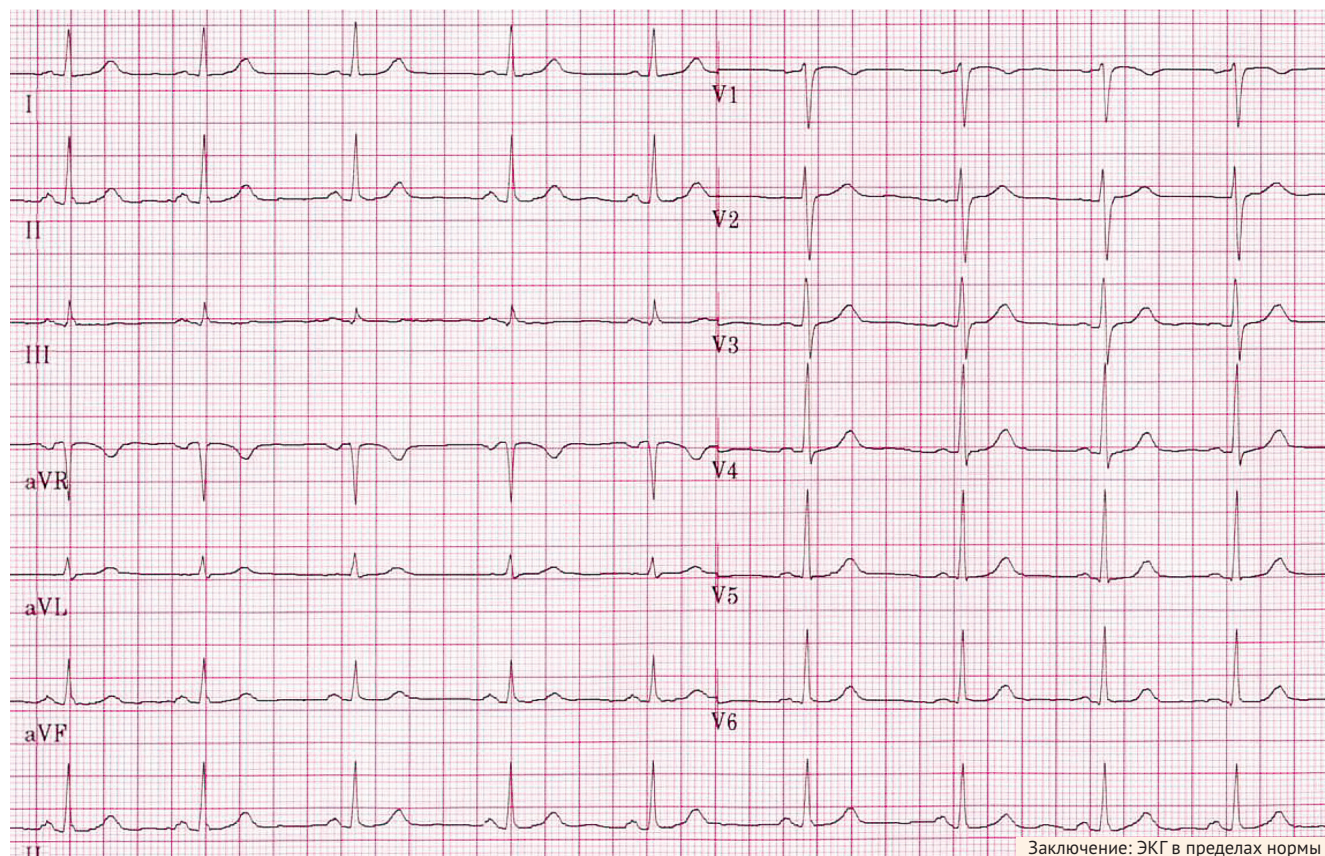
Назначено лечение: Лозап АМ (лозартан 100 мг + амлодипин 5 мг) 1 раз в сутки, Розукард 10 мг 1 раз в сутки (продолжить). Рекомендовано: увеличение физической активности, ограничение суточного калоража, категоричный отказ от курения.

Визит пациента через 1 мес. комбинированной гипотензивной терапии Лозапом АМ. Головные боли, шум в ушах, головокружение прекратились. При измерении АД в домашних условиях его уровень находится в пределах целевых значений. Офисное измерение АД – 130/75 мм рт. ст., ЧСС – 74 в минуту. **Результаты СМАД.** В период мониторирования повышения САД и ДАД не определялись. Максимальное значение САД – 135 мм рт. ст., ДАД – 78 мм рт. ст., СИ САД – 4,3; СИ ДАД – 4,6. Суточный профиль – Non-dipper. ЧСС_{ср} днем – 78 в минуту, ЧСС_{ср} ночью – 64 в минуту.

- **Рисунок 1.** План обследования пациента и его результаты
 ● **Figure 1.** Patient examination plan and its results



- **Рисунок 2.** Электрокардиограмма пациента
 ● **Figure 2.** Patient's electrocardiogram



Заключение: ЭКГ в пределах нормы

Таким образом, использование для комбинированной терапии АГ в виде фиксированной комбинации (антагонист кальция и сартан) препарата Лозап АМ (лозартан 100 мг + амлодипин 5 мг) 1 раз в сутки позволило достичь целевых значений АД и улучшить суточный профиль АД: перевод Night-peaker-типа в Non-dipper-тип.

Приведенный клинический пример иллюстрирует реальную необходимость комплексной терапии у больных АГ 1-й стадии с высоким сердечно-сосудистым риском использования комбинированной терапии, в частности лозартаном и амлодипином. К сожалению, в ряде случаев такие больные воспринимаются врачом как «легкие» пациенты, когда, вопреки клиническим рекомендациям, на фоне недооценки сердечно-сосудистого риска им проводится гипотензивная монотерапия, которая не позволяет достичь устойчивых значений АД в пределах целевого уровня, что, несомненно, является серьезным фактором риска развития фатальных и нефатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как наглядно продемонстрировано в рассмотренном случае, комбинированная гипотензивная терапия фиксированной комбинацией Лозап АМ позволила не только стабилизировать уровень АД на целевых значениях, но и качественно улучшить суточный профиль АД. Учитывая наличие ожирения как фактора риска и проявление полиморбизма, характер трудовой деятельности пациента, ассоциированной с психоэмоциональной нагрузкой, коррекция суточного профиля АД также позитивно отразится на прогнозе течения заболевания и качестве жизни [8].

Поступила / Received 02.09.2019
Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2019
Принята в печать / Accepted 12.09.2019

Список литературы

- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Деев А.Д., Андреев Е.Ю., Ершова А.И., Мешков А.Н., Мясников Р.П., Сердюк С.С., Харлап М.С., Базаева Е.В., Козьминский А.Н., Мосейчук К.А., Кудряшов Е.Н. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-59. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
- Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Эпидемиология в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5-11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595.
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(7):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98-103. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2018/8/downloads/r/1199772982018081098>.
- Пузин С.Н., Дымочка М.А., Бойцов С.А., Шургая М.А., Говорушкина Н.С., Криворучко Ю.Д., Чандирли С.А., Маличенко В.С. Эпидемиологическая картина инвалидности у различных демографических контингентов населения в Российской Федерации в аспекте социальной политики государства. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018;1(2):50-54. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journals/view/reha/view/journal/2018/issue-1/389-epidemiologicheskaya-kartina-invalidnosti-u-razlichnyh-demograficheskikh-kontingentov-naseleniya-v-rossiyskoy-federacii-v-aspekte-social-noy-politiki-gosudarstva/>.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 ЕОК/ЕОАГ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;12(1):143-228. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
- Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной практики. Результаты исследования ЛИДЕР. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):12-20. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-12-20.
- Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., Ротарь О.П., Конради А.О., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭЭЕ РФ). *Системные гипертензии*. 2017;14(1):6-11. Режим доступа: <http://syst-hypertension.ru/upload/iblock/636/6368871d15d4468df220114ab6036920.pdf>.
- Gradman A.H., Parisé H., Lefebvre P., Falvey H., Lafeuille M.H., Duh M.S. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
- Задионченко В.С., Щикота А.М., Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Оганезова Л.Г., Терпигоров С.А., Кабанова Т.Г., Никишенков А.М. Алгоритм выбора препарата для лечения артериальной гипертензии. *ПМЖ*. 2017;4(2):296-301. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Algoritmy_vybora_preparata_dlya_lecheniya_arterialnoy_gipertonii/.
- Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Кухарчук В.В., Затеищikov Д.А., Ежов М.В., Гуревич В.С., Галявич А.С., Воевода М.И., Дупляков Д.В., Барбараш О.Л., Халимов Ю.Ш., Арутюнов Г.П., Карпов Ю.А., Бубнова М.Г., Дроздова Л.Ю., Соничева Н.А., Аншелес А.А., Самородская И.В., Козиолова Н.А., Драпкина О.М. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус консультативного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;4(4):8-16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36705450>.
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Hong B.-K., Park C.G., Kim K.S., Yoon M.H., Yoon H.J., Yoon J.H. et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Amlodipine/Losartan and Losartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Losartan. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(3):189-195. doi: 10.2165/11597410-000000000-00000.
- Конради А.О., Жданова О.Н., Ротарь О.П., Карпов Ю.А., Подзолков В.И., Лебедев П.А., Чесникова А.И., Небиеридзе Д.В., Миллер О.Н., Соловьева Е.В., Куликов А.Н. Заключение рабочей группы по артериальной гипертензии. Место сартанов в терапии артериальной гипертензии в XXI веке. *Российский кардиологический журнал*. 2018;3(7):76-81. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-76-81.

16. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29-34. doi: 10.26442/2075-082X_14.2.29-34.
17. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(7):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
18. Горбунов В.М., Смирнова М.И., Волков Д.А., Лукьянов М.М., Деев А.Д., Кошеляевская Я.Н., Бойцов С.А. Сезонные изменения 24-часовой вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина*. 2018;21(2-2):10-11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34887682>.

References

1. Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyov A.N., Zagrebelsky A.V., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Deev A.D., Andreenko E.Yu., Ershova A.I., Meshkov A.N., Myasnikov R.P., Serdyuk S.S., Kharlap M.S., Bazaeva E.V., Kozminsky A.N., Moseychuk K.A., Kudryashov E.N. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-59. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
2. Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Baranova E.I., Konradi O.A., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation – Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya = Kardiologiiia*. 2019;59(6):5-11. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595
3. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(7):7-122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
4. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):98-103. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2018/8/downloads/ru/1199772982018081098>.
5. Puzin S.N., Dymochka M.A., Boitsov S.A., Shurgaya M.A., Govorushkina N.S., Krivoruchko Yu.D., Chandirli S.A., Malichenko V.S. The epidemiological picture of the disability in various demographic contingents of the population in the Russian Federation in the aspect of the social policy of the state. *Mediko-sotsial'naya ehkspertiza i reabilitatsiya = Medical and social expert evaluation and rehabilitation*. 2018;1(2):50-54. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/reha/view/journal/2018/issue-1/389-epidemiologicheskaya-kartina-invalidnosti-u-razlichnyh-demograficheskikh-kontingentov-naseleniya-v-rossiyskoy-federacii-v-aspekte-social-noy-politiki-gosudarstva/>
6. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.19.0179.
7. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;12(14):143-228. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
8. Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Modern Possibilities of Achieving Target Blood Pressure Level in Hypertensive Patients in Outpatient Practice: the LEADER Study Results. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):12-20. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-12-20.
9. Efremova Yu.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V., I.E. Chazova, Iarovaia E.B., Shalnova S.A., Rotar O.P., Konradi O.A., Shlyakhto E.V., Boitsov S.A. Cardiovascular risk factors in people with high normal blood pressure in Russian population (based on data obtained in ESSE-RF epidemiological study). *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(1):6-11. (In Russ.) Available at: <http://syst-hypertension.ru/upload/iblock/636/6368871d15d4468df220114ab6036920.pdf>
10. Gradman A.H., Parisé H., Lefebvre P., Falvey H., Lefebvre M.H., Duh M.S. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
11. Zadionchenko V.S., Schikota A.M., Yalymov A.A., Shehyan G.G., Timofeeva N.Y., Oganezova L.G., Terpigorev S.A., Kabanova T.G., Nikishenkov A.M. The algorithm of selection of the drug for the treatment of hypertension. *RMZH = RMJ*. 2017;4(4):296-301. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Algoritm_vybora_preparata_dlya_lecheniya_arterialnogo_gipertonii/
12. Sergienko I.V., Shestakova M.V., Boitsov S.A., Ametov A.S., Antiferov M.B., Kukharchuk V.V., Zateishchikov D.A., Ezhov M.V., Gurevich V.S., Galyavich A.S., Voevoda M.I., Duplyakov D.V., Barbarash O.L., Khalimov Yu.Sh., Arutyunov G.P., Karpov Yu.A., Bubnova M.G., Drozdova L.Yu., Ansheles A.A., Samorodskaya I.V., Koziolova N.A., Drapkina O.M. Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications. Advisory board consensus. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;4(4):8-16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36705450>.
13. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu. M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
14. Hong B.-K., Park C.G., Kim K.S., Yoon M.H., Yoon H.J., Yoon J.H. et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Amlodipine/Losartan and Losartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Losartan. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(3):189-195. doi: 10.2165/11597410-000000000-00000.
15. Konradi O.A., Zhdanova O.N., Rotar O.P., Karpov Yu.A., Podzolkov V.I., Lebedev P.A., Chesnikova A.I., Nebieridze D.V., Miller O.N., Solovjova E.V., Kulikov A.N. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;12(3):76-81. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-76-81.
16. Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29-34. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-082X_14.2.29-34.
17. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(7):7-122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
18. Gorbulov V.M., Smirnova M.I., Volkov D.A., Lukyanov M.M., Deev A.D., Koshelyevskaya Y.N., Boytsov S.A. Seasonal changes of 24-hour blood pressure variability in patients with arterial hypertension. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2018;21(2-2):10-11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34887682>.

Информация об авторе:

Михин Вадим Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; e-mail: mikhinvp@yandex.ru

Information about the author:

Vadim P. Mikhin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Internal Diseases No. 2, Federal State Budget Educational Institution «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia; e-mail: mikhinvp@yandex.ru

Назначение хондроитина сульфата при болях в спине

О.А. Шавловская✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@mma.ru

И.Д. Романов, ORCID: 0000-0002-0756-7961, e-mail: romanov@mma.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Одним из перспективных направлений фармакотерапии при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов, таких как остеоартроз (ОА), является использование хондропротекторов (ХП). ХП относятся к группе симптоматических препаратов замедленного типа действия (SYSADOA). Наиболее приемлемым препаратом, способным влиять на метаболические процессы в хрящевой, синовиальной и костной ткани, подавляя синтез провоспалительных медиаторов, является хондроитина сульфат (ХС). Основные эффекты, которые проявляет ХС, – противовоспалительный, обезболивающий, протективный. ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани; стимулирует синтез гликозаминогликанов (ГАГ), нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Назначение корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани показано на любой стадии дегенеративного процесса в суставах. Замедляя резорбцию костной ткани, снижая потерю Ca^{2+} и ускоряя процессы репарации костной ткани, они тормозят прогрессирование ОА. ХС обладает анальгезирующим действием, уменьшает болезненность суставов, боли в состоянии покоя и при ходьбе, выраженность воспаления, способствует снижению потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП). Одним из представителей лекарственных препаратов (ЛП) на основе ХС является Хондроитин-АКОС (капсулы 25 мг), чья эффективность в терапии больных с ОА продемонстрирована в ряде исследований. Режим дозирования Хондроитина-АКОС: 0,75 г 3 раза в день в течение 3 недель, затем 0,5 г 2 раза в день в течение 9 недель. Терапевтический эффект развивается через 8–12 недель приема препарата. В течение одного месяца после прекращения приема Хондроитина-АКОС сохранялось его последствие. Хондроитин-АКОС может быть рекомендован больным с выраженным болевым синдромом, рентгенологически подтвержденным ОА I–III стадии различной локализации.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, остеоартроз, хондропротекторы, хондроитина сульфат, Хондроитин-АКОС

Для цитирования: Шавловская О.А., Романов И.Д. Назначение хондроитина сульфата при болях в спине. *Медицинский совет*. 2019;(21):80–84. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-80-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prescription of chondroitin sulfate in back pains

Ol'ga A. Shavlovskaya✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Igor' D. Romanov, ORCID: 0000-0002-0756-7961, e-mail: romanov@mma.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

One of the promising areas of pharmacotherapy in degenerative-dystrophic lesions of the joints, such as osteoarthritis (OA), is the use of chondroprotectors (CP). CPs belong to the group of Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis (SYSADOA). Among CPs, chondroitin sulfate (CS) is considered to be the most acceptable means capable of influencing metabolic processes in cartilage, synovial and bone tissue, suppressing the synthesis of proinflammatory mediators. CS improves phosphorus-calcium metabolism in cartilage tissue, inhibits enzymes that violate the structure and function of articular cartilage, inhibits the degeneration of cartilage tissue; stimulates the synthesis of glycosaminoglycans (GAG), normalizes the metabolism of hyaline tissue, promotes regeneration of cartilage surfaces and articular bags. The main effects that show CS on the joint in OA: anti-inflammatory, analgesic, protective. Slowing bone resorption, reduces the loss of Ca^{2+} and accelerates the processes of bone repair, inhibits the progression of OA. It has analgesic effect, reduces joint pain, pain at rest and when walking, the severity of inflammation, reduces the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The appointment of correctors of bone and cartilage metabolism is indicated at any stage of the degenerative process in the joints. One of the medicinal product (MP) based on CS is Chondroitin-ACOS (capsules, 25mg), whose effectiveness in the treatment of patients with OA has been demonstrated in a number of studies. Dosage Chondroitin-ACOS: 0,75 g 3 times a day for 3 weeks, then 0,5 g 2 times a day for 9 weeks. The therapeutic effect develops after 8–12 weeks of taking the drug. Within one month after discontinuation of Chondroitin-ACOS, its aftereffect persisted. Chondroitin-ACOS can be recommended for patients with severe pain syndrome, radiologically confirmed OA I–III stages of different localization.

Keywords: low back pain, osteoarthritis, chondroprotectors, chondroitin sulfate, chondroitin-acos

For citation: Shavlovskaya O.A., Romanov I.D. Prescription of chondroitin sulfate for back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):80–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-80-84.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия боль в спине и суставах стала одной из ведущих медико-социальных проблем населения. Распространенность боли в спине может достигнуть в ближайшие годы масштаба общепопуляционной пандемии. Боль в спине ограничивает профессиональную деятельность, выполнение бытовых задач и снижает уровень социализации [1]. Частой патогенетической причиной боли в нижней части спины (БНС) является остеоартроз (ОА) суставов позвоночника, а именно фасеточный синдром. Заболевание носит агрессивный, воспалительный характер, с поражением структуры дугоотростчатых, синовиальных (фасеточных) суставов позвоночного столба [2]. Дегенеративный процесс локализуется в межпозвоночных суставах, являющихся обычными синовиальными суставами с двумя покрытыми гиалиновым хрящом суставными поверхностями [3]. Боль, сопровождающая поражение суставов и периартикулярных тканей при ОА, чаще носит хронический характер [4]. Диагностические подходы и принципы терапии БНС сформулированы в «Общих принципах лечения неспецифической скелетно-мышечной боли» (СМБ) [5].

Терапия ОА направлена в первую очередь на замедление прогрессирования заболевания. Основными средствами лечения острой БНС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты, парацетамол; опиоидные анальгетики, местные анестетики и глюкокортикостероиды (ГКС) (для локального применения) используются индивидуально по показаниям. Экспертная группа Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO*) рекомендует назначать пациентам с низким (нормальным) гастроинтестинальным риском либо неселективные НПВП с/без ингибиторов протонной помпы (ИПП), либо селективные ингибиторы ЦОГ-2 [6].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

Группа лекарственных препаратов «Хондропротекторы» в 2003 г. была выделена Европейской антиревматической лигой (*European League Against Rheumatism; EULAR*) [7] и отнесена к симптоматическим препаратам замедленного действия при терапии ОА (*Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis; SYSADOA*) [8], она включена в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [9]. EULAR были сформулированы рекомендации по ведению пациентов с ОА [10]. Европейским обществом по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; ESCEO*) разработан Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [11], где применение ХП составляет основную часть базового лечения (шаг 1).

При дегенеративно-дистрофическом процессе количество хондроитина сульфата (ХС), входящего в состав суставного хряща, резко уменьшается. Одним из самых важных компонентов матрикса хряща являются протеогликаны, которые совместно с коллагеновыми волокнами обеспечивают устойчивость хряща к внешним воздействиям [12]. Прогрессивная потеря гиалинового хряща и ремоделирование субхондральной кости сопровождается синовиальным воспалением, снижением синтеза гликозаминогликанов (ГАГ) хондроцитами, уменьшением количества ХС [13].

При ОА различной локализации наблюдается прогрессивная потеря гиалинового хряща, уменьшение количества хондроитина сульфата (ХС). Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование хондропротекторов (ХП). ХП – структурные элементы (гликозаминогликаны) натуральной хрящевой ткани, необходимые для построения и обновления суставного хряща, способные оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания, угнетая воспаление в тканях сустава, улучшая фосфорно-кальциевый обмен [14]. Наиболее приемлемые средства для терапии БНС, способные влиять на метаболические процессы в хрящевой, синовиальной и костной ткани, подавляя синтез провоспалительных медиаторов, – хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС).

Назначение ХП показано на любой стадии дегенеративного заболевания суставов. Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани на основе хондроитина сульфата обладают хондропротективным и хондростимулирующим действием¹. ХС является сульфатированным ГАГ, состоящим из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина [11]. У ХС выявлены противовоспалительные эффекты, связанные со способностью тормозить хемотаксис лейкоцитов и фагоцитов, защищать плазматическую мембрану от кислородного окисления и подавлять циклооксигеназу-2 (ЦОГ), экспрессию простагландина E₂, продуцируемого хондроцитами [15]. На основании поиска источников в Medline (PubMed, the Cochrane Controlled Trials Register, EMBASE) проведен метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний по оценке эффективности 3–6-месячной терапии ХС [16], по результатам которого сделан вывод, что ХС эффективен в лечении ОА коленного сустава (II-III ст. Келлгрена – Лоуренса) в сравнении с плацебо.

Фармацевтическая субстанция имеет международное непатентованное название (МНН) – хондроитина сульфат, химическое название – хондроитин-4-(гидрогенсульфат), относится к фармакологической группе «Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани». Основные фармакологические действия – хондростимулирующее, хондропротективное². ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, инги-

¹ Хондроитина сульфат. Инструкция по применению лекарственного препарата Доступно по: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1787.htm.

² Там же.

бирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани; стимулирует синтез ГАГ, нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Предупреждает компрессию соединительной ткани, увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости, увеличивает подвижность пораженных суставов. Замедляет резорбцию костной ткани, снижает потерю Ca^{2+} и ускоряет процессы репарации костной ткани, тормозит прогрессирование ОА. Обладает анальгезирующим действием, уменьшает болезненность суставов, боли в состоянии покоя и при ходьбе, выраженность воспаления, способствует снижению потребности в НПВП. Механизмы влияния ХС на обменные процессы в хрящевой ткани [17]: подавление синтеза ферментов, разрушающих хрящ; подавление биосинтеза медиаторов воспаления; повышение биосинтеза компонентов матрикса; подавление синергического действия ферментов и кислородных радикалов; замещение в структуре протеогликанов; построение коллагеновых волокон; регуляция пролиферации хондроцитов; улучшение микроциркуляции в субхондральной кости и синовиальной ткани; подавление апоптоза; маскирование вторичных антигенных детерминант и подавление хемотаксиса.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРА ХОНДРОИТИН-АКОС

Одним из представителей группы ХП, содержащим ХС, является Хондроитин-АКОС (Рег. номер Р N000545/02; производство ОАО «Синтез»), 1 капсула препарата содержит 250 мг ХС. При одновременном применении Хондроитина-АКОС с другими лекарственными средствами возможно усиление действия не прямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, в связи с чем назначать препарат пациентам с кровотечениями, а также со склонностью к кровотечениям следует с осторожностью^{3,4}.

Было проведено пострегистрационное проспективное открытое контролируемое рандомизированное, сравнительное исследование клинической эффективности и переносимости препарата Хондроитин-АКОС (ХС, капсулы 250 мг) и нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) диклофенак⁵. В исследовании приняли участие 60 больных с ОА I-III стадии, из них в группе 1 (n = 30) назначали Хондроитин-АКОС по следующей схеме: 750 мг 3 раза в день в течение 3 недель, затем – по 500 мг 2 раза в день в течение 9 недель, в случае необходимости дополнительно назначался парацетамол до 3 г в сутки; в группе 2 (n = 30) назначали

диклофенак 50 мг 2 раза в день. Длительность исследования составила 4 месяца (3 месяца терапии и 1 месяц – наблюдение после завершения курса терапии). Динамика состояния оценивалась до начала исследования, через 3, 8, 12 недель терапии и через 1 месяц после окончания курса лечения. Эффект от терапии, выраженный в уменьшении болевого синдрома, затруднений в выполнении повседневной деятельности проявлялся через 8 недель, максимум – после 12 недель приема препарата. Результаты исследования: только у 5 из 30 больных через 3 недели приема ХС параметры тестов «боль в покое», «боль при пальпации», «боль при движении», шкала WOMAC имели некоторое субъективное ухудшение; после 8 недель получена положительная динамика основных показателей; максимальная выраженность клинического эффекта терапии Хондроитином-АКОС получена через 12 недель лечения. В группе больных, принимавших ХС, не зарегистрировано ни одного нежелательного явления (НЯ). Клинически значимое последствие терапии Хондроитином-АКОС сохраняется в течение месяца после прекращения 3-месячного курса лечения.

В другом исследовании [18] также проведена оценка эффективности и переносимости препарата Хондроитин-АКОС (капсулы 250 мг). В исследование вошли 60 больных с ОА I-III стадии: 30 получали ХС, 30 – НПВП (диклофенак). Способ применения и дозы ХС: внутрь, запивая водой, 750 мг 3 раза в сутки в течение первых 3 недель, затем 500 мг 2 раза в день в течение 9 недель. Эффект на фоне терапии препаратом Хондроитин-АКОС развивается через 8–12 недель приема. Динамика состояния оценивалась на основании степени интенсивности болевого синдрома (в покое, при пальпации, при движении), индекса WOMAC, утренней скованности, «феномена геля» (скованность в суставах после периодов неподвижности суставов), скорости ходьбы за 15 сек. Статистически значимые изменения на фоне приема Хондроитина-АКОС получены при сравнении исходных показателей и через 16 недель наблюдения: интенсивность болевого синдрома «при движении» ($67,7 \pm 10,5$ vs $41,9 \pm 7,8$ балла), боль «в покое» ($36,6 \pm 7,9$ балла vs $23,9 \pm 5,8$ балла), боль «при пальпации» ($40,3 \pm 8,1$ vs $35,1 \pm 5,3$ балла), индекс WOMAC ($2,6 \pm 0,5$ vs $2,1 \pm 0,9$ балла). Частота «феномена геля» существенно уменьшалась к 16 неделе наблюдения. В конце исследования показатель «боль в покое» в группе ХП уменьшился на 42%, тогда как в группе НПВП – на 36%, «боль при движении» в группе ХП – на 46%, в группе НПВП – на 40%. В исследовании дана положительная оценка переносимости препарата Хондроитин-АКОС. В группе НПВП 12% больных отметили НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, боли в эпигастрии). Таким образом, авторы заключили: 1) Хондроитин-АКОС при применении у больных с ОА I-III стадия (согласно критериям ACR, American College of Rheumatology) в дозировке 0,75 г 3 раза в день в течение 3 недель, затем 0,5 г 2 раза в день в течение 9 недель оказывает положительный

³ Хондроитин-АКОС. Инструкция по применению лекарственного препарата. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_21745.htm.

⁴ Хондроитин-АКОС. Инструкция по применению лекарственного препарата. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ac7d7c2-575c-492a-8826-11df923c098d&t=

⁵ Отчет «Пострегистрационное исследование клинической эффективности и переносимости препарата Хондроитин-АКОС» (капсулы 250 мг) производства ОАО «Синтез» (г. Курган, Россия) у больных остеоартрозом. Москва, 2003. 22 с.

терапевтический эффект (уменьшение выраженности боли); 2) эффект проявляется через 8 недель, максимум – через 12 недель приема препарата; 3) в течение месяца после прекращения приема Хондроитина-АКОС сохранялось его последствие; 4) прием Хондроитина-АКОС в течение 3 месяцев в рекомендуемой дозе является безопасным, препарат характеризуется хорошей переносимостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ряде исследований показана эффективность и безопасность приема Хондроитина-АКОС у больных с ОА в течение 3 месяцев в дозировке 0,75 г 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 0,5 г 2 раза в день в течение 9 недель, которая является безопасной и хорошо переносимой. Положительный эффект препарата основан на уменьшении выраженности болевого синдрома в течение курса терапии с сохранением клинически

значимого последствие через 1 месяц после прекращения терапии.

Хондроитин-АКОС^{6,7} принимают внутрь во время или после еды, запивая не менее чем ½ стакана воды. Взрослым и подросткам с 15 лет назначают по 1 г в сутки (2 капсулы 2 раза в день). Рекомендуемая продолжительность начального курса лечения составляет 6 месяцев, период действия препарата после его отмены – 3–5 месяцев в зависимости от локализации и стадии заболевания, продолжительность повторных курсов лечения устанавливается врачом.



Поступила / Received 18.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 13.11.2019

Принята в печать / Accepted 16.12.2019

⁶ Хондроитин-АКОС. Инструкция по применению лекарственного препарата. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_21745.htm.

⁷ Хондроитин-АКОС. Инструкция по применению лекарственного препарата. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ac7d7c2-575c-492a-8826-11df923c098d&t=.

Список литературы

1. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С. Исследование эффективности воздействия различных лекарственных форм и схем патогенетической терапии на боль в спине и суставах у коморбидных больных с остеоартритом. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):69–73. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190244.
2. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(5):35–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35590659>.
3. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Клинические возможности комплексного подхода в лечении рецидива хронической боли в коленных суставах у пациентов с коморбидными заболеваниями. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):1–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie_vozmognosti_kompleksnogo_podhoda_v_lechenii_recidiva_hronicheskoy_boli_v_kolennykh_sustavah_u_pacientov_s_komorbidnymi_zabolevaniyami/.
4. Имамединова Г.Р., Чисасова Н.В. Нимесулид при лечении острой и хронической боли в клинической практике. *Медицинский совет*. 2017;1(1):126–132. doi: 10.21518/2079-701X-2017-126-132.
5. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
6. Шавловская О.А. Лечение пациентов с болью в нижней части спины. *Медицинский Совет*. 2019;1(2):25–32. doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-25-32.
7. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E., Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *European Journal of Pain*. 2007;11(2):125–138. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013.
8. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019;4(2):4–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartritom_2019_goda/.
9. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
10. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
11. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
12. Чисасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структурм) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность. *РМЖ*. 2009;17(3):170–176.
13. Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения. *РМЖ*. 2012;7(7):576–580. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_sovremennoe_sostoyaniye_problemy_i_taktika_lecheniya_Intervyyu/.
14. Шавловская О.А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):98–104. doi: 10.17116/terarkh.201789598-104.
15. David-Raoudi M., Mendiach R., Pujol J.P. For intra-articular delivery of chondroitin sulfate. *Glycobiology*. 2009;19(8):813–5. doi: 10.1093/glycob/cwp069.
16. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with Structum®. *The Open Rheumatology Journal*. 2012;6(1):183–189. doi: 10.2174/1874312901206010183.
17. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2000;2(2):46–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19120448>.
18. Хубиева А.Ю., Ших Е.В., Раменская Г.В. и др. Исследование клинической эффективности и переносимости препарата Хондроитин-АКОС у больных остеоартрозом. *Трудный пациент*. 2006;4(12):63–66. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/archive/7447/>.

References

1. Vasil'eva L.V., Evstratova E.F., Nikitin A.V., Burdina N.S. Study of different pharmaceutical forms and pathogenetic therapy regimen effectiveness for back and joint pain treatment in comorbid patients with osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):69–73. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.2.190244.
2. Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Exacerbations of chronic back pain in comorbid patients: long-term therapy. *RMZH. Медицинское обозрение = RMJ. Medical Review*. 2018;2(5):35–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35590659>.
3. Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Clinical possibilities of a comprehensive

- approach in the chronic knee pain relapse treatment in patients with comorbid diseases. *RMZH. Medicinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):1–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie_vozmognosti_kompleksnogo_podhoda_v_lechenii_recidiva_hronicheskoy_boli_v_kolennyh_sustavah_u_pacientov_s_komorbidnymi_zabolevaniyami/.
4. Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Nimesulide in treatment of acute and chronic pain in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;11(1):126–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-126-132.
 5. Nasonov E.L., Iakhno N.N., Karateev A.E., et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;5(4): 247–265. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
 6. Shavlovskaya O.A. Treating a patient with lower back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;12(2):25–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-25-32.
 7. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Stordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *European Journal of Pain*. 2007;11(2):125–138. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013.
 8. Alekseeva L.I. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMZH = RMJ*. 2019;4(2):2–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartritom_2019_goda/.
 9. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
 10. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
 11. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
 12. Chichasova N.V. Chondroitin sulfate (Structum) in the treatment of osteoarthritis: pathogenetic effect and clinical efficacy. *RMZH = RMJ*. 2009;17(3):170–176. (In Russ.)
 13. Badokin V.V. Osteoarthritis: current state of the problem and treatment tactics. *RMZH = RMJ*. 2012;7(7):576–580. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_taktika_lecheniya_Intervyyu/.
 14. Shavlovskaya O.A. Chondroprotectors: a range of application in general somatic practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;89(5):98–104. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789598-104.
 15. David-Raoudi M., Mendichi R., Pujol J.P. For intra-articular delivery of chondroitin sulfate. *Glycobiology*. 2009;19(8):813–5. doi: 10.1093/glycob/cwp069.
 16. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with Structum®. *The Open Rheumatology Journal*. 2012;6(1):183–189. doi: 10.2174/1874312901206010183.
 17. Panacyuk A.F. Chondroitin sulfates and their role in the exchange of chondrocytes and intercellular matrix of cartilage tissue. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;2(2):46–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19120448>.
 18. Hubieva A.Yu., Shih E.V., Ramenskaya G.V., et al. Study of clinical efficacy and tolerability of chondroitin-ACOS in patients with osteoarthritis. *Trudnyy patsiyent = Difficult patient*. 2006;4(12):63–66. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/archive/7447/>.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Романов Игорь Дмитриевич, врач-невролог, Университетская клиническая больница №3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: romanov@mma.ru

Information about the authors:

Ol'ga A. Shavlovskaya, Dr. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Neurology Research Unit of the Biomedical Science and Technology Park, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Igor' D. Romanov, Neurologist, University Clinical Hospital No. 3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: romanov@mma.ru

Стратегии терапии пациента с хронической ишемией мозга

О.В. Курушина✉, ORCID: 0000-0003-4364-0123, e-mail: ovkurushina@mail.ru

А.Е. Барулин, e-mail: barulin23@mail.ru

Ю.С. Воробьева, e-mail: yulialezina@gmail.com

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Резюме

Статья посвящена анализу различных патогенетических механизмов, участвующих в формировании хронической ишемии мозга. Авторами обсуждаются современные тенденции в обществе, приводящие к широкому распространению цереброваскулярных заболеваний в целом, в частности рост продолжительности жизни и постоянно нарастающий уровень психосоциальных стрессов. В работе рассматривается разнообразие клинических проявлений, вариантов течения, темпов развития данной патологии, диагностические и терапевтические сложности, с которыми сталкиваются врачи, ведущие эту категорию пациентов. Особое внимание уделяется симптомам, препятствующим проведению полноценного курса лечения и профилактики хронической ишемии мозга, таким как астения и нарушения статолокомоторной функции. Обсуждаются ведущие патогенетические механизмы, играющие роль в формировании этих симптомокомплексов. В частности, большое значение уделяется нарушениям механизмов ауторегуляции, возникающим под воздействием начальных ишемических воздействий. Рассматриваются различные подходы к терапии данного устойчивого патологического состояния, результаты проведенных исследований, как российских, так и зарубежных ученых, демонстрирующих различные эффекты терапии хронической ишемии. Приводится разбор клинического случая с участием пациентки с длительным анамнезом страдания хронической ишемией мозга. Выделяются основные факторы, являющиеся препятствиями для проведения полноценного патогенетически направленного лечения, и приводятся пути решения данной терапевтической задачи. Авторами делается вывод о необходимости формирования продуманной стратегии терапии данного патологического состояния, включающей своевременное, продуманное использование препаратов с нейротрофным, нейромодулирующим действием, позволяющим осуществлять дальнейшие мероприятия, включающие немедикаментозные методы лечения. Особое внимание уделяется роли социальной поддержки и физической нагрузки для профилактики цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, патогенетическая терапия, астения, атаксия, профилактика

Для цитирования: Курушина О.В., Барулин А.Е., Воробьева Ю.С. Стратегии терапии пациента с хронической ишемией мозга. *Медицинский совет*. 2019;(21):86-93. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-86-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Strategies for patient therapy with chronic brain ischemia

Olga V. Kurushina✉, ORCID: 0000-0003-4364-0123, e-mail: ovkurushina@mail.ru

Alexander E. Barulin, e-mail: barulin23@mail.ru

Yulia S. Vorobjeva, e-mail: yulialezina@gmail.com

Volgograd State Medical University; 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

The article is devoted to the analysis of various pathogenetic mechanisms involved in the formation of chronic brain ischemia. The authors discuss current trends in society, leading to a wide spread of cerebrovascular diseases: an increase in life expectancy and a constantly increasing level of psychosocial stresses. The paper considers the variety of clinical manifestations, course options, the pace of development of this pathology, diagnostic and therapeutic difficulties encountered by doctors treating this category of patients. Particular attention is paid to symptoms that prevent a full course of treatment and prevention of chronic cerebral ischemia, such as asthenia and impaired statolocomotor function. The leading pathogenetic mechanisms that play a role in the formation of these syndromes are discussed. Various approaches to the treatment of this pathological condition are considered. The possibility of using drugs with a multimodal effect is discussed. An analysis of a clinical case involving a patient with a long history of chronic brain ischemia is presented. The main factors that are obstacles to a full pathogenetically directed treatment are identified and ways to solve this therapeutic problem are given. The authors conclude that it is necessary to formulate a well-thought-out therapy strategy for this pathological condition, including timely, well-considered use of drugs with a neurotrophic, neuromodulating effect, which allows further measures, including non-pharmacological approaches. Particular attention is paid to the role of social support and physical activity for the prevention of cerebrovascular diseases.

Keywords: chronic brain ischemia, pathogenetic therapy, asthenia, ataxia, prophylactics

For citation: Kurushina O.V., Barulin A.E., Vorobjeva Yu.S. Strategies for patient therapy with chronic brain ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):86-93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-86-93.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Многообразие патогенетических механизмов и клиническая полисимптомность хронической ишемии мозга (ХИМ) является своеобразным маркером этой патологии. Разнообразие жалоб пациентов и сложные взаимодействия внутри симптомокомплекса данного цереброваскулярного заболевания зачастую ставят в тупик лечащего врача. Симптоматическая терапия порой оказывается малоэффективной, так как попытка лечить заболевание посимптомно приводит к усилению других синдромов ишемии или сталкивается с ограничениями, накладываемыми другой симптоматикой. С другой стороны, совершенно очевидно, что цереброваскулярные заболевания являются глобальной проблемой современного человечества. На это влияют множественные факторы, среди которых увеличение продолжительности жизни, достижения медицины в совершенствовании методов диагностики и лечения хронических патологий и пр. [1, 2]. Согласно демографическим прогнозам, до конца текущего столетия численность пожилых людей удвоится, следовательно, вырастет доля нуждающихся в длительном медикаментозном лечении, мерах социальной поддержки. В настоящее время растет распространенность таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром [3]. Артериальная гипертензия и атеросклероз, поражающие сердечно-сосудистую систему, являются важными факторами риска для возникновения острых нарушений кровообращения, развития необратимых изменений в сосудах головного мозга. Патоморфологические изменения сосудов приводят к развитию хронической гипоксии и, как следствие, появлению и прогрессии многоочаговых нарушений функций мозга [4–6].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Основным патогенетическим механизмом ХИМ в настоящее время считается хроническое нарушение гемодинамики в головном мозге в результате патологических изменений сосудистой стенки или повторяющиеся эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения. При этом возникает растущая зависимость мозгового кровотока от состояния системной гемодинамики, которая также страдает ввиду системности сопутствующих цереброваскулярных заболеваний¹ [7]. Учитывая возраст пациентов, важным является и сам процесс старения систем организма, приводящий также к возникновению или усилению гипоксии мозга. Сама гипоксия головного мозга ведет к прогрессирующему ухудшению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока [8]. Важно помнить, что уже на начальных этапах цереброваскулярной недостаточности параллельно с развитием патологических процессов дегенерации и гибели нервной ткани

активируются процессы нейропластичности, выполняющие защитную функцию [9]. Под нейропластичностью понимают способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем структурно-функциональных перестроек. Согласно современным представлениям, репаративные процессы и компенсация нарушенных функций происходят путем структурной реорганизации различных отделов ЦНС [10–12]. На стадии легкой недостаточности мозгового кровообращения отмечается умеренная активация механизмов синаптической пластичности. По мере нарастания гипоксически-ишемического поражения развивается максимальная активация нейропластичности. Но при наличии тяжелого сосудистого поражения происходит истощение компенсаторных резервов головного мозга и возможна реорганизация лишь функционально сохранившихся активных синапсов [13, 14]. Поддержание процессов нейропластичности на высоком уровне позволяет замедлить прогрессирование заболевания и отсрочить развитие клинической симптоматики.

Не меньшего внимания заслуживают и нейродегенеративные процессы, развивающиеся ускоренными темпами в условиях ишемии. При них формирующийся определенный неврологический дефицит является постепенно нарастающим субклиническим симптомом, который будет провоцироваться и активизироваться явлениями ишемии [15]. В случае преимущественного развития когнитивных нарушений очень сложно, а скорее, невозможно установить, какой из факторов будет являться первичным в цепи взаимодействия ишемического и нейродегенеративного патофизиологических механизмов. На определенном моменте патогенеза в обоих случаях начинает действовать глутаматный каскад, который замкнет оба патологических круга, приводящих к развитию когнитивно-эмоциональной недостаточности [16, 17]. Известно, что при болезни Альцгеймера накопление патологического белка бета-амиоида приводит к нарушению обратного захвата глутамата и нарастанию явлений оксидативного стресса и развитию глутаматной эксайтотоксичности, которые усиливают ишемические процессы в головном мозге. В то же время ишемия стимулирует выброс глутамата и активирует NMDA-рецепторы, что приводит к апоплексической деполяризации нейронов и нарастанию нейродегенерации [18].

КЛИНИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Традиционно в клинической картине выделяют 3 стадии ХИМ. I стадия характеризуется преимущественно субъективными неврологическими симптомами. Наиболее распространенными среди них являются: периодическая головная боль, повышенная утомляемость, умеренное снижение работоспособности, головокружение несистемного характера, шум в ушах, умеренные нарушения памяти, сна. Расстройства эмоционально-волевой сферы определяются астеническими и астенодепрессивными состояниями. В неврологическом статусе могут выявляться и

¹ Cholesterol lowering agent to slow progression (CLASP) of Alzheimer's Disease Study. NLM identifier: NCT00053599. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00053599>.

объективные расстройства в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, симптомов орального автоматизма [19].

При II стадии отмечается большая выраженность как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Более отчетливой становится очаговая неврологическая симптоматика в виде пирамидной недостаточности, координаторных и глазодвигательных расстройств, амиостатического синдрома. Могут выявляться легкие подкорковые нарушения и нарушения походки. На этой стадии возможно выделить доминирующий синдром, который более всего влияет на снижение профессиональной и социальной адаптации [19, 20].

В III стадии заболевания также имеются субъективные симптомы, как и в ХИМ I стадии, но больные предъявляют меньше жалоб, что можно объяснить снижением критики к своему состоянию. В клинической картине преобладают симптомы очагового поражения нервной системы разной степени выраженности: двигательные нарушения, расстройства статики и координации, нарушения чувствительности, расстройства речи, психоорганические проявления. В статусе пациентов отмечаются более очерченные пирамидный, псевдобульбарный, дискоординаторный, амиостатический, психоорганический синдромы, каждый из которых достаточно выражен в отличие от предшествующей стадии, где доминирует лишь один. На этой стадии полиморфность клинических проявлений у пациентов связана с диффузным поражением вещества головного мозга, наибольшей подверженностью ишемизации подкоркового белого вещества, соединяющего лобную кору с другими структурами, участвующими в обеспечении статолокомоторных функций [20, 21].

Нарушение статолокомоторных функций у пациентов с ХИМ часто обозначается термином «атаксия» (в переводе с греческого – беспорядок, отсутствие цели), который используется для нескоординированных, неловких движений пациентов, не связанных с наличием мышечной слабости или избыточными движениями.

Атактические расстройства в рамках хронической ишемии часто проявляются сложностями при ходьбе и поддержании позы в положении стоя. Сама ходьба – сложный двигательный акт, реализующийся в результате взаимодействия трех функций, – локомоции, поддержания равновесия (баланса) и адаптивных реакций [22]. Нормальный паттерн ходьбы возможен только при сохранности каждого из этих процессов. Пациент должен быть способен инициировать двигательный акт, последовательно задействовать мышцы конечностей и туловища для осуществления шаговой реакции и контролировать поструральные реакции, необходимые для поддержания равновесия во время изменяющегося положения тела во время ходьбы. И даже процесс стояния и поддержания равновесия в статичном положении является активным процессом, который становится возможным при сочетании поструральных реакций, динамично сохраняющих колебания центра тяжести тела в пределах площади опоры. Казалось бы, простая задача, доступная даже ребенку, становится трудновыполнимой в условиях

разобщения всех действующих систем у пациентов с ХИМ [23, 24].

Но это – не единственный механизм развития атактических нарушений при хронической ишемии. У этой категории пациентов имеется клинически или субклинически выраженный функциональный дефект управления двигательной функцией. Клинически это проявляется расстройствами ритма локомоции, которые напоминают нейродегенеративные нарушения при болезни Паркинсона, что опять же отсылает нас к общности ишемических и дегенеративных процессов [25, 26]. Зачастую в неврологическом статусе отмечаются нарушения инициации ходьбы, «застывания» во время ходьбы и патологическая асимметрия шага с его характерным укорочением и замедлением. Можно сказать, что эти симптомы будут являться маркерами расстройств модулирующих супраспинальных влияний корково-подкорковых структур или их связей. Это нарушение функций программно-контролирующего блока приводит к разобщению и сбою в работе статолокомоторной системы у пациентов с ХИМ [29].

Однако клиническая картина данного заболевания очень подвержена субъективным оценкам, и выраженность жалоб больше зависит от стадии заболевания и личностных факторов, чем от тяжести поражения структур центральной нервной системы. Так, субъективные жалобы характерны для всех стадий ХИМ, но особенно для I–II стадии. В этот период на первый план выходит ощущение немотивированной усталости, астении – очень распространенная жалоба у пациентов с цереброваскулярной патологией, которая крайне негативно влияет на эффективность лечебных и профилактических мероприятий, снижает качество жизни, уменьшая бытовую и социальную активность. Обычно жалобы астенического круга не вызывают особой озабоченности лечащего врача, так как они сами по себе не обладают яркостью клинической манифестации и зачастую теряются в тени когнитивных и локомоторных нарушений. Этот симптом не должен быть игнорирован при лечении пациента, учитывая его влияние на комплаенс. Наиболее изученным является постинсультный синдром хронической усталости. Некоторые исследования демонстрируют, что, возникнув в острый период инсульта, синдром хронической усталости сохраняется у большей части пациентов в течение многих лет после сосудистой катастрофы [30, 31]. Эпидемиологические исследования синдрома хронической усталости у пациентов с ХИМ практически отсутствуют, но на основании клинического опыта можно предположить, что распространенность данных жалоб у этой категории пациентов сопоставима с таковой у постинсультных больных. Астенизация пациентов с цереброваскулярной патологией имеет мультифакториальную природу. Факторами риска хронической усталости являются как биологические (степень перивентрикулярного и/или субкортикального лейкоареоза; снижение качества жизни из-за сопутствующих соматических заболеваний), так и психопатологические (депрессия, тревожность, нарушения сна) причины [32, 33]. Проведенное мультицентровое исследование [34] показало, что жалоба на усталость является

доминирующей (84,84%) у пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, ассоциированными с хроническими неврологическими заболеваниями, включая цереброваскулярную патологию. Однако точные механизмы возникновения и персистирования астении у пациентов с ХИМ остаются невыявленными. Опираясь на клинический опыт, можно предположить, что синдром хронической усталости включает в себя физический и ментальный компоненты. Ментальная усталость включает субъективные ощущения (снижение умственной активности), но может быть объективно измерена с точки зрения уменьшения производительности умственного труда [35]. Для обеспечения умственной активности необходимо поддерживать внимание в течение длительного времени. Причем данная способность также страдает у пациентов. Несмотря на серьезные последствия, когнитивные механизмы ментальной усталости остаются малоизученными. До сих пор непонятно, насколько снижение производительности умственного труда, связанное с усталостью, обусловлено прогрессирующим ухудшением когнитивных ресурсов (внимание, память) или вызвано утратой мотивации. В любом случае быстрая истощаемость при когнитивной нагрузке приводит к усугублению когнитивного дефицита у больных с ХИМ. Умственная усталость является проблемой в повседневной жизни этой категории больных. К сожалению, эффективные фармакологические и нефармакологические методы лечения хронической усталости пациентов с цереброваскулярными заболеваниями практически не разработаны.

Следует отметить, что появление тревожно-депрессивных симптомов может сопровождать появление и прогрессию когнитивной дисфункции у пациентов с ХИМ, особенно на ранних стадиях заболевания [36, 37]. Имеются основания полагать, что эти симптомы могут быть связаны со специфическими нейрохимическими (нейротрансмиттерными) нарушениями, обусловленными поражением ряда корковых и подкорковых церебральных структур и их связей.

Можно предположить, что появление тревоги является реакцией индивидуума на снижение когнитивных функций. На ранних стадиях заболевания критика к своему состоянию сохранена, следовательно, нарушения памяти, снижение работоспособности и пр. воспринимаются негативно и провоцируют возникновение тревожных расстройств. Важными причинами развития аффективных нарушений являются негативные ожидания пациента, связанные с ожиданием ухудшения своего социального положения (вынужденное прекращение трудовой деятельности или переход на менее квалифицированную должность, снижение степени социальной значимости и пр.). В этом случае тревога носит адаптационный характер, позволяет добиться мобилизации внутренних ресурсов, что приводит к временной компенсации состояния [38]. Из этого можно сделать вывод о том, что мероприятия, направленные на снижение когнитивной дисфункции, могут привести к уменьшению тревожности. У четвертой части пациентов с сосудистой деменцией формируются депрессивные проявления. Некоторые авторы

отмечают, что одним из патогенетических механизмов возникновения эмоционально-волевых расстройств является поражение глубинного и перивентрикулярного белого вещества, а не коры больших полушарий головного мозга. Такая зависимость получила подтверждение в результате проведения клинических исследований с использованием современных методов нейровизуализации [39, 40].

Для диагностики ХИМ определяется наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга; признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных); причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и развитием клинической симптоматики, а также клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ХИМ

Лечение пациентов с цереброваскулярными заболеваниями является сложной медико-социальной проблемой, требующей привлечения врачей смежных специальностей и комплексного подхода. Назначение терапии, направленной на коррекцию факторов риска, имеющих у пациента, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, оказывает положительный эффект на регресс неврологических и психоэмоциональных симптомов. С данной целью применяются антигипертензивная терапия, статины, антитромбоцитарные препараты, гипогликемическая терапия и др. Следует помнить и об эффективной коррекции ведущих клинических синдромов (когнитивные нарушения, астенический синдром, тревога, очаговый неврологический дефицит) [41]. Для коррекции астении используется несколько классов фармакологических препаратов. Основными являются психостимуляторы, антидепрессанты и препараты, подавляющие сонливость. Но применение перечисленных препаратов у пожилых пациентов с ХИМ ассоциировано с многочисленными нежелательными побочными эффектами. Наиболее частыми среди них являются угнетение двигательной и психической активности, ухудшение когнитивных функций [42, 43].

Поиск препарата с полимодальным действием для коррекции разнообразных нарушений, возникающих в условиях ишемии головного мозга, привел к появлению целой группы лекарственных средств, обладающих ноотропным и нейротрофным действием.

Клинический случай.

Пациентка Л. 73 лет поступила с жалобами на постепенно развивающуюся общую слабость, быструю утомляемость, нарушения речи из-за трудности подбора слов, нарушения ходьбы из-за шаткости, постепенное, неуклонное снижение памяти. Л. жаловалась на невозможность самостоятельно выходить из дома из-за боязни упасть и быстро наступающей усталости. В анамнезе – гипертоническая болезнь в течение 23 лет, ИБС, кардиосклероз,

ожирение 2-й степени. В неврологическом статусе: легкая асимметрия лица, нистагм в крайних отведениях, симптомы орального автоматизма, нарушение координации при выполнении пальценосовой пробы, покачивание в позе Ромберга без сторонности. Ходьба с элементами корковой атаксии. По шкале астенических состояний (ШАС) пациентка набрала 103 балла, по тесту Бэка – 15 баллов.

При проведении нейровизуализации: признаки хронической ишемии, выраженная сочетанная гидроцефалия.

Основная сложность при ведении данной пациентки заключалась в проведении комплексного лечения и профилактики прогрессирования сосудистой патологии. Наличие выраженной астении мешало ей выполнять рекомендации по изменению образа жизни, расширению физической активности. А депрессивные нарушения становились причиной некомплектного поведения пациентки и затрудняло ее контакт с лечащим врачом. Было принято решение к комплексной терапии, включавшей гипотензивную и кардиостимулирующую терапию, добавить курс из 10 введений церебролизина в дозировке 10 на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, ежедневно с перерывом в выходные дни. Депрессивные нарушения купировались с помощью препарата вортиоксетин 10 мг ежедневно, длительным курсом. Через месяц у Л. было отмечено как субъективное улучшение, так и объективные изменения состояния. Оценка по шкале ШАС составила уже 82 балла, что позволило пациентке значительно расширить двигательный режим, тем более что субъективно она ощущала большую уверенность при ходьбе, меньшую шаткость. По тесту Бэка показатели продолжали оставаться выше нормальных – 10 баллов – и по-прежнему требовали коррекции, но была отмечена тенденция к улучшению психоэмоционального состояния, наряду с физическим.

При формировании терапевтической стратегии ведения пациентов с хронической ишемией мозга не стоит забывать и о немедикаментозных методах, таких как изменение образа жизни, достаточная физическая активность, активная интеллектуальная нагрузка, когнитивный тренинг. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни пациента и повысить приверженность лечению [44]. Постоянная тренировка памяти, внимания, мышления должна быть обязательной частью

лечебного процесса. Занятия с пациентами могут быть как индивидуальными, с привлечением близких и родственников, так и в группах. Но наряду с ними, необходимо особое внимание уделять вовлеченности пациентов с ХИМ в активную социальную, когнитивную и творческую деятельность, так как депрессия и социальная изоляция способствуют нарастанию интеллектуального дефицита и ухудшению течения цереброваскулярного заболевания [45].

Отдельное внимание необходимо уделять физической активности пациентов. Активные движения, занятия физкультурой являются эффективным и экономически выгодным способом профилактики как сосудистой патологии, лежащей в основе формирования ишемических проблем центральной нервной системы, так и мощными лечебными факторами, поддерживающими как соматическое, так и когнитивное здоровье пациентов [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Говоря о проблеме хронической ишемии центральной нервной системы необходимо отметить, что особую важность имеет актуализация этой проблемы как среди населения, так и среди врачей первичного звена. В настоящее время сформировалось достаточно несерьезное отношение к этому диагнозу отчасти из-за широкой распространенности этой патологии, отчасти из-за размытости клинических критериев диагностики и оценки эффективности проводимой терапии. Складывается мнение, что ХИМ – диагноз, который ставится большинству населения в пожилом возрасте, а назначение лечения часто не носит никакого продуманного плана, а является хаотичным набором рекомендаций и лекарственных средств. В то же время очевидно, что своевременное обращение за медицинской помощью для пациентов с начальными проявлениями ишемии и разработка продуманной, патогенетически-обоснованной стратегии, включающей влияние на ключевые звенья патогенеза, позволяет замедлять развитие патологического процесса и поддерживать хорошее качество жизни и интеллектуальную и физическую активность в течение длительного времени.



Поступила / Received 30.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019

Принята в печать / Accepted 18.12.2019

Список литературы

- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В: Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гусев Е.И. (ред.). Неврология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 338–345.
- Lucenteforte E., Lombardi N., Vetrano D., La Carpi D., Mitrova Z., Kirchmayer U., Corrao G., Lapi F., Mugelli A., Vannacci A. Inappropriate pharmacological treatment in older adults affected by cardiovascular disease and other chronic comorbidities: a systematic literature review to identify potentially inappropriate prescription indicators. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1761–1778. doi: 10.2147/CIA.S157403.
- Парфенов В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. *Медицинский совет*. 2019;(9):8–13. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-8-13.
- Scrobot O.A., O'Brien J., Black S. et al. The vascular impairment of cognition classification consensus study. *Alzheimers Dement*. 2016;13(6):624–633. doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007.
- Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069–1075. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069.
- Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010;257(1):85–90. doi: 10.1007/s00415-009-5271-7.
- Rentz D., Locascio J., Becker J. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*. 2013;21(16):826–830. doi: 10.1002/ana.21904.
- Курушина О.В., Барулин А.Е. Жизнь после инсульта: как быть и что делать? *РМЖ*. 2013;21(16):826–830. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Ghizny_posle_insulyta_kak_byty_i_chno_delaty/.

9. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в современной неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):62-66. doi: 10.17116/jnevro201811808133.
10. Конавалова О.В., Курушина О.В., Барулин А.Е. Коррекция психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9-2):50-54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20302265>.
11. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198.
12. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):875-884. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4.
13. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. *Морфология*. 2009;135(1):92. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/326183>.
14. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В: Гусев Е.И., Конавалов А.Н., Сковрцова В.И., А.Б. Гехт. *Неврология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 637-657. Режим доступа: <https://www.booksmed.com/nevrologiya/688-nevrologiya-gusev-ei-konovalev-an-nacionalnoe.html>.
15. Соловьева Э.Ю. Лечение когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга. *Consilium Medicum*. 2017;2.7-12. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-2-2-2017/lechenie_kognitivnykh_rastroystv_u_bolnykh_khronicheskoy_ishe-miei_mozga/.
16. Воробьева О.В., Русая В.В. Эффективность и безопасность препарата ноофен в терапии синдрома хронической усталости у больных с цереброваскулярной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):31-36. doi: 10.17116/jnevro20171171131-36.
17. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketos C.G. et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Arch. Neurol.* 2006;63(5):686-692. doi: 10.1001/archneur.63.5.noc60013.
18. Chui H.C., Mack W., Jackson J.E., Mungas D., Reed B.R., Tinklenberg J., Chang F.L., Skinner K., Tasaki C., Jagust W.J. Diagnosis of Vascular Dementia: A Multicenter Study of Comparability and Interrater Reliability. *Arch Neurol*. 2000;57:191-196. doi: 10.1001/archneur.57.2.191.
19. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Сосудистые и смешанные когнитивные нарушения. В: Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. *Деменции. Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2011. С. 75-109.
20. Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Фидлер М.С., Шихеримов Р.К., Исмаилов А.М., Болотов А.В., Бельгушева М.Э. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):85-94. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2016/khronicheskie_tserebrovaskulyarnye_zabolevaniya_voprosy_diagnostiki_i_lecheniya/.
21. McGeough E., Pollock A., Smith L.N., Dennis M., Sharpe M., Lewis S., Mead G.E. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8(3):CD007030. doi: 10.1002/14651858.CD007030.pub2.
22. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2013;2:38-42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/differentsialnyy-diagnoz-distirkulyatornoy-entsefalopatii-v-ambulatornoy-praktike>.
23. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
24. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства*. М.: Группа Ремедиум; 2014. С. 54-60.
25. Сковрцова В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения. *Consilium Medicum*. 2005;07:3-10. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-02-2005/arterialnaya_gipertoniya_i_tserebrovaskulyarnye_naruseniya/.
26. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):361-373. doi: 10.1007/s13311-011-0047-z.
27. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
28. *Diagnostic and statistical manual of mental diseases: DSM-5*. 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
29. Feldman H.H., Doody R.S., Kivipelto M. et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADE. *Neurology*. 2010;74(12):956-964. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a.
30. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006;67:9522. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68073-2.
31. Schepers V., Visser-Meily A., Ketelaar M., Lindeman E. Post-stroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:184-188. doi: 10.1016/j.apmr.2005.10.005.
32. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. *РМЖ*. 2012;5:248-252. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mnogogrannosty_fenomena_astenii/.
33. Шавловская О.А. Терапия астенических состояний у больных, перенесших инсульт. *Фарматека*. 2013;19:56-61. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12797>.
34. Christensen D., Johnsen S.P., Watt T., Harder I., Kirkevold M., Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:134-141. doi: 10.1159/000139660.
35. Стурова Ю.В., Баранцевич Е.Р., Посохина О.В., Вербицкая Е.В. Исследование нейропсихологического статуса и качества жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Вестник МУЗ Гб № 2*. 2014;4(34):26-40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23131571>.
36. Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72(20):1727-1734. doi: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f.
37. Perila R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37(5):1165-1170. doi: 10.1161/01.STR.0000217653.01615.93.
38. Husain M., Schott J.M. (eds.). *Dementia. Comprehensive principles and practice*. Oxford: Oxford University Press; 2014. P. 377-383, 432-448. doi: 10.1093/med/9780199655946.001.0001.
39. Heiss W.D., Rosenberg G.A., Thiel A. et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2016;14(1):174. doi: 10.1186/s12916-016-0725-0.
40. Рязанцева С.В., Курушина О.В., Барулин А.Е., Сарай Р.С. Диагностика и лечение когнитивных функций. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014;3(51):136-139. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22134748>.
41. Живолупов С.А., Пулякина О.В., Самарцев И.Н. Современная стратегия дифференциальной диагностики и патогенетического лечения цереброваскулярных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2012;1:10-15. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-01-2012/sovremennaya_strategiya_differentsialnoy_diagnostiki_i_patogeneticheskogo_lecheniya_tserebrovaskulya/.
42. Курушина О.В., Воробьева Ю.С. Диагностика и лечение деменций. *Лекарственный вестник*. 2019;13(1):14-19. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1553770785-drugs-bulletin-2019-1-3314.pdf>.
43. Сон А.С., Солодовникова Ю.А. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Международный неврологический журнал*. 2010;7(37):41-44. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14999>.
44. Waldemar G., Dubois B., Emre M., Georges J., McKeith I.G., Rossor M., Scheltens P., Tariska P., Winblad B.; EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):e1-26. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01605.x.
45. Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я., Яковлев С.С., Сарай Р.С. Факторы риска развития когнитивных нарушений у врачей и способы их коррекции. *Медицинский совет*. 2018;9:98-102. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-98-102.
46. Федин А.И., Бельская Г.Н., Курушина О.В., Ковальчук В.В., Старых Е.В., Чичановская Л.В., Баранова О.А. Дозозависимое действие кортексина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):35-42. doi: 10.17116/jnevro201811809135.
47. Курушина О.В., Барулин А.Е., Друшлякова А.А. Изменения психоэмоционального статуса и сердечно-сосудистые заболевания: что первично? *РМЖ*. 2018;26(11-1):32-34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36448935>.
48. Ненарокомов А.Ю., Оруджев Н.Я., Антонова Т.Ю., Курушина О.В., Фурсик О.В., Барковская А.Ю., Замятина И.И., Барулин А.Е., Сарангова К.А., Кондрашов А.А., Соломатин М.М. Этические проблемы онкологии, психиатрии, неврологии и анестезиологии. *Биоэтика*. 2012;1(9):36-44. Режим доступа: <http://journal-bioethics.ru/issue/view/27/showToc>.
49. Eckroth-Bucher M., Siberski J. Preserving cognition through an integrated cognitive stimulation and training program. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2009;24(3):234-245. doi: 10.1177/1533317509332624.

References

- Skvortsova V.I., Stahovskaya L.V., Gudkova V.V., Alekhin A.V. Chronic insufficiency of cerebral circulation. In: Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. (eds.). *Neurology. The national leadership*. 2nd ed., Revised and add. M.: GEOTAR-Media; 2018. P. 338-345. (In Russ.)
- Lucenteforte E., Lombardi N., Vetrano D., La Carpi D., Mitrova Z., Kirchmayer U., Corrao G., Lapi F., Mugelli A., Vannacci A. Inappropriate pharmacological treatment in older adults affected by cardiovascular disease and other chronic comorbidities: a systematic literature review to identify potentially inappropriate prescription indicators. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1761-1778. doi: 10.2147/CIA.S137403.
- Parfenov V.A. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(9):8-13. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-8-13.
- Scrobot O.A., O'Brien J., Black S. et al. The vascular impairment of cognition classification consensus study. *Alzheimers Dement*. 2016;13(6):624-633. doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007.
- Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-1075. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069.
- Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010;257(1):85-90. doi: 10.1007/s00415-009-5271-7.
- Rentz D., Locascio J., Becker J. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*. 2010;67(3):353-364. doi: 10.1002/ana.21904.
- Kurushina O.V., Barulin A.E. Life after a stroke: what to do and what to do? *RMZH = RMI*. 2013;21(16):826-830. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Ghizny_posle_insulyta_kak_byty_i_chno_delaty/.
- Bogolepova A.N., Chukanova E.I. The possibility of using combination therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(8):62-66. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201811808133.
- Kononova O.V., Kurushina O.V., Barulin A.E. Correction of psychoemotional and autonomic dysfunction in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(9-2):50-54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20302265>.
- Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;(337):a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198.
- Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):875-884. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4.
- Semchenko V.V., Stepanov S.S., Bogolepov N.N. Synaptic Plasticity of the Brain (fundamental and Applied Aspects). *Morfologiya*. 2009;135(1):92. (In Russ.) Available at: <https://rucont.ru/efd/326183>.
- Skvortsova V.I., L.V. Stahovskaya, V.V. Gudkova, Alekhin A.V. Chronic insufficiency of cerebral circulation. In: Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. *Neurology. The national leadership*. M.: GEOTAR-Media; 2009. P. 637-657 (In Russ.) Available at: <https://www.booksmed.com/nevrologiya/688-nevrologiya-gusev-ei-kononov-an-nacional-noe.html>.
- Soloveva E.Yu. Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum*. 2017;2.2:7-12. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-2.2-2017/lechenie_kognitivnykh_rasstroystv_u_bolnykh_khronicheskoy_ishemiey_mozga/.
- Vorobeva O.V., Rusaya V.V. Efficacy and safety of noophen in the treatment of chronic fatigue syndrome in patients with cerebrovascular insufficiency. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):31-36. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171171131-36.
- Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketos C.G. et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Arch. Neurol*. 2006;63(5):686-692. doi: 10.1001/archneur.63.5.noc60013.
- Chui H.C., Mack W., Jackson J.E., Mungas D., Reed B.R., Tinklenberg J., Chang F.L., Skinner K., Tasaki C., Jagust W.J. Diagnosis of Vascular Dementia: A Multicenter Study of Comparability and Interrater Reliability. *Arch Neurol*. 2000;57:191-196. doi: 10.1001/archneur.57.2.191.
- Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Vascular and mixed cognitive impairment. In: Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. *Dementia. A guide for doctors*. M.: MEDpress-inform; 2011. P. 75-109. (In Russ.)
- Shchukin I.A., Lebedeva A.V., Burd S.G., Fidler M.S., Shikhierimov R.K., Ismailov A.M., Bolotov A.V., Bel'gusheva M.E. Chronic cerebrovascular disease: diagnosis and treatment questions. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):85-94. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2016/khronicheskie_tserebrovaskulyarnye_zabolevaniya_voprosy_diagnostiki_i_lecheniya/.
- McGeough E., Pollock A., Smith L.N., Dennis M., Sharpe M., Lewis S., Mead G.E. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8(3):CD007030. doi: 10.1002/14651858.CD007030.pub2.
- Neverovskij D.V., Sluchevskaya S.F., Parfenov V.A. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Neurologiya, neyropsihiatriya i psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;2:38-42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/differentsialnyy-diagnoz-distirkulyatornyy-entsefalopatii-v-ambulatornoy-praktike>.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- Parfenov V.A., Zaharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. M.: Group Remedium; 2014. P. 54-60. (In Russ.)
- Skvortsova V.I. Arterial hypertension and cerebrovascular disorders. *Consilium Medicum*. 2005;07:3-10. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-02-2005/arterialnaya_gipertoniya_i_tserebrovaskulyarnye_naruseniya/.
- Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):361-373. doi: 10.1007/s13311-011-0047-z.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
- Diagnostic and statistical manual of mental diseases: DSM-5*. 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Feldman H.H., Doody R.S., Kivipelto M. et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADE. *Neurology*. 2010;74(12): 956-964. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a.
- Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006;67:9522. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68073-2.
- Schepers V., Visser-Meily A., Ketelaar M., Lindeman E. Post-stroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:184-188. doi: 10.1016/j.apmr.2005.10.005.
- Vorobeva O.V. Versatility of the asthenia phenomenon. *RMZH = RMI*. 2012;5:248-252. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mnogogrannosty_fenomena_astenii/.
- Shavlovskaya O.A. Therapy of asthenic conditions in stroke patients. *Farmateka*. 2013;19:56-61. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12797>.
- Christensen D., Johnsen S.P., Watt T., Harder I., Kirkevold M., Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:134-141. doi: 10.1159/000139660.
- Sturova Yu.V., Barancevich E.R., Posolina O.V., Verbitskaya E.V. Research of the neuropsychological status and quality of life in patients with discirculatory encephalopathy. *Vestnik MUZ GB № 2*. 2014;4(34):26-40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23131571>.
- Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72(20):1727-1734. doi: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f.
- Perila R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37(5):1165-1170. doi: 10.1161/01.STR.0000217653.01615.93.
- Husain M., Schott J.M. (eds.). *Dementia. Comprehensive principles and practice*. Oxford: Oxford University Press; 2014. P. 377-383, 432-448. doi: 10.1093/med/9780199655946.001.0001.
- Heiss W.D., Rosenberg G.A., Thiel A. et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2016;14(1):174. doi: 10.1186/s12916-016-0725-0.
- Ryazanceva S.V., Kurushina O.V., Barulin A.E., Saraj R.S. Diagnostics and treatment of cognitive functions. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta =*

- Journal of Volgograd State Medical University*. 2014;3(51):136-139. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22134748>.
41. Zhivolupov S.A., Pulyatkina O.V., Samarcev I.N. Modern strategy for differential diagnosis and pathogenetic treatment of cerebrovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2012;1:10-15. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-01-2012/sovremennaya_strategiya_differentsialnoy_diagnostiki_i_patogeneticheskogo_lecheniya_tserebrovaskulya/.
 42. Kurushina O.V., Vorob'eva Y.S. Diagnosis and treatment of dementia. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Bulletin*. 2019;13(1):14-19. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1553770785-drugs-bulletin-2019-1-3314.pdf>.
 43. Son A.S., Solodovnikova YU.A. The nature of autonomic disorders in the acute period of ischemic stroke. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal = International neurological journal*. 2010;7(37):41-44. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14999>.
 44. Waldemar G., Dubois B., Emre M., Georges J., McKeith I.G., Rossor M., Scheltens P., Tariska P., Winblad B.; EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):e1-26. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01605.x.
 45. Kurushina O.V., Barulin A.Ye., Bagirova D.Ya., Yakovlev S.S., Saray R.S. Risk factors for development of cognitive impairment in doctors and methods for correction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(9):98-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-98-102.
 46. Fedin A.I., Bel'skaya G.N., Kurushina O.V., Koval'chuk V.V., Starykh Ye.V., Chichanovskaya L.V., Baranova O.A. Dose-dependent effects of cortexin in chronic cerebral ischemia (results of a multicenter randomized controlled study). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9):35-42. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201811809135.
 47. Kurushina O.V., Barulin A.Ye., Drushlyakova A.A. Changes in psychoemotional status and cardiovascular diseases: what is primary? *RMZH = RMJ*. 2018;26(11-1):32-34. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/lzmeneniya_psihoemocionalnogo_statusa_i_serdechno-sosudistye_zabolevaniya_cho_per_vichno/.
 48. Nenarokomov A.Yu., Orudzhev N.Ya., Antonova T.Yu., Kurushina O.V., Fursik O.V., Barkovskaya A.Yu., Zamyatina I.I., Barulin A.Ye., Sarangova K.A., Kondrashov A.A., Solomatina M.M. Ethical issues of oncology, psychiatry, neurology and anesthesiology. *Bioetika*. 2012;1(9):36-44. (In Russ.) Available at: <http://journal-bioethics.ru/issue/view/27/showToc>.
 49. Eckroth-Bucher M., Siberski J. Preserving cognition through an integrated cognitive stimulation and training program. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2009;24(3):234-245. doi: 10.1177/1533317509332624.

Информация об авторах:

Курушина Ольга Викторовна, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: ovkurushina@mail.ru

Барулин Александр Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: barulin23@mail.ru

Воробьева Юлия Сергеевна, ассистент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: yulialezina@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: ovkurushina@mail.ru

Alexander E. Barulin, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: barulin23@mail.ru

Yulia S. Vorobjeva, Assistant of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: yulialezina@gmail.com

Кардиальная диабетическая автономная невропатия

Л.Т. Ахмеджанова✉, ORCID: 0000-0002-7384-6715, e-mail: luiziana78@mail.ru

Т.А. Белякова, e-mail: perfect44@mail.ru

Ю.А. Подковко, e-mail: pdkvk-julia@mail.ru

Ю.М. Шор, e-mail: julenoksh76@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2

Резюме

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет и представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения. Вместе с этим растет и частота неврологических осложнений сахарного диабета, в первую очередь диабетической полиневропатии. Кардиальная автономная невропатия, одна из форм диабетической полиневропатии, является наиболее серьезным осложнением сахарного диабета, так как является независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом и сопряжена с повышенной смертностью. В связи с длительным бессимптомным течением кардиальная автономная невропатия часто диагностируется на поздней стадии, когда лечение является малоэффективным. Актуальным является целенаправленный поиск клинических симптомов заболевания и особенно проведение кардиоваскулярных тестов, которые позволяют диагностировать патологию на ранней стадии. В статье подробно рассмотрены клинические проявления кардиальной автономной невропатии, методы клинической и инструментальной диагностики, лечение заболевания. Рассмотрен клинический случай пациентки с сахарным диабетом 2-го типа и кардиальной автономной невропатией, представленной ортостатической гипотензией, которая является наиболее инвалидизирующим симптомом. На примере клинического случая обсуждаются медикаментозные и немедикаментозные подходы к лечению, а также роль антиоксидантной терапии, а именно препарата альфа-липоевой кислоты (Берлитион) в лечении кардиальной автономной невропатии.

Ключевые слова: кардиальная автономная невропатия, диабетическая полиневропатия, кардиоваскулярные тесты, лечение диабетической полиневропатии, альфа-липоевая кислота, Берлитион

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Белякова Т.А., Подковко Ю.А., Шор Ю.М. Кардиальная диабетическая автономная невропатия. *Медицинский совет*. 2019;(21):94-102. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-94-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiac diabetic autonomic neuropathy

Luiza T. Akhmedzhanova✉, ORCID: 0000-0002-7384-6715, e-mail: luiziana78@mail.ru

Tat'yana A. Belyakova, e-mail: perfect44@mail.ru

Yuliya A. Podkovko, e-mail: pdkvk-julia@mail.ru

Yuliya M. Shor, e-mail: julenoksh76@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing and represents a significant public health problem. At the same time, the incidence of neurological complications of diabetes mellitus, especially diabetic polyneuropathy, is increasing. Cardiac autonomic neuropathy, a form of diabetic polyneuropathy, is the most serious complication of diabetes mellitus, as it is an independent risk factor for cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus and is associated with increased mortality. Due to prolonged asymptomatic flow, cardiac autonomic neuropathy is often diagnosed at a late stage when treatment is not very effective. A targeted search for clinical symptoms of the disease and especially the conduct of cardiovascular tests, which make it possible to diagnose the pathology at an early stage, is essential. Clinical manifestations of cardiac autonomic neuropathy, methods of clinical and instrumental diagnostics, treatment of the disease are considered in detail in the article. The clinical case of a patient with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy, represented by orthostatic hypotension, which is the most disabling symptom, is considered. On the example of a clinical case the medicamentous and non-medicamentous approaches to treatment are discussed, as well as the role of antioxidant therapy, in particular, the preparation of alpha-lipoic acid («Berlithion») in the treatment of cardiac autonomic neuropathy.

Keywords: cardiac autonomic neuropathy, diabetic polyneuropathy, cardiovascular tests, treatment of diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Berlithion

For citation: Akhmedzhanova L.T., Belyakova T.A., Podkovko Yu.A., Shor Yu.M. Cardiac diabetic autonomic neuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):94-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-94-102.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет и представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. число больных СД в мире достигнет 629 млн человек. По данным федерального регистра СД, в РФ на диспансерном учете к концу 2018 г. состояло 4,5 млн человек с СД (3,1% населения), из них: 92% – с СД 2-го типа и 6% – с СД 1-го типа, а также 2% – с другими типами СД, в том числе с гестационным СД [1].

Периферическая и автономная невропатии относятся к наиболее распространенным осложнениям СД и представляют собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон вследствие СД. Поражение автономной нервной системы при длительном течении СД не только является одной из основных причин инвалидизации и смерти больных, приводя к нарушениям функций различных внутренних органов, но и существенно ухудшает качество жизни пациентов, проявляясь ортостатической гипотонией, стойкой тахикардией, синдромом нейрогенного мочевого пузыря, гастроинтестинальными нарушениями и импотенцией [2].

Распространенность диабетической автономной невропатии (ДАН) варьируется от 1 до 90% у пациентов с СД 1-го типа и от 20 до 73% у пациентов с СД 2-го типа. Такой широкий диапазон колебаний объясняется многообразием клинических проявлений, недостаточной разработкой методов диагностики, особенно на ранних стадиях, и недостаточной настороженностью врачей в отношении этой серьезной патологии. Частота развития ДАН возрастает по мере продолжительности заболевания, достигая при 10-летнем анамнезе СД 65% и более [3, 4]. В зависимости от поражаемых системы или органа разделяют несколько клинических вариантов ДАН: кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная, судомоторная. Наиболее тяжелой формой ДАН, сопряженной с повышенным риском смертности, является кардиальная форма. По данным исследования, проведенного в Германии, распространенность КАН среди пациентов с СД 1-го типа составляет 25,3%, а СД 2-го типа – 34,3% [5].

ПАТОГЕНЕЗ КАН

Окислительный стресс и воспалительные биомаркеры. Точные механизмы, лежащие в основе развития диабетической полиневропатии (ДПН), неизвестны. В настоящее время считают, что в условиях имеющейся гипергликемии в связи с абсолютным или относительным дефицитом инсулина происходит функциональное истощение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот, прежде всего пируватдегидрогеназы. Как результат, происходит активация полиолового пути превращения глюкозы, в котором под действием фермента альдозоредуктазы из

глюкозы образуется сорбитол, что вызывает ряд негативных метаболических эффектов: при превращении глюкозы в сорбитол потребляется большое количество восстановленной формы НАДФН, который необходим для синтеза одного из ключевых компонентов антиоксидантной защиты клетки – восстановленного глутатиона. Превращение глутатиона из восстановленной (Гл-Н) в окисленную форму (Гл-SS-Н) сопровождается истощением эндогенного антиоксиданта таурина, в результате чего создаются условия для активации процессов свободнорадикального окисления – оксидативного стресса [6]. Недавно появились новые биомаркеры, связанные с механизмами, лежащими в основе развития ДПН. В исследовании, проведенном в Германии, маркеры окислительного стресса и воспаления выступили как предикторы неблагоприятного течения КАН. У 72 пациентов с СД супероксидный анион был ассоциирован с дальнейшим нарушением функции как сенсомоторной, так и автономной нервной систем, а также более высокими показателями смертности [7].

Также доказательством роли полиолового пути утилизации глюкозы в патогенезе диабетической невропатии служит положительный клинический эффект и улучшение нервной проводимости на фоне приема ингибиторов альдозоредуктазы. «Эпалрестат» является единственным препаратом данной группы и одобрен к применению в Японии, Индии и Китае [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА КАН

Симптомами КАН являются: тахикардия покоя, фиксированный пульс, безболевого ишемия миокарда, ортостатическая гипотензия, гипертензия в положении лежа, кардиореспираторная остановка, аритмии. КАН ассоциирована с высоким риском внезапной сердечной смерти (КАН) [9]. Факторами риска развития КАН являются: длительность течения СД, неадекватный контроль уровня глюкозы в крови, гипертония, дислипидемия, ожирение, возраст, курение, наличие микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, периферическая невропатия) [10]. Выраженность симптомов прямо пропорциональна продолжительности заболевания. По результатам наблюдений, при проявлении клинических симптомов вероятность смерти в течение 5–10 лет среди пациентов с СД возрастает на 25–50%, поэтому очень важно своевременно диагностировать КАН на более ранней доклинической стадии для проведения лечения и предотвращения прогрессирования заболевания [11].

Тахикардия покоя – наиболее ранний симптом у пациентов с КАН. Развитие ее связывают с повреждением парасимпатических волокон на фоне еще сохранных симпатических волокон. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие «денервированного» сердца, когда физические нагрузки, стресс, отдых, сон почти не влияют на частоту сердечного ритма [3]. В исследовании ADVANCE с участием 11 140 пациентов с СД 2-го типа тахикардия покоя была связана с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболе-

ваний [12]. Оценка частоты сердечных сокращений в покое является простым и доступным методом клинического исследования.

Непереносимость физических нагрузок. В связи с дисбалансом в иннервации симпатической и парасимпатической нервной системы снижается толерантность к физической нагрузке, так как отсутствует компенсаторное повышение артериального давления и сердечного выброса в ответ на физическую активность [13].

Ортостатическая гипотензия – снижение САД > 20 мм рт. ст. или ДАД > 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после изменения положения тела из горизонтального в вертикальное или снижение САД > 30 мм рт. ст. или ДАД > 15 мм, если исходное АД > 150/90 мм рт. ст. [7]. Данное состояние является признаком тяжелой КАН. Пациенты при принятии вертикального положения предъявляют жалобы на головокружение, потемнение в глазах, нечеткость зрения, общую слабость вплоть до развития обмороков. Менее специфическим симптомом является одышка в положении стоя, возникающая из-за ухудшения вентиляции верхушек легких. Развитие ортостатической гипотензии у пациентов с СД связано с отсутствием активации опосредованного барорецепторами симпатического рефлекса, в результате кровь депонируется в емкостных сосудах нижних конечностей, снижается объем циркулирующей крови, наступает гипоперфузия тканей головного мозга. При выявлении ортостатической гипотензии у пациента с СД следует исключить другие причины снижения АД, например надпочечниковую недостаточность, различные сердечно-сосудистые, нейродегенеративные заболевания, прием лекарственных средств, прямо или косвенно влияющих на сосудистый тонус (диуретики, трициклические антидепрессанты, симпатолитики, вазодилататоры) [14].

У некоторых пациентов со значительным преобладанием симпатической нервной системы наблюдается гипертензия в положении лежа, а также повышение артериального давления в ночное время по сравнению с дневным. Такие пациенты с КАН чаще имеют гипертрофию левого желудочка и сердечно-сосудистые осложнения [15].

Безболевая ишемия миокарда. Исследования по изучению распространенности бессимптомной ишемии миокарда у пациентов с СД и без него с использованием нагрузочных тестов продемонстрировали значимое увеличение частоты «немой» ишемии у пациентов с КАН [10]. Особенно опасно в связи с высоким риском внезапной сердечной смерти развитие острого инфаркта миокарда, который у пациентов с КАН может проявляться отсутствием классического болевого синдрома (вследствие денервации сердечной мышцы), тошнотой, рвотой, одышкой.

Кардиореспираторная остановка представляет собой кратковременные эпизоды прекращения дыхания и сердечной деятельности. Точный механизм ее развития неизвестен. Снижение чувствительности к гипоксии, вероятно, является следствием нарушения проведения нервных импульсов от каротидного тела и

хеморецепторов дуги аорты в результате поражения ветвей блуждающего и языкоглоточного нервов. Помимо того, при ДАН наблюдается усиление гипоксии вследствие снижения тонуса гладких мышц бронхов, получающих иннервацию от холинергических центров [3]. Особое внимание следует уделять предоперационной подготовке пациентов, так как анестетики дополнительно способны подавлять активность дыхательного центра, поэтому перед оперативным вмешательством пациентам с СД необходимо проведение кардиоваскулярных тестов с целью оценки степени риска хирургического вмешательства [16].

ДИАГНОСТИКА КАН

Обследование на наличие КАН рекомендуется проводить всем пациентам с вновь выявленным СД 2-го типа и через 5 лет после постановки диагноза пациентам с СД 1-го типа, особенно больным, имеющим факторы риска [17]. Ewing предложил пять простых, чувствительных, специфических тестов для выявления автономной невропатии. Они основаны на анализе частоты сердечных сокращений, артериального давления в ответ на нагрузку. Так, измерение сердечного ритма во время глубокого дыхания, проба Вальсальвы отражают функцию парасимпатической нервной системы, тогда как тест Шелонга и проба с изометрической нагрузкой оценивают функцию симпатической нервной системы.

Перед исследованием пациенту снимается ЭКГ в 12 отведениях после пяти минут пребывания в положении лежа. Затем последовательно проводятся следующие тесты (табл.).

Кардиоинтервалография. Самым простым и доступным методом изучения ритма сердца является запись электрокардиограммы. С этой целью в любом отведении, где наиболее выражены зубцы Р и R, как правило, это отведение II, непрерывно записывается серия кардиоциклов; обычно ограничиваются записью ста циклов. Затем измеряют интервалы R-R и осуществляют анализ посредством специальных устройств или информационных программ, встроенных в систему холтеровского мониторирования. Полученные данные дают представление о работе вегетативной нервной системы, адекватности реакций организма на изменяющиеся условия внешней среды [18].

Высокая летальность у лиц с нарушенной иннервацией сердечно-сосудистой системы явилась поводом для усовершенствования ранней диагностики дисфункции автономной нервной системы. В 2009–2010 гг. учеными Дании в диабетическом центре Стено был проведен скрининг с использованием ручного прототипа VagusTM, имеющего два ручных электрода для записи ЭКГ. Вариабельность сердечного ритма автоматически фиксировалась устройством [19]. Наиболее простым, не требующим специального оборудования и применимым на амбулаторном приеме способом диагностики КАН является проба с глубоким дыханием с использованием пульсоксиметра. Вариабельность сер-

● **Таблица.** Кардиоваскулярные тесты

● **Table.** Cardiovascular tests

Проводимый тест	Техника проведения	Результаты и их значение
Тест с глубоким дыханием	Лежа на спине, пациент дышит с частотой 6 вдохов в минуту, во время глубокого вдоха и выдоха происходит запись ЭКГ	Разница в 15 и более ударов в минуту считается нормой. Нижняя граница нормы для коэффициента выдоха-вдоха интервала R-R составляет 1,17
Тест 30:15	Пациент встает из положения лежа, интервал R-R оценивают через 15 и 30 ударов	Обычно тахикардия сменяется рефлекторной брадикардией. Соотношение 30:15 должно быть больше 1,03
Проба Вальсальвы	Пациент осуществляет форсированный выдох в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая давление 40 мм рт. ст. в течение 15 с	В норме развивается тахикардия и периферическая вазоконстрикция на протяжении выдоха с последующим развитием брадикардии в период отдыха. Соотношение самого длинного интервала R-R к самому короткому в норме больше 1,2
Ортопроба (тест Шелонга)	Сначала измеряют артериальное давление в положении лежа, затем пациент встает, и через две минуты производят повторное измерение АД	Нормальным считается разница менее 10 мм рт. ст., пограничные значения 10–29 мм рт. ст., проба положительна при разнице более 30 мм рт. ст.
Проба с изометрической нагрузкой	Пациент максимально сжимает динамометр, параллельно измеряют АД. После чего испытуемый в положении сидя в течение 3 мин удерживает 30% максимального значения динамометра. АД измеряется на 3-й минуте теста	В норме диастолическое давление в противоположной руке возрастает на 16 мм рт. ст. и более

дечного ритма, т.е. разница между максимальной и минимальной ЧСС, оценивается в процессе медленного дыхания пациента с частотой шесть раз в минуту (пять секунд вдох и пять секунд выдох). В норме наблюдается учащение ЧСС на вдохе и урежение ЧСС на выдохе. При недостаточности парасимпатической иннервации сердца разница между минимальной и максимальной ЧСС уменьшается. Разница ЧСС в десять ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца [20].

Американскими исследователями также разработан аппарат количественного сенсорного и вегетативного тестирования (CASE IV). Оценка состояния автономных нервных волокон основана на изменении ЧСС в пробе с глубоким дыханием.

Исходя из полученных результатов тестов, КАН классифицируется следующим образом:

- *ранняя КАН:* при изменении хотя бы одного теста;
- *достоверная КАН:* при изменении двух и более тестов;
- *тяжелая КАН:* наличие ортостатической гипотензии.

Другими методами, используемыми в настоящее время для обнаружения КАН, являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография с симпатическими аналогами нейротрансмиттеров, такими как 123I-метаиодобензилгуанидин (123I-MIBG), 11C-метагидроксиэфедрин (11C-NED) и 11C-адреналин. Отсутствие стандартизации, высокая стоимость, потребность в специальном оборудовании и квалифицированном персонале ограничивают роль данных методик в повседневной клинической практике.

Представляем собственный клинический случай пациентки с СД 2-го типа, осложненным развитием КАН.

Пациентка Г., 81 год, обратилась в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на головокружение несистемного характера, потемнение в глазах, возникающее при пере-

мене положения тела, длительном стоянии, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, особенно с закрытыми глазами, «жжение» в дистальных отделах ног, усиливающееся в ночные часы, тошноту, тяжесть после приема пищи, периодические приступы жара, сопровождающиеся чрезмерной потливостью верхней половины тела, нарушение мочеиспускания с периодами учащения и императивного неудержания мочи, никтuriю, нарушение стула (учащение дефекаций в ночное время – до 5 раз), снижение памяти на текущие события, сухость кожи стоп, голеней.

Из анамнеза известно, что около 4 лет назад по результатам анализов выявлен сахарный диабет 2-го типа. Регулярно пациентка сахароснижающие препараты не принимала. Вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку на протяжении последних двух лет. При осмотре: гиперкератоз, сухость кожных покровов нижних конечностей, ониходистрофия. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумов нет. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 75 в мин. *Неврологический статус:* в сознании, ориентирована в месте, во времени и собственной личности. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мока-тест): 24 балла, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. Черепно-мозговые нервы: ослаблены прямая и содружественная реакция зрачков на свет. Рефлексы орального автоматизма. Сила в мышцах рук и ног достаточная, 5 баллов. Рефлексы с рук живые, коленные симметрично снижены, ахилловы рефлексы отсутствуют. Снижение температурной, тактильной чувствительности в кистях и на ногах с уровня середины голени. Дистальная гипералгезия с аллодинией в стопах. Вибрационная чувствительность у основания большого пальца кисти 7 баллов, у основания большого пальца стопы – 3 балла. Снижение суставно-мышечного чувства в ногах. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Положительная проба Ромберга с закрытыми глазами. Нарушение функций тазовых органов.

Невропатический болевой синдром. По результатам опросника невропатических симптомов NTSS-6 (Neuro-pathy Total Symptom Score): 6 баллов.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований. Общий анализ крови: без патологических изменений. Биохимия крови: гликемический профиль – 8,4 ммоль/л, 6,4 ммоль/л, 8,6 ммоль/л, 5,8 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 6,7 моль/л. Остальные показатели в пределах нормы.

Ортостатическая проба. В положении лежа на спине пациентке было измерено АД – 150/80 мм рт. ст. Затем пациентка приняла вертикальное положение, через две минуты показатели АД и ЧСС были 120/80 мм рт. ст. Таким образом, ортостатическая проба расценена как положительна (разница АД более 20 мм рт. ст.).

С целью дифференциальной диагностики природы головокружения, наблюдаемого у пациентки, проведено нейровестибулярное тестирование. Нистагм в положении сидя с открытыми глазами не регистрируется, без фиксации взора не регистрируется. Проба Хальмаги отрицательна. Проба Уитерберга отрицательна. Проба Дикса – Холлпайка, МакКлюра – Паганини отрицательна. Проба «head-shaking» отрицательна. Заключение: патологии периферического отдела вестибулярного анализатора не выявлено.

Проба с глубоким дыханием с использованием пульсоксиметра: разница ЧСС на вдохе (максимальная ЧСС 76 уд./мин) и на выдохе (минимальная ЧСС 70 уд./мин) составила менее 10%, что свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца.

Количественное вегетативное тестирование (аппарат CASE IV, США): 3 перцентили (норма 5-95), что соответствует достоверному поражению парасимпатических нервных волокон.

Электронейромиография (ЭНМГ) нервов рук и ног:

1. N.peroneussin. (m.extensordigitorumbr.): амплитуда М-ответа 1,5 мВ – ниже нормы ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени 37,1 м/с – ниже нормы ($N > 50$ м/с). Резидуальная латентность 3,1 мс – выше нормы ($N < 3,0$ мВ).
2. N.peroneusdext. (m.extensordigitorumbr.): амплитуда М-ответа 1,8 мВ – ниже нормы ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени 36,5 м/с – ниже нормы ($N > 50$ м/с). Резидуальная латентность 3,5 мс – выше нормы ($N < 3,0$ мВ).
3. N.tibialisdext. (m.tibialisant.): амплитуда М-ответа 1,5 мВ – ниже нормы ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени 38,4 м/с – норма ($N > 50$ м/с). Резидуальная латентность 3,8 мс – выше нормы ($N < 3,0$ мВ).
4. N.suralisdext. амплитуда S-ответа 4,4 мВ – ниже нормы ($N > 6,0$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени 38,9 м/с – ниже нормы ($N > 46$ м/с). Заключение: выявлен преимущественно аксональный характер поражения нервов на ногах, а также признаки миелопатии в виде незначительного снижения СРВ и увеличения резидуальной латентности.

Таким образом, учитывая жалобы, данные объективного осмотра, неврологический статус, проведенные лабораторные и инструментальные исследования, нали-

чие СД без должного контроля гликемии и лечения, синдрома синкопальных состояний, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и прямой кишки, нарушений памяти пациентке можно поставить следующий клинический диагноз. Хроническая дистальная болевая диабетическая сенсорно-моторная полиневропатия. Диабетическая кардиальная автономная невропатия. Дисциркуляторная энцефалопатия, II стадия смешанного генеза (на фоне артериальной гипертензии 2 ст и сахарного диабета 2-го типа). Синдром умеренных когнитивных нарушений.

В отделении проведено лечение: метформин (850 мг по 2 р/д, Берлитион (600 мг) в/в капельно, 10 дней, затем Берлитион (300 мг) по 2 т 1 раз в день за 30 мин до еды, «Мильгамма композитум» по 1 др. 3 раза в день, Церепр» (400 мг) 2 т утром, 1 т днем, ТромбоАСС (100 мг) 1 т 1 раз в день. Помимо этого, пациентке были даны рекомендации по контролю уровня глюкозы в крови, регулярный прием сахароснижающих препаратов, ношение эластических чулок, прием пищи малыми порциями, увеличение потребления жидкости до 2 л в день, умеренное увеличение потребления соли. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения несистемного головокружения. Существенно уменьшилась выраженность субъективной симптоматики, связанной с диабетической невропатией, а именно менее интенсивным стало чувство жжения, стреляющей, пронзающей боли в ногах. Меньше стали беспокоить ночные пробуждения, связанные с нарушением мочеиспускания и дефекации.

Невропатическая боль, наблюдаемая у пациентки и характеризующаяся жгучими болями, а также гипералгезией с аллодинией в стопах свидетельствует о поражении тонких немиелинизированных нервных волокон, которые обеспечивают проведение болевой и температурной чувствительности. Болевая диабетическая невропатия у пациентов с СД ассоциирована с большей автономной дисфункцией, чем безболевая форма. Как болевые импульсы, так и вегетативная регуляция обеспечиваются тонкими волокнами, что объясняет их большую уязвимость к патологическим процессам, происходящим при диабетической невропатии. Кроме того, существуют доказательства того, что местная вегетативная дисфункция приводит к изменениям в эпинеуральном кровотоке и может играть важную роль в формировании боли [21].

СД является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) [22]. В рассмотренном клиническом случае пациентка имела сразу несколько факторов риска, такие как артериальная гипертензия и СД 2-го типа. При диабетической энцефалопатии отмечается снижение концентрации внимания, способности к целенаправленной деятельности, ухудшение памяти, замедленность мышления, снижение скорости моторных и других психических функций, что может привести к снижению трудоспособности и бытовой адаптации больных. Пациенты с СД 2-го типа также имеют высокий риск развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [23].

ЛЕЧЕНИЕ КАН

Лечение КАН направлено на нормализацию уровня глюкозы в крови, воздействие на патофизиологические механизмы развития болезни, коррекцию факторов риска и симптоматическую терапию. Современные подходы включают комбинацию фармакологических и нефармакологических методов лечения, изменение образа жизни, поддержание оптимального уровня глюкозы и контроль таких факторов риска, как гиперлипидемия и гипертония, что позволяет снизить риск развития КАН у пациентов с СД 2-го типа на 60% [24].

Интенсивный гликемический контроль. В исследовании DCCT/EDIC, подтверждено, что активная инсулинотерапия и строгий контроль уровня глюкозы привели к снижению заболеваемости КАН более чем на 50% у пациентов с СД 1-го типа [17]. Но результаты исследования ACCORD свидетельствуют о том, что при интенсивном контроле уровня глюкозы у пациентов с СД 2-го типа подобного успеха в предотвращении прогрессирования диабетической полиневропатии обнаружено не было [25].

Модификация образа жизни включает рациональное питание, оптимальный уровень физической активности и коррекцию веса. Активный образ жизни снижает риск смерти пациентов с СД в три раза [26]. Однако в связи со снижением толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с КАН необходима консультация кардиолога для подбора оптимального уровня физической активности.

Патогенетическая терапия КАН. Вследствие гипергликемии происходит выработка чрезмерного количества активных форм кислорода с последующим развитием эндотелиальной дисфункции и повреждением нервных волокон. Альфа-липоевая кислота (АЛК) является естественным липофильным антиоксидантом и кофактором ключевых ферментов цикла Кребса и приводит к улучшению метаболизма нервной ткани, увеличению выработки АТФ и активации митохондриальных окислительных процессов. Эффективность внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 15 дней была доказана в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEYI, NATHAN 2) и одним метаанализе [27–30]. В исследованиях оценивалась эффективность АЛК в отношении позитивных неврологических симптомов по шкале TSS (покалывание, жжение, онемение, ноющая боль) при болевой ДПН, а также динамика двигательных и чувствительных нарушений по шкале NIS-LL. На основании полученных результатов было сделано заключение, что внутривенное введение АЛК в течение трех недель (15 внутривенных инфузий) достоверно приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и уменьшению неврологических симптомов. Частота побочных эффектов в основной группе была сопоставима с группой плацебо, т.е. препарат является безопасным. Таким образом, внутривенное введение АЛК как препарата с дока-

занной клинической эффективностью в лечении болевой ДПН представляет собой стартовую терапию этого заболевания.

АЛК оказалась эффективным средством и в лечении КАН. Так, в рандомизированном клиническом исследовании DEKAN с участием больных с СД 2-го типа и нарушением вариабельности сердечного ритма основная группа принимала АЛК в таблетках по 200 мг четыре раза в день (800 мг/сут) в течение четырех месяцев. По результатам исследования было выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [31].

Долговременный прием АЛК является безопасным для пациентов, что было показано в исследованиях ALADIN II и NATHAN I, в которых пациенты принимали препарат без перерыва 2 и 4 года. Результаты исследования NATHAN I продемонстрировали также, что применение АЛК приводит к снижению маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α) и повышению активности таких восстановительных ферментов, как каталаза, глутатионредуктаза [32]. Результаты, полученные в исследовании NATHAN-1, позволяют обсуждать не только симптом-модифицирующий эффект АЛК, но болезнь-модифицирующий эффект, т.е. не только уменьшение симптомов заболевания, но и замедление его прогрессирования [33].

Берлитион (Берлин-Хеми/А.Менарини), препарат АЛК, широко используется в лечении ДПН и зарекомендовал себя как препарат с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Результаты проведенных зарубежных, а также российских клинических исследований позволили разработать следующую оптимальную схему назначения Берлитиона при ДПН. Начальная терапия: Берлитион в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение 15 дней. После внутривенного введения препарата назначается поддерживающая терапия Берлитиона в дозе 600 мг (2 таблетки по 300 мг) 1 раз в день, в течение 2–6 месяцев. Таблетированную форму препарата рекомендуют принимать за 30 мин до еды. Берлитион является препаратом выбора в лечении ДПН, особенно на ранней стадии заболевания, когда симптомы обратимы, а также при наличии у пациентов КАН. У пациентов с гастроинтестинальной формой невропатии с поражением ЖКТ предпочтительным является внутривенное введение препарата в связи с возможным нарушением всасывания.

У нашей пациентки на фоне приема Берлитиона также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома в ногах и проявлений КАН. Факторами, способствующими замедлению прогрессирования КАН, уменьшению выраженности симптомов и повышению качества жизни пациентов, являются: возраст (чем моложе пациент, тем больше вероятность нормализации деятельности автономной нервной системы), продолжительность СД, отсутствие альбуминурии, снижение массы тела и уровня HbA1c [34].

Симптоматическая терапия КАН включает в себя медикаментозные и немедикаментозные методы лече-

ния. При ортостатической гипотензии к немедикаментозным методам относятся: обильное питье, увеличение потребления соли, умеренная физическая нагрузка, контрастный душ, сон на кровати с приподнятым головным концом, коррекция сопутствующей терапии и исключение препаратов, усугубляющих ортостатическую гипотензию [14]. При тахикардии покоя назначают селективные β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) [35]. При недостаточном эффекте немедикаментозной терапии следует назначить мидодрин, минералокортикоиды (флудрокортизона ацетат в дозе 0,1–0,2 мг в сутки). К препаратам второго ряда относятся пиридостигмин и синтетические аналоги вазопрессина: Эритропозитин, кофеин и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен) не используются в монотерапии и могут быть рекомендованы только в качестве дополнительных препаратов. В лечении тяжелых форм гипертонии в положении лежа рекомендуется использовать

антигипертензивные препараты короткого действия перед сном, такие как каптоприл, лозартан и низкодозированный пластырь нитроглицерина [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КАН является нередким и тяжелым осложнением СД, сопряженным с высоким кардиоваскулярным риском и повышенной смертностью. Врачам любых специальностей следует быть настороженными в отношении возможной КАН у всех пациентов с СД, регулярно проводить кардиоваскулярные тесты и при выявлении первых симптомов начинать патогенетическую терапию. Берлитион является препаратом с доказанной клинической эффективностью в лечении диабетической полиневропатии и рекомендуется в качестве стартовой терапии у пациентов с различными формами этого заболевания.



Поступила / Received 30.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2019

Принята в печать / Accepted 02.12.2019

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 9-й выпуск. Москва; 2019;22(S1). Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Azmi Sh., Petropoulos I.N., Ferdousi M., Ponirakis G., Alam U., Malik R.A. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):186. doi: 10.12688/f1000research.17118.1.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «МИА»; 2011.301 с.
- Vučković-Rebrina S., Barada A., Smirčić-Duvnjak L. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(3):73–79. Available at: <http://www.idb.hr/diabetologia/13no3-2.pdf>.
- Haq T., Ahmed T., Latif Z.A., Sayeed M.A., Ashrafuzzaman S.M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus having peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1523–1528. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.015.
- Dewanjee S., Das S., Das A.K., Bhattacharjee N., Dihingia A., Dua T.K., et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:472–523. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034.
- Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):3–30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
- Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
- Bonete G., Dias B.A.L., Leandro D.A.M., Fernande A.N., Pereira C.H., Ribeiro C.T., et al. Impaired Heart Rate Variability, Valsalva and 30:15 Ratio Indexes Are Associated With Reduced Submaximal Exercise Capacity in Subjects With Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107813. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107813.
- Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1–24. doi: 10.4239/wjdv9.i1.1.
- Fisher V.L., Tahrani A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017;10:419–434. doi: 10.2147/DMSO.S129797.
- Hillis Gr.S., Hata J., Woodward M., Perkovic V., Arima H., Chow C.K., et al. Resting Heart Rate and the Risk of Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e002832. doi: 10.1161/AHA.112.002832.
- Vinik A., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.
- Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., Frazier-Mills C., Freeman R., Isaacson S., et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–1582. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x.
- Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176. doi: 10.1155/2017/5374176.
- Janovsky C.C., Rolim L.C., de Sa J.R., Poyares D., Tufik S., Silva A.B., Dib S.A. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:119. doi: 10.3389/fendo.2014.00119.
- Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018;14(4):251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
- Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2009;4(4):56–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13333729>.
- Gulichsen E.L., Fleischer J., Ejskjaer N., Eldrup Eb., Tarnow L. Screening for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy Using a New Handheld Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):965–972. doi: 10.1177/193229681200600430.
- Баринков А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2017;2(40):40–52. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vegetativnaya_nevropatiya_pri_sakharanom_diabete_i_metabolicheskom_sindrome_klinicheskie_proyavleniya.html?sphrase_id=40778.
- Gandhi R.A., Marques J.L.B., Selvarajah D., Emery C.J., Tesfaye S. Painful Diabetic Neuropathy Is Associated With Greater Autonomic Dysfunction Than Painless Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1585–1590. doi: 10.2337/dc09-2314.
- Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):90–95. Режим доступа: https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/704?locale=ru_RU.
- Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(4):494–511. doi: 10.1210/er.2007-0034.
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Ziegler D., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.

25. Pop-Busui R, Evans G.W., Gerstein H.C., Fonseca V, Fleg J.L., Hoogwerf B.J., et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578–1584. doi: 10.2337/dc10-0125.
26. Esposito K., Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(S1):34–40. doi: 10.1002/dmrr.2516.
27. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologica*. 1995;38:1425–1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786016>.
28. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21:114–121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984445>.
29. Аметов А.С. Рекомендации по лечению диабетической невропатии в России. *PMX*. 2010;14:869–878. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Rekomendacii_po_lecheniyu_diabeticheskoy_nevropatii_v_Rossii/
30. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
31. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care*. 1997;20(3):369–373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051389>.
32. Akbari M., Ostadmohammadi V., Tabrizi R., Mobini M., Lankarani K.B., Moosazadeh M., et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab*. 2018;15:39. doi: 10.1186/s12986-018-0274-y.
33. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Баринов А.Н. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(4):32–40. Режим доступа: http://umedp.ru/upload/iblock/022/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_pskhiatriya_1_2019_VAK.pdf.
34. Jun J.E., Lee S.E., Choi M.S., Park S.W., Hwang Y.C., Kim J.H. Clinical factors associated with the recovery of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:29. doi: 10.1186/s12933-019-0830-4.
35. Spallone V., Bellavere F., Scionti L., Maule S., Quadri R., Bax G., et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):69–78. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.005.
1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. (ed.). *Standarts of specialized diabet care*. 2019;22(S1). (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
2. Azmi Sh., Petropoulos I.N., Ferdousi M., Ponirakis G., Alam U., Malik R.A. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):186. doi: 10.12688/f1000research.17118.1.
3. Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabeticheskaya neyropatiya = Diabetic neuropathy*. 2-ed. Moscow; 2011.301. (In Russ.)
4. Vučković-Rebrina S., Barada A., Smirčić-Duvnjak L. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(3):73–79. Available at: <http://www.idb.hr/diabetologia/13no3-2.pdf>.
5. Haq T., Ahmed T., Latif Z.A., Sayeed M.A., Ashrafuzzaman S.M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus having peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1523–1528. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.015.
6. Dewanjee S., Das S., Das A.K., Bhattacharjee N., Dihingia A., Dua T.K., et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:472–523. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034.
7. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):3–30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
8. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev. Med Chem*. 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
9. Bonete G., Dias B.A.L., Leandro D.A.M., Fernandes A.N., Pereira C.H., Ribeiro C.T., et al. Impaired Heart Rate Variability, Valsalva and 30:15 Ratio Indexes Are Associated With Reduced Submaximal Exercise Capacity in Subjects With Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107813. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107813.
10. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1–24. doi: 10.4239/wjcd.v9.i1.1.
11. Fisher V.L., Tahrani A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017;10:419–434. doi: 10.2147/DMSO.S129797.
12. Hillis Gr.S., Hata J., Woodward M., Perkovic V., Arima H., Chow C.K., et al. Resting Heart Rate and the Risk of Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e002832. doi: 10.1161/JAHA.112.002832.
13. Vinik A., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Invest*. 2013;4(1):4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.
14. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., Frazier-Mills C., Freeman R., Isaacson S., et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–1582. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x.
15. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176. doi: 10.1155/2017/5374176.
16. Janovsky C.C., Rolim L.C., de Sa J.R., Poyares D., Tufik S., Silva A.B., Dib S.A. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:119. doi: 10.3389/fendo.2014.00119.
17. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
18. Valeeva F.V., Shaidullina M.R. Diagnosis of diabetic autonomous cardioneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2009;(4):56–60. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13333729>.
19. Gulichsen E.L., Fleischer J., Ejksjaer N., Eldrup Eb., Tarnow L. Screening for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy Using a New Handheld Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):965–972. doi: 10.1177/193229681200600430.
20. Barinov A.N. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(2):40–52. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vegetativnaya_nevropatiya_pri_sakharnom_diabete_i_metabolicheskom_sindrome_klinicheskie_proyavleniya.html?sphrase_id=40778.
21. Gandhi R. A., Marques J.L.B., Selvarajah D., Emery C.J., Tesfaye S. Painful Diabetic Neuropathy Is Associated With Greater Autonomic Dysfunction Than Painless Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1585–1590. doi: 10.2337/dc09-2314.
22. Sosina V.B., Zakharov V.V., Strokov I.A., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):90–95. (In Russ.) Available at: https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/704?locale=ru_RU.
23. Kodl C.T., Sequist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(4):494–511. doi: 10.1210/er.2007-0034.
24. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Ziegler D., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
25. Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C., Fonseca V, Fleg J.L., Hoogwerf B.J., et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578–1584. doi: 10.2337/dc10-0125.

26. Esposito K., Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes, *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(S1):34–40. doi: 10.1002/dmrr.2516.
27. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologica.* 1995;38:1425–1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786016>.
28. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21:114–121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984445>.
29. Ametov A.S. Recommendations for the treatment of diabetic neuropathy in Russia. *RMZH = RMJ.* 2010;14:869–878. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Rekomendacii_po_lecheniyu_diabeticheskoy_nevropatii_v_Rossii/
30. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
31. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20(3):369–373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051389>.
32. Akbari M., Ostadmohammadi V., Tabrizi R., Mobini M., Lankarani K.B., Moosazadeh M., et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab.* 2018;15:39. doi: 10.1186/s12986-018-0274-y.
33. Strokov I.A., Akhmedzhanova L.T., Fokina A.S., Barinov A.N. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy with alpha lipoic acid from the point of view of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2019;4(3):32–40. Available at: http://umedp.ru/upload/iblock/022/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psikhiatriya_1_2019_VAK.pdf.
34. Jun J.E., Lee S.E., Choi M.S., Park S.W., Hwang Y.C., Kim J.H. Clinical factors associated with the recovery of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:29. doi: 10.1186/s12933-019-0830-4.
35. Spallone V., Bellavere F., Scionti L., Maule S., Quadri R., Bax G., et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):69–78. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.005.

Информация об авторах:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, институт клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: luiziana78@mail.ru

Белякова Татьяна Александровна, студентка 6-го курса института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: perfect44@mail.ru

Подковко Юлия Андреевна, студентка 6-го курса института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: pdkvk-julia@mail.ru

Шор Юлия Марковна, врач-невролог, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: julenoksh76@mail.ru

Information about the authors:

Luiza T. Akhmedzhanova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: luiziana78@mail.ru

Tat'yana A. Belyakova, 6th year student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: perfect44@mail.ru

Yuliya A. Podkovko, Neurologist, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: julenoksh76@mail.ru

Yuliya M. Shor, 6th year student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: pdkvk-julia@mail.ru

Влияние сертралина на когнитивные, психомоторные и личностно-поведенческие показатели при терапии депрессии (клинический случай)

Т.И. Вазагаева, ORCID: 0000-0002-6018-402X, e-mail: vazagaeva@mail.ru
Р.В. Ахапкин, ORCID: 0000-0002-7045-0547, e-mail: 4ahapkin@gmail.com
А.О. Корендюхина, ORCID: 0000-0003-2676-2014, e-mail: annikore@yandex.ru
А.З. Файзуллоев, ORCID: 0000-0003-3001-6524, e-mail: a.fajzuloev@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

Резюме

В статье рассмотрен клинический случай применения антидепрессанта сертралина в дозе 100 мг у пациентки с первично возникшим депрессивным эпизодом умеренной степени тяжести. К моменту обращения состояние длилось 16 месяцев, наблюдалась симптоматика тревожно-апатической депрессии эндореактивного типа. В процессе терапии отмечалась позитивная терапевтическая динамика с достижением клинической ремиссии к концу 6-й недели лечения. Редукция тревожно-депрессивной симптоматики сопровождалась положительной динамикой психомоторных показателей с нормализацией баланса процессов возбуждения и торможения, когнитивных показателей с улучшением исполнительных функций в виде повышения полинезависимости, функциональной подвижности нервных процессов и стрессоустойчивости, повышением продуктивности и устойчивости внимания, оперативной памяти. Существенные позитивные изменения наблюдались при анализе формально-динамических личностных характеристик: снизился уровень психомоторной и интеллектуальной эмоциональности, что отражает уменьшение интенсивности эмоционального переживания по поводу расхождения между ожидаемым и реальным результатом деятельности, повысились уровни интеллектуальной пластичности, отражающей гибкость мышления, интеллектуальной и коммуникативной скорости, т.е. скорости умственных процессов, речевой активности и вербализации. В личностно-эмоциональной сфере отмечалось повышение фрустрационной толерантности, сбалансированности экстрапунитивной, интрапунитивной и импунитивной направленностей реакций, увеличение частоты типа реакции «с фиксацией на препятствии» и уменьшение частоты типа реакций «с фиксацией на самозащите», снижение индекса агрессивности. Вместе с тем не наблюдалось изменений в методике «типы поведенческой активности»: сохранялся выраженный поведенческий паттерн типа «А» так называемого «стресс-коронарного» поведения. Выявленные изменения указывают на повышение адаптивных возможностей личности на фоне купирующей антидепрессивной фармакотерапии сертралином.

Ключевые слова: сертралин, антидепрессанты, депрессивные расстройства, когнитивные функции, психомоторные функции, личностные особенности

Для цитирования: Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Корендюхина А.О., Файзуллоев А.З. Влияние сертралина на когнитивные, психомоторные и личностно-поведенческие показатели при терапии депрессии (клинический случай). *Медицинский совет*. 2019;(21):103-109. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-103-109.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of sertraline on cognitive, psychomotor and personality-behavioural parameters in therapy of depression (clinical case)

Tamara I. Vazagayeva, ORCID: 0000-0002-6018-402X, e-mail: vazagaeva@mail.ru
Roman V. Akhapkin, ORCID: 0000-0002-7045-0547, e-mail: 4ahapkin@gmail.com
Anna O. Korendyukhina, ORCID: 0000-0003-2676-2014, e-mail: annikore@yandex.ru
Asiriddin Z. Fayzulloyev, ORCID: 0000-0003-3001-6524, e-mail: a.fajzuloev@yandex.ru

V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology; 23, Kropotkinsky lane, Moscow, 119034, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of the use of the antidepressant sertraline at a dose of 100 mg in a patient with a primary moderate depressive episode. At the time of treatment, the condition lasted 16 months, and symptomatology of anxious-apathic depression of endoreactive type was observed. Positive therapeutic dynamics were observed in the course of therapy with achieving clinical remission by the end of the 6th week of treatment. The reduction of anxiodepressive symptomatology was accompanied by positive dynamics of psychomotor indices with normalization of balance of excitation and inhibition processes, cognitive indices with improvement of executive functions in the form of increase of polyindependence, functional

mobility of nervous processes and stress resistance, increase of productivity and stability of attention, operative memory. Significant positive changes were observed in the analysis of formal-dynamic personal characteristics: the level of psychomotor and intellectual emotionality decreased, which reflects a decrease in the intensity of emotional experience of the divergence between the expected and real results of activity, the levels of intellectual plasticity reflecting the flexibility of thinking, intellectual and communicative speed, i.e. the speed of mental processes, speech activity and verbalization increased. In the personal-emotional sphere there was an increase in frustration tolerance, balance of extrapunitive, intrapunitive and impulsive directions of reactions, increase in frequency of «obstacle-fixed» type of reaction and decrease in frequency of «self-protection» type of reaction, decrease in aggressiveness index. At the same time there were no changes in «behavioural activity types» technique: the expressed behavioural pattern of «A» type of so-called «stress-coronary» behaviour was preserved. The revealed changes indicate an increase in the adaptive capacity of the individual against the background of remittive antidepressive pharmacotherapy with sertraline.

Keywords: sertraline, antidepressants, depressive disorders, cognitive functions, psychomotor functions, personality traits

For citation: Vazagayeva T.I., Akhapkin R.V., Korendyukhina A.O., Fayzulloyev A.Z. Influence of sertraline on cognitive, psychomotor and personality-behavioural parameters in therapy of depression (clinical case). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):103-109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-103-109.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в большинстве руководств и клинических рекомендаций рассматриваются в качестве препаратов первой линии терапии депрессивных и тревожных расстройств. Сертралин, являющийся одним из представителей данной группы, обладает достаточно широким спектром терапевтических возможностей, изученных в большом числе контролируемых клинических исследований и метаанализов [1, 2]. Высокая эффективность и безопасность сертралина были продемонстрированы при лечении больных с депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией (как на этапе купирующей, так и противорецидивной терапии), дистимией, социальными фобиями, паническим, обсессивно-компульсивным и посттравматическим стрессовым расстройствами. В отдельных исследованиях также были показаны положительные результаты применения сертралина при генерализованном тревожном расстройстве, предменструальном дисфорическом расстройстве, синдромах зависимости, расстройствах пищевого поведения, органической депрессии, хронической боли, преждевременной эякуляции и некоторых других состояниях [1, 2].

Антидепрессивный, анксиолитический и антиобсессивный эффекты сертралина обусловлены, главным образом, его влиянием на серотонинергическую нейротрансмиссию в мозге. Препарат является одним из наиболее мощных ингибиторов обратного захвата серотонина среди всех антидепрессантов за счет высокого сродства к транспортеру серотонина, уступая в этом отношении только пароксетину [3]. В отличие от других антидепрессантов группы СИОЗС, сертралин обладает относительно высоким сродством к транспортеру дофамина *in vitro*, которое вместе с тем примерно в 86 раз ниже, чем его сродство к транспортеру серотонина [3]. В связи с этим предполагается, что сертралин ингибирует обратный захват дофамина, хотя и значительно слабее, чем серотонина. В экспериментах *in vivo* было подтверждено, что введение сертралина вызывает увеличение внеклеточных концентраций дофамина в прилежащем ядре и стриатуме у крыс, чего не наблюдалось при использовании флувоксамина и пароксетина [4].

По мнению некоторых авторов, наличие в механизме действия у сертралина дофаминергического компонента обуславливает его более высокую эффективность по сравнению с другими СИОЗС в отношении психомоторных и когнитивных симптомов депрессии [5, 6]. В клинических исследованиях было продемонстрировано положительное влияние сертралина на различные психомоторные показатели, такие как беглость, плавность, интонации и тембр речи [7], время сенсомоторной реакции [8], зрительно-двигательные навыки [5]. В других работах было показано, что терапия сертралином улучшает показатели внимания и исполнительных функций у больных с депрессией [9, 10], в том числе пожилого возраста [11].

В спектре клинических эффектов сертралина было также описано его благоприятное влияние на личностно-поведенческие особенности пациентов. Так, у больных с депрессией на фоне терапии данным препаратом наблюдалось значительное снижение показателей невротизма и личностной тревоги, повышались уровни экстраверсии, аффилиативности, социализации и социальной желательности [12]. Предполагается, что динамика личностных показателей на фоне антидепрессивной фармакотерапии может происходить независимо от редукции симптомов депрессии [13]. Более того, аналогичные изменения наблюдались и у здоровых добровольцев, принимавших СИОЗС [14–17].

Применение сертралина у многих больных с депрессивными расстройствами сопровождается снижением проявлений агрессии, импульсивности и враждебности. В исследовании M. Fava и J.F. Rosenbaum [18] раздражительность и приступы гнева наблюдались примерно у 30–40% пациентов с депрессией, и в процессе терапии сертралином, флуоксетином и имипрамином они исчезли у 53–71% больных. B.W. Dunlop и соавт. [19] изучали влияние терапии сертралином в дозах 50–200 мг в течение 8 недель на выраженность психопатических черт личности, оцененных по шкале «Psychopathic Personality Inventory» [20], у больных с большим депрессивным расстройством. Результаты показали, что у пациентов возрас- тала выраженность черт социальной активности, межличностной и физической смелости, способствующих, с точки зрения авторов, улучшению социальной адаптации, и

уменьшались признаки эмоциональной дисрегуляции, импульсивности и экстернализации вины, относимых авторами к дезадаптивным психопатическим проявлениям. Эти изменения лишь в слабой степени коррелировали с динамикой депрессивных симптомов. Сходные данные в отношении влияния сертралина на эмоциональные и поведенческие нарушения получены и в ряде других исследований, результаты которых систематизированы Romero-Martínez Á и соавт. в недавнем обзоре [21].

Таким образом, при применении антидепрессантов, наряду с редукцией аффективных нарушений, могут возникать и другие потенциально полезные эффекты, повышающие адаптивные свойства личности и уровень социального функционирования. Представленный ниже клинический случай иллюстрирует некоторые особенности клинико-фармакологического действия сертралина при терапии больной с депрессивным расстройством.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка О. 1980 года рождения впервые обратилась за помощью к психиатру в возрасте 38 лет с жалобами на подавленное настроение, потерю интереса и удовлетворения от обычно приятной активности, значительное снижение работоспособности, тревожные опасения, нарушение сна по типу трудности засыпания и ранних пробуждений, нарушения концентрации внимания и памяти.

По данным анамнеза, наследственность психически-ми расстройствами не отягощена. Мать по характеру была веселой, общительной, деятельной, несколько беспечной; по специальности была инженером; умерла в 2009 г. в возрасте 61 года от острой сердечной недостаточности. Сведений об отце нет, он умер, когда мать пациентки находилась на 5-м месяце беременности.

Родилась в срок от третьей, нормально протекавшей беременности матери. Роды путем кесарева сечения. Раннее развитие соответствовало возрастным нормам. Детский сад посещала, трудностей в адаптации не отмечала; по характеру формировалась тихой, спокойной, немного замкнутой, общению со сверстниками предпочитала чтение книг, переживаниями ни с кем не делилась, поддерживала контакты с несколькими подругами. Воспитывалась бабушкой и дедушкой, мать проживала отдельно, старалась наладить свою личную жизнь. Росла в обстановке постоянных конфликтов между бабушкой и матерью; вспоминает, как бабушка не пускала мать в дом, если она приходила позже установленного времени. Проводила вместе с матерью выходные, воспринимала ее «как старшую сестру», при этом близких и доверительных отношений с ней не было. Бабушку побаивалась, так как она была раздражительной, вспыльчивой, властной. Эмоционально была привязана к дедушке, который был более мягким и спокойным. В школу пошла с 7 лет, учеба давалась легко, одинаково справлялась как с точными, так и с гуманитарными науками. В 10 лет мать заболела гепатитом А, проходила лечение в инфекционной больнице, о чем стало известно в школе; считала, что информацию распространили родители других детей, вследствие чего

одноклассницы перестали с ней общаться, намеренно игнорировали, называли «заразной». Переживала из-за сложившейся ситуации, не предпринимала попыток возобновить общение с одноклассниками, впоследствии стала дружить с мальчиками, так как с ними было легче найти общий язык. После данной ситуации стала более недоверчивой, категоричной в суждениях, конфликтовала с учителями, спорила, считала себя «борцом с системой», считала неправильной систему обучения. К старшим классам, несмотря на отличную успеваемость, испортила отношения со всеми преподавателями, по совету директора была переведена в другую школу. В новом коллективе адаптировалась легко, в конфликты больше не вступала. Когда пациентке было 14 лет, умер дедушка. Утрату восприняла достаточно спокойно, однако спустя несколько месяцев стала испытывать грусть, задумывалась о смысле жизни, своем предназначении, впервые появились страх смерти, приступы панических атак, сопровождающиеся гипервентиляцией, ощущением нехватки воздуха, потливостью и тремором верхних конечностей, длящиеся не более нескольких минут, возникающие в местах скопления людей, избегала общественного транспорта. Обращалась за помощью к психологу, на фоне психотерапии панические атаки редуцировались. После окончания школы поступила в вуз на факультет рекламы и связей с общественностью. С учебой справлялась, активно участвовала в общественной жизни, в свободное время подрабатывала переводами, стажировалась в различных журналах. После окончания вуза устроилась работать по специальности, быстро продвигалась по карьерной лестнице, к настоящему моменту занимает позицию топ-менеджера.

Менструации с 13 лет, цикл установился сразу. В период учебы в вузе познакомилась через интернет с будущим мужем. В первый брак вступила в возрасте 23 лет, отношения складывались ровно, в семье занимала лидирующую позицию, полностью финансово обеспечивала семью. Муж занимался творчеством, практически все время проводил дома, рисовал картины. В 32 года впервые забеременела, беременность протекала нормально, роды в срок, естественным путем. В декретный отпуск не уходила, быстро вернулась к работе, за ребенком ухаживали няни, супруг. В 37 лет на фоне финансовой несостоятельности мужа, участвовавших на этой почве конфликтов приняла решение развестись. После развода вступила в сексуальную связь с коллегой по работе, серьезных отношений не планировала. Через некоторое время узнала о наступлении второй беременности, планировала сделать аборт, но молодой человек настоял на сохранении ребенка, вступлении в брак. Находясь на 5-м месяце беременности, стала жить вместе с дочерью со вторым мужем. Вскоре разочаровалась в своем решении, поняла, что он безответственен, не готов к созданию семьи, груб по отношению к ее дочери. Переломным называет момент, когда второй супруг поссорился с дочерью, оттолкнул ее, после чего пациентка отказывалась разговаривать с мужем и обсуждать сложившуюся ситуацию. Стала испытывать постоянное чувство вины перед ребенком за развод с первым мужем, появилась подавленность, слезливость. Возникали тревожные мысли

о будущем, постепенно нарастали апатия, подавленность, неспособность испытывать радость от привычных вещей, снижение концентрации внимания, памяти. Вторая беременность протекала нормально, роды без осложнений. После родов эмоциональное состояние оставалось подавленным, апатичным. Кормила ребенка грудью, в остальном уходом за детьми занимались няни. Не смогла вернуться к работе в офисе, как изначально планировала, по разрешению работодателя начала работать удаленно, однако с трудом справлялась с обязанностями, испытывала рассеянность, чувство усталости. Обращалась к гомеопату, на протяжении нескольких месяцев принимала назначенные средства без эффекта. Обратилась за амбулаторной помощью к психиатру, как только прекратила грудное вскармливание, в марте 2019 г. Длительность состояния к моменту обращения – 16 месяцев.

Психическое состояние на момент обращения: выглядит соответственно возрасту. Нормального телосложения и питания. Опрятна, ухожена, косметика на лице отсутствует, волосы уложены в аккуратную прическу. Выражение лица беспокойное, на глазах слезы. Мимические реакции живые, адекватные темам беседы. Поза напряженная, движения суетливые. Голос тихий, интонационно модулированный, речь неравномерна по темпу. На вопросы отвечает в плане заданного, подробно описывает свое состояние, фиксируется на теме взаимоотношений с бывшим мужем, в беседе неоднократно возвращается к этой теме, винит себя в том, что не смогла сохранить первый брак, оказалась «несостоятельной», «бесполезной». Испытывает постоянное внутреннее напряжение, тревогу за свое состояние, за будущее, сожаления о прошлых ошибках. Фон настроения снижен, отмечает улучшение настроения и повышение активности в вечерние часы. Сон нарушен по типу трудностей при засыпании, ранних пробуждений. Ложится спать не раньше полуночи, долго не может уснуть, «прокручивает» в мыслях предстоящие дела. Пробуждается около 5–6 утра с тягостным чувством на душе, в дальнейшем заснуть не удастся. Отмечает, что стала безразличной к еде, прием пищи не приносит удовольствия. В течение нескольких месяцев похудела примерно на 5 кг. Суицидальные мысли отрицает.

При соматоневрологическом обследовании больной патологических отклонений не было выявлено.

Квалификация психического статуса: состояние определяется симптоматикой тревожно-апатической депрессии, в структуре которой на первый план выступают утрата интереса к деятельности, снижение мотивации, проявления ангедонии и анергии, моторные и поведенческие проявления тревоги, тревожные опасения, депрессивные руминации с идеями малоценности, снижение концентрации внимания, соматический симптомокомплекс. Данная симптоматика возникла под воздействием триггерных факторов (внутрисемейные конфликты, незапланированная беременность), инициировавших состояние субъективного дистресса у личности с акцентуированными чертами (ригидность установок, эгоцентризм, экстернализация негативных эмоций, стремление к доминированию, тенденция к формированию диссоциативных

реакций и сверхценных идей). Вместе с тем в динамике состояние быстро приобрело черты эндореактивной депрессии, в структуре которой психогенные компоненты сочетались с типичным депрессивным симптомокомплексом с признаками витализации аффекта. В соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 был установлен диагноз: депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами (F32.11).

Пациентке было назначено лечение: сертралин в дозе 50 мг в сутки с увеличением до 100 мг в сутки. Этап купирующей терапии продолжался в течение 42 дней. Положительные изменения в состоянии больная отметила спустя 2 недели с момента начала терапии: повысилась активность в течение дня, уменьшилась слезливость, тревожность. При осмотре наблюдались более спокойное поведение, рациональность суждений. На 21-й день терапии больная сообщила об улучшении качества и продолжительности сна, нормализации аппетита, вновь стала испытывать удовольствие от привычных вещей. Повысились фон настроения и работоспособность. К 42-му дню тревожно-депрессивная симптоматика редуцировалась, восстановились когнитивные функции, профессиональная продуктивность, социальная активность. Сохранялась остаточная симптоматика в виде чувства внутреннего напряжения, периодически возникающих негативных мыслей, нестабильности мотивации. Тем не менее свое состояние пациентка определяла как «доболезненное».

Для оценки терапевтической динамики, наряду с клинико-психопатологическим обследованием, применялись шкала депрессии Монтомгери – Асберг (MADRS), шкала тревоги Спилбергера – Ханина, а также комплексная психодиагностика с исследованием психомоторных и когнитивных функций, поведенческих паттернов. Психодиагностика проводилась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультипсихометр-05» со стандартизацией по 10-балльной шкале абсолютных величин тестовых показателей.

При фоновом обследовании суммарное значение по шкале MADRS составляло 28 баллов; к 21-му дню оно снизилось до 20 баллов, а к 42-му дню – до 6 баллов, что соответствовало состоянию клинической ремиссии. Интересно, что остаточная симптоматика регистрировалась по пунктам высказываемой печали, внутреннего напряжения и апатии (по 2 балла), – симптомам, преобладавшим в структуре депрессивного синдрома до начала терапии.

Оценка уровня тревоги по шкале Спилбергера – Ханина выявила высокие показатели как по субшкале реактивной тревожности (65 баллов), так и личностной (57 баллов). На 21-й день лечения выраженность реактивной тревожности снизилась (58 баллов), а личностной – несколько повысилась (62 балла). К 42-му дню оба показателя снизились до 49 и 46 баллов соответственно.

Исследование по методике «Тип поведенческой активности» Л.И. Вассермана и Н.В. Гуменюка показало наличие у больной выраженного поведенческого паттерна типа «А» так называемого «стресс-коронарного» поведения, характеризующегося стремлением к достижению успеха и состоятельности, напористостью, агрессивностью, посто-

янным ощущением нехватки времени, стремлением доминировать в коллективе, деятельностью «на износ», желанием добиться успеха во многих сферах деятельности одновременно, стремлением контролировать поступки других людей, неумением отдыхать, быстрой и громкой речью, порывистыми движениями, повышенной возбудимостью и т. п. Суммарный балл всех субшкал составил 149 баллов. Повторное выполнение данной методики на 21-й и 42-й дни терапии не выявило существенных изменений ни по одному из пунктов, суммарный балл несколько снизился до 142 и 141 балла соответственно.

При выполнении фрустрационного теста Розенцвейга у больной было выявлено преобладание экстрапунитивной и импунитивной направленности реакций, сочетавшихся с типами реакций «с фиксацией на самозащите» и «с фиксацией на удовлетворении потребности». Определялись ассимилятивный стиль конфликтного поведения, отрицание или подавление конфликта, наличие комплекса доминирования – подчинения и, следовательно, таких защит, как замещение, проекция, самоограничение, а также выраженное зависимое поведение (зависимость от субъекта). Результаты повторных тестирований на 21-й и 42-й дни терапии показали возрастание интрапунитивной направленности реакций и снижение импунитивной в сочетании с увеличением частоты типа реакции «с фиксацией на препятствии». В целом в конце терапии более равномерно применялись различные направленности и типы реакций, отмечались снижение агрессивных реакций, тенденция к учащению реакций, свидетельствующих о склонности к обращению к другим лицам или управлению ими с целью выхода из проблемной ситуации, о стремлении найти в неблагоприятной ситуации положительную сторону или обучающий момент, то есть использование таких защит, как рационализация, интеллектуализация, аннулирование, сублимация.

Фоновое исследование структуры темперамента при помощи опросника формально-динамических свойств индивидуальности, разработанного В.М. Русаловым, выявило низкие показатели по параметрам психомоторной и коммуникативной эргичности (выносливости), психомоторной пластичности и психомоторной скорости; средние – по параметрам интеллектуальной и коммуникативной пластичности, интеллектуальной и коммуникативной скорости; высокие – по параметрам интеллектуальной эргичности, психомоторной, интеллектуальной и коммуникативной эмоциональности (чувствительности). К концу курса лечения отмечались изменения по ряду показателей: снизился уровень психомоторной и интеллектуальной эмоциональности, что отражает снижение чувствительности – интенсивности эмоционального переживания по поводу расхождения между ожидаемым и реальным результатом ручного и умственного труда, ощущения беспокойства в связи с этим. Повысились показатели интеллектуальной пластичности (отражающей гибкость мышления), интеллектуальной и коммуникативной скорости (повышение скорости умственных процессов, речевой активности и вербализации).

При фоновом исследовании когнитивных функций (табл.) были выявлены сниженный уровень способности

к выделению полезной информации из интерферирующего перцептивного фона и сниженная помехоустойчивость (в тесте Струпа), средние показатели функциональной подвижности нервных процессов, выраженное преобладание возбуждательных (активационных) процессов в сочетании со средней точностью и стабильностью исполнительских действий (в тесте реакции на движущийся объект), средняя устойчивость к действию аверсивных стимулов (в стресс-тесте), средние показатели внимания (в тестах колец Ландольта и отыскания чисел), средняя оперативная память на время и выраженное преобладание возбуждательных (активационных) процессов (тест памяти на время). Изучение показателей психомоторных функций выявило средний уровень активированности нервной системы (в теппинг-тесте), низкую частоту статического и динамического тремора (позитивные признаки) с длительностью касаний, значительно превышающих среднестатистические значения (негативные признаки).

Положительные изменения по ряду когнитивных и психомоторных показателей отмечались уже к 21-му дню терапии и, как правило, к концу курса наблюдения оставались стабильными (табл.). Наиболее выраженное улучшение регистрировалось в показателях исполнительных функций: повысились полнезависимость, помехоустойчивость, функциональная подвижность нервных процессов и стрессоустойчивость. Улучшились показатели внимания и памяти, отмечалась сбалансированность возбуждательных и тормозных процессов. Среди параметров психомоторных функций улучшения наблюдались в теппинг-тесте: уменьшилось время касаний, отражающее увеличение скорости изменения знака возбуждения в двигательных центрах; при оценке статистического тремора уменьшилась длительность касаний (позитивный признак).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рассмотренном клиническом случае больной с умеренным депрессивным эпизодом на фоне проведения фармакотерапии сертралином в дозе 100 мг наблюдалась позитивная терапевтическая динамика с достижением клинической ремиссии к концу 6-й недели лечения. Редукция тревожно-депрессивной симптоматики сопровождалась положительной динамикой психомоторных и когнитивных показателей, в первую очередь – исполнительных функций. Существенные позитивные изменения наблюдались и по формально-динамическим личностным характеристикам: снизился уровень психомоторной и интеллектуальной эмоциональности, повысился уровень интеллектуальной пластичности, интеллектуальной и коммуникативной скорости. В личностно-эмоциональной сфере отмечалось повышение фрустрационной толерантности, сбалансированности различных направленностей и типов реакций, снижение индекса агрессивности. Выявленные изменения указывают на повышение адаптивных возможностей личности на фоне антидепрессивной фармакотерапии.



Поступила / Received 28.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2019
Принята в печать / Accepted 22.12.2019

● **Таблица.** Когнитивные и психомоторные показатели (стандартизованы)

● **Table.** Cognitive and psychomotor indicators (standardized)

		Фон	21-й день	42-й день
Исполнительные функции				
Тест Струпа	Полезависимость	2 – высокая полезависимость	10 – высокая полезависимость	10 – высокая полезависимость
	Эффективность	7 – выше среднего	9 – высокая	9 – высокая
Функциональная подвижность нервных процессов	Динамичность	6 – средняя	7 – выше средней	7 – выше средней
	Пропускная способность	6 – средняя	5 – выше средней	7 – выше средней
	Предельная скорость переработки информации	8 – высокая	9 – высокая	9 – высокая
	Импульсивность	7 – выше средней	8 – высокая	9 – высокая
Стресс-тест	Стрессоустойчивость	5 – средняя	7 – выше среднего	7 – выше среднего
	Пропускная способность	5 – средняя	6 – средняя	6 – средняя
	Импульсивность	5 – средняя	5 – средняя	5 – средняя
Внимание				
Избирательность – «Кольца Ландольта»	Эффективность	6 – средняя	6 – средняя	7 – выше среднего
	Латентное время	5 – среднее	5 – среднее	5 – среднее
	Стабильность	6 – средняя	6 – средняя	6 – средняя
Отыскивание чисел	Продуктивность	5 – средняя	9 – высокая	9 – высокая
	Скорость	4 – средняя	7 – выше средней	7 – выше средней
Память				
Память на время	Точность	6 – средняя	8 – высокая	8 – высокая
	Стабильность	8 – высокая	8 – высокая	8 – высокая
	Возбудимость	8 – выраженное преобладание возбудительных процессов	7 – умеренное преобладание возбудительных процессов	5 – сбалансированность возбудительных и тормозных процессов
Психомоторные функции				
Теплинг-тест	Частота	5	6	6
		средний уровень активированности нервной системы		
	Лабильность	5 – средняя	6 – средняя	10 – высокая
	Скважность	6 – средняя	6 – средняя	8 – высокая
	Стабильность	10 – высокая	10 – высокая	10 – высокая
Тремор статический	Частота касаний	1 – низкая	1 – низкая	1 – низкая
	Длительность касаний	9 – высокая	2 – ниже среднего уровня	5 – средняя
	Скважность	10 – высокая	10 – высокая	10 – высокая
Тремор динамический	Частота касаний	3 – низкая	4 – низкая	4 – низкая
	Длительность касаний	9 – выше среднего уровня	10 – выше среднего уровня	9 – выше среднего уровня
	Скважность	5 – средняя	5 – средняя	5 – средняя

Список литературы / References

- McRae A.L., Brady K.T. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(5):883-892. doi: 10.1517/14656566.2.5.883.
- Sheehan D.V., Kamijima K. An evidence-based review of the clinical use of sertraline in mood and anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):43-60. doi: 10.1097/YIC.0b013e3282f4b616.
- Tatsumi M., Groshan K., Blakely R.D., Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol*. 1997;340(2-3):249-58. doi: 10.1016/S0014-2999(97)01393-9.
- Kitaichi Y., Inoue T., Nakagawa S., Boku S., Kakuta A., Izumi T., Koyama T. Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats. *Eur J Pharmacol*. 2010;647(1-3):90-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.08.026.
- Schrijvers D., Maas Y.J., Pier M.P., Madani Y., Hulstijn W., Sabbe B.G. Psychomotor changes in major depressive disorder during sertraline treatment. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):34-42. doi: 10.1159/000205516.
- Taler M., Miron O., Gil-Ad I., Weizman A. Neuroprotective and procognitive effects of sertraline: in vitro and in vivo studies. *Neurosci Lett*. 2013;550:93-7. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.033.
- Alpert M., Pouget E.R., Silva R.R. Reflections of depression in acoustic measures of the patient's speech. *J Affect Disord*. 2001;66(1):59-69. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00335-9.
- Ravindran A.V., Teehan M.D., Bakish D., Yatham L., Oreilly R., Fernando M.L., Manchanda R., Charbonneau Y., Butters J. The impact of sertraline, desipramine, and placebo on psychomotor functioning in depression. *Hum. Psychopharmacol*. 1995;10:273-281. doi: 10.1002/hup.470100404.
- Constant E.L., Adam S., Gillain B., Seron X., Bruyer R., Seghers A. Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depress Anxiety*. 2005;21(2):78-89. doi: 10.1002/da.20060.
- Ахапкин Р.В., Федорова А.И., Файзуллоев А.З., Емелин К.Э. Влияние сертралина на когнитивные функции у пациентов с униполярными депрессивными расстройствами. *Медицинский Совет*. 2018;(18):24-29. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-24-29.
- Akhapkin R.V., Fedorova A.I., Faizullov A.Z., Emelin K.E. Effects of sertraline on cognitive function in patients with unipolar depressive disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(18):24-29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-24-29.
- Culang-Reinlieb M.E., Sneed J.R., Keilp J.G., Roose S.P. Change in cognitive functioning in depressed older adults following treatment with sertraline or nortriptyline. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(8):777-784. doi: 10.1002/gps.2783.
- Ekselius L., Von Knorring L. Changes in personality traits during treatment with sertraline or citalopram. *Br J Psychiatry*. 1999;174:444-448. doi: 10.1192/bjp.174.5.444.
- Tang T.Z., DeRubeis R.J., Hollon S.D., Amsterdam J., Shelton R., Schalet B. Personality change during depression treatment: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(12):1322-1330. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.166.
- Harmer C.J., Bhagwagar Z., Perrett D.I., Völlm B.A., Cowen P.J., Goodwin G.M. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:148-52. doi: 10.1038/sj.npp.1300004.
- Knutson B., Wolkowitz O.M., Cole S.W., Chan T., Moore E.A., Johnson R.C., et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry*. 1998;155:373-379. doi: 10.1176/ajp.155.3.373.
- Simmons A.N., Arce E., Lovero K.L., Stein M.B., Paulus M.P. Subchronic SSRI administration reduces insula response during affective anticipation in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(8):1009-1020. doi: 10.1017/S1461145709990149.
- Tse W.S., Bond A.J. Serotonergic involvement in the psychosocial dimension of personality. *J Psychopharmacol*. 2001;15:195-198. doi: 10.1177/026988110101500313.
- Fava M., Rosenbaum J.F. Anger attacks in patients with depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(15):21-4. doi: 10.1002/(sici)1520-6394(1998)8:1+<9:aid-da9>3.3.co;2-p.
- Dunlop B.W., DeFife J.A., Marx L., Garlow S.J., Nemeroff C.B., Lilienfeld S.O. The effects of sertraline on psychopathic traits. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(6):329-337. doi: 10.1097/YIC.0b013e32834b80df.
- Benning S.D. *Psychopathic Personality Inventory (PPI)*. Encyclopedia of Personality and Individual Differences, Springer International Publishing; 2016. pp. 1-4. doi: 10.1007/978-3-319-28099-8_1098-1.
- Romero-Martínez Á., Murciano-Martí S., Moya-Albiol L. Is Sertraline a Good Pharmacological Strategy to Control Anger? Results of a Systematic Review. *Behav Sci (Basel)*. 2019;9(5):57. doi: 10.3390/bs9050057.

Информация об авторах:

Вазагаева Тамара Иродионовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: vazagaeva@mail.ru

Ахапкин Роман Витальевич, к.м.н., руководитель отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: 4ahapkin@gmail.com

Корендюхина Анна Олеговна, аспирант отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: annikore@yandex.ru

Файзуллоев Асириддин Зубайдуллоевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: a.fajzuloev@yandex.ru

Information about the authors:

Tamara I. Vazagayeva, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of New Means and Methods of Therapy of the Department of Boundary Psychiatry, Federal State Budgetary Institution «V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinsky lane, Moscow, 119034, Russia; e-mail: vazagaeva@mail.ru

Roman V. Akhapkin, Cand. of Sci. (Med), Head of the Department of New Means and Methods of Therapy at the Department of Boundary Psychiatry, Federal State Budgetary Institution «V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinsky lane, Moscow, 119034, Russia; e-mail: 4ahapkin@gmail.com

Anna O. Korendyukhina, Postgraduate Student of the Department of New Means and Methods of Therapy of the Department of Boundary Psychiatry, Federal State Budgetary Institution «V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinsky lane, Moscow, 119034, Russia; e-mail: annikore@yandex.ru

Asiriddin Z. Fayzulloyev, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of New Means and Methods of Therapy of the Department of Boundary Psychiatry, Federal State Budgetary Institution «V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinsky lane, Moscow, 119034, Russia; e-mail: a.fajzuloev@yandex.ru

Новые возможности терапии пациентов с эозинофильным типом тяжелой бронхиальной астмы

Г.Л. Игнатова¹, ORCID: 0000-0002-0877-6554В.Н. Антонов¹, ORCID: 0000-0002-3531-3491, e-mail: ant-vn@yandex.ruЕ.В. Блинова¹, ORCID: 0000-0003-2507-5941И.В. Гребнева¹, ORCID: 0000-0001-9728-5759Е.В. Шекланова²¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64² Челябинская областная клиническая больница №3; 454021, Челябинск, проспект Победы, д. 287

Резюме

В статье приводятся данные об эпидемиологии тяжелой астмы. Дано определение фенотипа и эндотипа бронхиальной астмы, классификация БА в зависимости от фенотипа/эндотипа. Рассмотрены особенности эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы. Представлены клинические характеристики пациента, соответствующие назначению бенрализумаба. Приведен алгоритм принятия решения врачом-терапевтом о направлении пациентов к пульмонологу для рассмотрения вопроса биологической терапии. Описаны результаты основных клинических исследований оценки эффективности и безопасности бенрализумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA. Также обобщен опыт использования различных биологических препаратов для лечения тяжелой астмы в г. Челябинске и Челябинской области.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная астма, таргетная терапия, бенрализумаб, биомаркеры воспаления

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Гребнева И.В., Шекланова Е.В. Новые возможности терапии пациентов с эозинофильным типом тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2019;(21):111-116. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-111-116.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New therapy options for patients with eosinophilic type of severe bronchial asthma

Galina L. Ignatova¹, ORCID: 0000-0002-0877-6554Vladimir N. Antonov¹, ORCID: 0000-0002-3531-3491, e-mail: ant-vn@yandex.ruElena V. Blinova¹, ORCID: 0000-0003-2507-5941Irina V. Grebneva¹, ORCID: 0000-0001-9728-5759Elena V. Shekhanova²¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3; 287, avenue Pobeda, Chelyabinsk, 454021

Abstract

The article provides data on the epidemiology of severe asthma. It defines the phenotype and endotype of bronchial asthma and classifies BA according to phenotype/endotype. The features of the eosinophilic phenotype of severe bronchial asthma are considered. Clinical characteristics of the patient corresponding to the prescription of benralizumab are presented. The algorithm of decision making by a doctor-therapist about patients' referral to a pulmonologist for consideration of the biological therapy issue is given. The results of the main clinical studies to assess the efficacy and safety of benralizumab in patients with severe eosinophilic bronchial asthma: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA are described. The experience of using various biological preparations for the treatment of severe asthma in Chelyabinsk and the Chelyabinsk Region has also been summarized.

Keywords: severe eosinophilic asthma, targeted therapy, benralizumab, inflammatory biomarkers.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V., Grebneva I.V., Shekhanova E.V. New possibilities of therapy of patients with eosinophilic type of severe bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):111-116. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-111-116.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма, несмотря на последние достижения в диагностике и лечении, остается одним из распространенных заболеваний в популяции^{1,2}. Все-

мирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает, что астма является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения. По оценкам ВОЗ, в настоящее время от астмы страдает 235 млн человек, в 2015 г. произошло 383 000 случаев смерти, вызванных астмой³.

¹ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

² Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

³ Хронические респираторные заболевания. Бронхиальная астма. <https://www.who.int/respiratory/asthma/ru/> (дата обращения 30.09.2019).

Основной вклад в смертность вносит тяжелая бронхиальная астма. Согласно определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме (The Global Initiative for Asthma, GINA), «тяжелая БА – это астма, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии (высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами/теофиллином), в предыдущий год или применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) $\geq 50\%$ предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию»⁴ [1].

Долгосрочными целями лечения бронхиальной астмы по рекомендациям (GINA) является снижение риска обострений бронхиальной астмы и достижение контроля над симптомами. Основные же цели – это уменьшение бремени бронхиальной астмы для пациента: снижение риска смерти, связанной с бронхиальной астмой, и тяжелых обострений, повреждения дыхательных путей и развития побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов.

Для достижения оптимального контроля астмы необходимо добиться наивысшего комплаенса с пациентом, особенно в сфере использования средств доставки лекарственного препарата. Также нельзя недооценивать роль коморбидной патологии, влияющей на проявления клинической симптоматики. Прежде всего, это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, и в частности к хронической сердечной недостаточности^{5,6} [1, 2]. Достижение оптимального контроля невозможно без учета факта курения, т. к. некоторые пациенты даже с крайне тяжелыми проявлениями респираторной патологии не отказываются от сигареты. Табачный дым считается одним из важных этиологических факторов, способным выступать триггером БА и в дальнейшем являться компонентом, поддерживающим местное и системное воспаление кардиореспираторной системы. Таким образом, отказ от курения является принципиальным при ведении пациентов с любым пульмонологическим заболеванием, и прежде всего больных с БА.

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию ИГКС в виде монопрепаратов или в комбинации с ДДБА и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛП). Но несмотря на революционные изменения, достигнутые в терапии заболевания за последние годы, бронхиальная астма по-прежнему остается причиной инвалидизации пациентов и смертельных исходов.

Наиболее часто контроль над заболеванием не достигается именно среди пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). На сегодняшний день существует недостаточное количество данных о распространенности тяжелой эозинофильной астмы в мире. Они составляют менее 10% пациентов с астмой и, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, а также госпитализаций.

Именно тяжелая БА вносит основной вклад в смертность от этого заболевания. Согласно современным представлениям и международным рекомендациям, «тяжелая БА – это БА, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии по GINA (высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или АЛП/теофиллином), в предыдущий год или применения системных ГКС $\geq 50\%$ предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию»⁷ [1].

Около 5 лет назад экспертами были обозначены фенотипы бронхиальной астмы. *Фенотип* – определенные видимые характеристики индивидуума, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды^{8,9} [1]. Помимо определения фенотипа заболевания, принято выделять *эндотип* – подтип заболевания, который определяется отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом (например, эозинофильная с преобладанием Т2-воспаления или неТ2-обусловленная)^{10,11} [1]. Таким образом, можно представить классификацию тяжелой БА по типу фенотипа/эндотипа (табл. 1).

● **Таблица 1.** Классификация БА по фенотипам и эндотипам (адаптировано Wenzel S.E., 2012 г.)

● **Table 1.** Classification of BA by phenotypes and endotypes (adapted from Wenzel S.E., 2012)

Фенотип / эндотип астмы		Биомаркеры	Одобренная терапия
Т2	Опосредованная IgE, аллергическая	IgE в крови	Терапия, направленная против IgE
	Эозинофильная (ИЛ-5)	ЭОЗ в крови или мокроте ИЛ-5 в крови FeNO Периостин	Терапия, направленная против ИЛ-5
	ИЛ-13/ИЛ-4	ИЛ-4 и ИЛ-13 в крови Периостин (?)	Терапия, направленная против рецептора ИЛ-4/ИЛ-13
Не-Т2	Нейтрофильная	НЕЙ в крови или мокроте Т _H 17 ИЛ-8	-
	Связанная с ожирением	Отсутствие биомаркеров Адипокины (?)	-

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ДЛЯ ОСНОВНЫХ ФЕНОТИПОВ БА

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с БА, большая часть больных тяжелой БА относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и

⁴ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

⁵ Там же.

⁶ Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

⁷ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

⁸ Там же.

⁹ Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

¹⁰ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

¹¹ Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), вырабатывающие цитокины Т2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13¹².

РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В настоящее время частота эозинофильного фенотипа в структуре неконтролируемой БА достаточно высока. Примерно у 50% с тяжелой БА отмечается повышенный уровень эозинофилов [2]. Эозинофилы являются преобладающими клетками воспалительного ответа в легких. Пациенты с эозинофильным воспалением дыхательных путей склонны к тяжелой, плохо контролируемой БА.

На основании анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных пациенту с эозинофильным фенотипом БА присущи следующие характеристики:

1. Прежде всего, это наличие тяжелых обострений в анамнезе и в настоящий момент времени.
2. Повышенное количество эозинофилов в периферической крови (≥ 300 клеток/мкл).
3. Низкое значение ОФВ₁, зачастую с устойчивым ограничением проходимости дыхательных путей.
4. Хронический риносинусит с полипами носовой полости.
5. Начало заболевания, как правило, во взрослом возрасте.
6. Недостаточный ответ на терапию ингаляционными или системными глюкокортикостероидами.

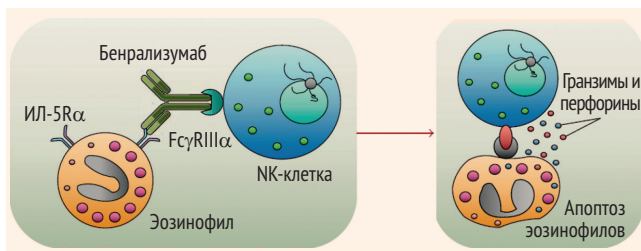
Задача врача-терапевта состоит в своевременном подозрении о возможной тяжелой бронхиальной астме и дальнейшем направлении пациента к пульмонологу. Таким образом, упрощенный алгоритм принятия решения при первичном обращении больного с критериями тяжелой астмы (терапия высокими дозами ИГКС/ДДБА, две и более госпитализации в год, назначение системных ГКС) к врачам первичного звена (терапевты, врачи общей практики) может быть представлен следующим образом (рис. 1).

АНТИИЛ-5-ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АСТМЕ

В последние годы появилось несколько препаратов для биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы. Одним из недавно зарегистрированных в России является бенрализумаб, который представляет собой гуманизи-

рованное, моноклональное антитело, связывающееся с рецептором ИЛ-5 (рис. 2). В сравнении с другими препаратами антиИЛ-5 бенрализумаб индуцирует прямую и почти полную деплецию (истощение) эозинофилов до нормального уровня в периферической крови посредством привлечения клеток естественных киллеров и активации анти-телозависимой клеточной цитотоксичности [3].

- **Рисунок 2.** Механизм действия бенрализумаба
- **Figure 2.** The mechanism of action of benralizumab



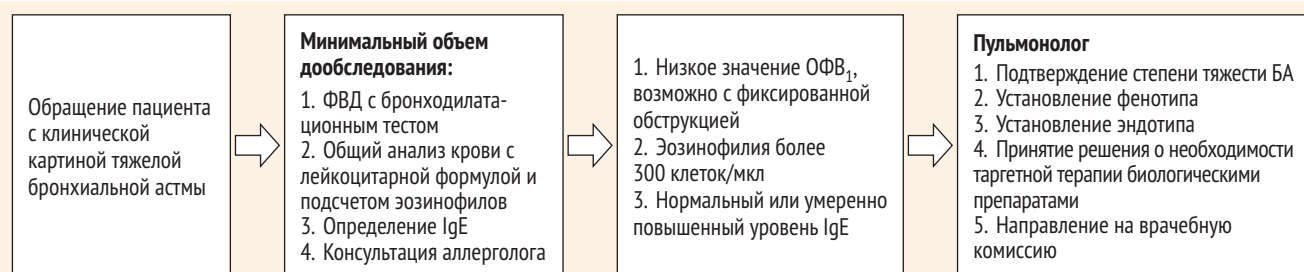
Бенрализумаб в отличие от других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) обладает отличным режимом дозирования: вводится в дозе 30 мг подкожно, первые 3 инъекции 1 раз в 4 недели, а далее – 1 раз в 8 недель¹³ [4].

Доказательства эффективности и безопасности применения бенрализумаба у взрослых пациентов с эозинофильным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы в качестве дополнительной поддерживающей терапии представлены в виде четырех исследований III фазы (уровень доказательности каждого исследования IIA): CALIMA, SIROCCO, ZONDA, BORA [4–9].

CALIMA: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы с формированием параллельных групп, продолжительностью 56 недель. В исследование были включены 2 505 пациентов, из них 1 306 были рандомизированы: 425 составили группу терапии бенрализумабом 30 мг Q4W (1 раз в 4 недели), 441 – группу терапии бенрализумабом 30 мг Q8W (1 раз в 8 недель (первые 3 дозы по схеме Q4W)) и 440 – группу плацебо.

Анализ первичной конечной точки показал статистически достоверное снижение ежегодной частоты обострений БА через 56 недель лечения бенрализумабом по

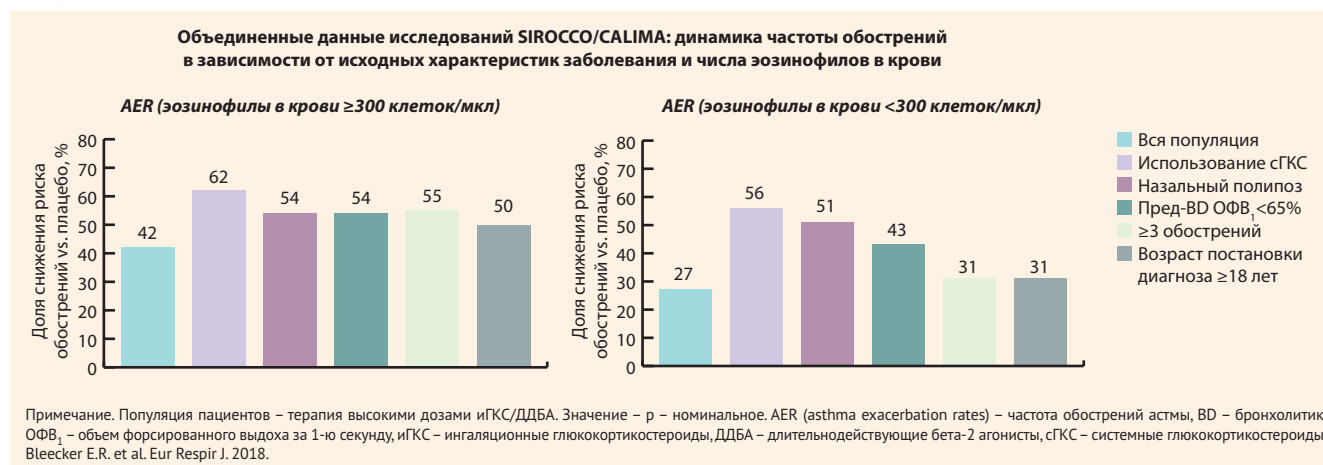
- **Рисунок 1.** Алгоритм принятия решения терапевтом/ВОП для направления пациента к пульмонологу
- **Figure 1.** Therapist/GP Decision making algorithm for the referral of the patient to a pulmonologist



¹² Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

¹³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра. https://www.astrazeneca.ru/astrazeneca_in_russia/preparations.html (дата обращения 1.12.2019).

- **Рисунок 3.** Данные исследований SIROCCO/CALIMA
 ● **Figure 3.** SIROCCO/CALIMA research data



сравнению с плацебо у пациентов, получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА, с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл. Ежегодная частота обострений в группах бенрализумаба Q4W и Q8W была ниже на 36% (ОР 0,64 [95% ДИ 0,49–0,85], $p = 0,0018$) и 28% (0,72 [0,54–0,95], $p = 0,0188$) соответственно по сравнению с группой плацебо. В рамках исследования ожидалось получение 40%-ного снижения ежегодной частоты обострений у пациентов, получавших обе схемы лечения бенрализумабом по сравнению с плацебо. Таким образом, целевой результат достигнут в группе пациентов Q4W на 90% и в группе Q8W на 70%.

Анализ ключевых вторичных конечных точек показал статистически достоверное увеличение ОФВ₁ перед ингаляцией бронходилататоров в группах бенрализумаба Q4W и Q8W по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА, с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл. Улучшение ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора отмечено в течение первых 4 недель от начала лечения и сохранялось на протяжении всего периода лечения.

Профиль безопасности был сопоставим с группой плацебо [6].

SIROCCO: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы в параллельных группах, продолжительностью 48 недель. В исследование был включен 2 681 пациент; из них 1 205 соответствовали критериям включения и были рандомизированы: 407 вошли в группу плацебо, 400 – в группу бенрализумаба 30 мг Q4W и 398 – в группу бенрализумаба 30 мг Q8W. Уровень эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл установлен у 267 пациентов в группе плацебо, 275 – в группе бенрализумаба 30 мг Q4W и 267 – в группе бенрализумаба 30 мг Q8W; эти пациенты составили популяцию оценки первичной конечной точки (рис. 3).

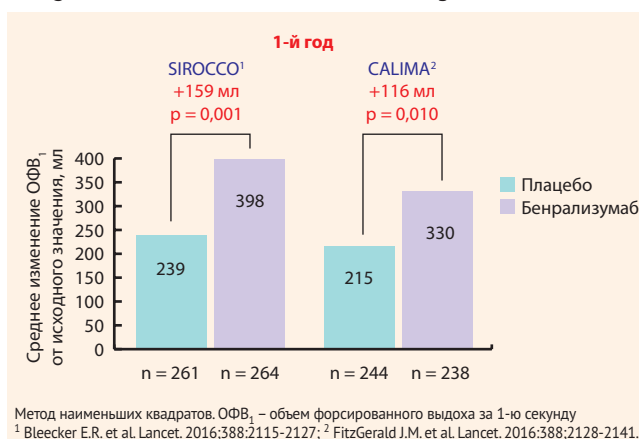
По данным анализа первичной конечной точки на 48-й неделе, применение обеих схем терапии бенрализумабом сопровождалось статистически значимым уменьшением ежегодной частоты обострений БА по сравнению с плацебо. В группе бенрализумаба Q4W отношение частоты обо-

стрений при сравнении с плацебо составило 0,55 (95% ДИ 0,42–0,71; $p < 0,0001$), в группе Q8W – 0,49 (0,37–0,64; $p < 0,0001$). В рамках исследования ожидалось получение 40%-ного снижения ежегодной частоты обострений у пациентов, получавших обе схемы лечения бенрализумабом по сравнению с плацебо. Таким образом, целевой результат достигнут на 100% в обеих группах бенрализумаба.

При анализе вторичных конечных точек обе схемы терапии бенрализумабом обусловили статистически значимое увеличение ОФВ₁ до применения бронходилататора по сравнению с плацебо на 48-й неделе (рис. 4). Различия изменения по методу наименьших квадратов (МНК) между группами бенрализумаба Q4W и плацебо составило 0,106 л (95% ДИ 0,016–0,196; $p = 0,0215$), а между группами бенрализумаба Q8W и плацебо – 0,159 л (0,068–0,249; $p = 0,0006$) [5–7].

ZONDA: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 28 недель. Из 369 пациентов БА, включенных в это исследование, 220 прошли рандомизацию и начали получать бенрализумаб или плацебо. Пациенты получали подкожные инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг каждые 4 недели

- **Рисунок 4.** Влияние бенрализумаба на функцию легких
 ● **Figure 4.** Effect of benralizumab on lung function



либо бенрализумаб в дозе 30 мг каждые 4 недели для первых трех введений, а затем каждые 8 недель. Пациенты были стратифицированы в соответствии с уровнем эозинофилов (от ≥ 150 до < 300 клеток/мм³ и ≥ 300 клеток/мм³).

По данным анализа, медиана снижения итоговой дозы ОГКС относительно исходного уровня составила 75% у пациентов, которые получали любой из режимов терапии с применением бенрализумаба, по сравнению со снижением на 25% у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

У пациентов, получавших бенрализумаб, были достигнуты все вторичные конечные точки, связанные со снижением доз ОГКС. Эти конечные точки включали снижение интенсивности применения ОГКС: у 56% пациентов, получавших бенрализумаб с частотой 1 раз в 4 недели, и у 52% пациентов, получавших бенрализумаб с частотой 1 раз в 8 недель, было снижение итоговой дозы пероральных глюкокортикостероидов на 100% от исходного по сравнению с 19% пациентов, получавших плацебо (рис. 5).

Частота обострений, требующих госпитализации или обращений в отделения экстренной терапии при применении бенрализумаба, была на 93% ниже, чем при

применении плацебо (соотношение частот 0,07, 95% ДИ от 0,01 до 0,63; $p = 0,02$).

При оценке профиля безопасности частота серьезных нежелательных явлений в группах бенрализумаба была ниже, чем в группе плацебо [8].

BORA: расширенное долгосрочное исследование оценки безопасности и эффективности бенрализумаба у пациентов, завершивших участие в предшествующих исследованиях III фазы SIROCCO и CALIMA (влияние бенрализумаба на частоту обострений астмы).

В исследовании подтверждена двухлетняя безопасность применения бенрализумаба, показано отсутствие различий в количестве нежелательных явлений в протоколах BORA, SIROCCO и CALIMA (табл. 2). Не наблюдалось повышенного риска развития инфекций в течение минимум двух лет. Кроме того, у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, которые лечились бенрализумабом в BORA, но получавших плацебо в SIROCCO и CALIMA, отмечено сопоставимое снижение частоты обострений по сравнению с теми, кто получал активный препарат с первого года наблюдения [9].

В настоящее время продолжают клинические исследования по изучению эффективности и безопасности бенрализумаба у пациентов с БА. Биологическая терапия требует строгого отбора пациентов на основании не только клинических, но и биологических маркеров, для того чтобы получить оптимальный эффект и избежать неоправданных затрат, т. к. применение биологических препаратов – дорогостоящее лечение. Первичное звено амбулаторной помощи может оказать существенную поддержку для своевременного направления пациентов с неконтролируемой астмой к специалистам для решения вопроса о назначении терапии ГИБП.

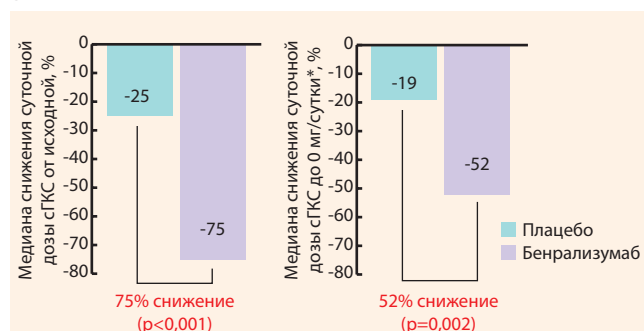
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт использования таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы в Челябинской области

В Челябинской области биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы применяется в течение нескольких лет. В настоящее время 88 пациентов получают различные препараты. Из них 62 человека использует омали-

● **Рисунок 5.** Влияние бенрализумаба на снижение приема оральных глюкокортикостероидов

● **Figure 5.** Effect of benralizumab on the decrease of oral glucocorticosteroid intake



* Только пациентам с оптимизированной исходной дозой сГКС $\leq 12,5$ удалось достичь снижения дозы ПГКС на 100% в ходе исследования. EOT (end of treatment) – завершение периода терапии; БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды
Nair et al. N Engl J Med. 2017;376:2448-2458

● **Таблица 2.** Профиль безопасности бенрализумаба

● **Table 2.** Safety profile of benralizumab

BORA, n (%)	Бенрализумаб Q4W в комбинации с иГКС-ДДБА		Бенрализумаб Q8W в комбинации с иГКС-ДДБА	
SIROCCO/CALIMA, n (%)	Бенрализумаб Q4W n = 518	Плацебо n = 265	Бенрализумаб Q8W n = 512	Плацебо n = 281
Реакция в месте инъекции	8 (2)	6 (2)	10 (2)	3 (1)
Гиперчувствительность	12 (2)	7 (3)	6 (1)	7 (2)
Связанные с терапией	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Крапивница	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Анафилактические реакции	1 (<1)а	0	0	0
Наличие АТ к препарату	39 (8)	41 (15)	57 (11)	36 (13)

зумаб, 17 пациентам был назначен меполизумаб, 7 человек получают реслизумаб, начата терапия дупилумабом у 2 больных. За время наблюдения побочных эффектов не было отмечено. Одна пациентка прекратила использование омализумаба по причине наступления беременности, хотя, по современным данным, это не является противопоказанием для прекращения терапии. Три человека отказались от применения препаратов таргетной терапии по причине либо недостаточной эффективности, либо по другим личным соображениям. В настоящее время про-

ходит набор пациентов на бенрализумаб и дупилумаб. Организация работы пульмонологической службы города и области совместно с территориальным фондом обязательного медицинского страхования позволила дать современную и своевременную помощь многим пациентам, нуждающимся в таргетной терапии тяжелой астмы. Работа в данном направлении продолжается.



Поступила / Received 15.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2019

Принята в печать / Accepted 01.12.2019

Список литературы / References

1. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014;(2):2-11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23102918>. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical pulmonology*. 2014;(2):2-11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23102918>.
2. Tan L.D., Bratt J.M., Godor D., Louie S., Kenyon N.J. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2016;(9):71-81. doi: 10.2147/JAA.S78049.
3. Kolbeck R., Kozhich A., Koike M., Peng L., Andersson C.K., Damschroder M.M., Reed J.L., Woods R., Dall'acqua W.W., Stephens G.L. et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α -pharmAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;(125):1344-1353. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.
4. Lavolette M., Gossage D.L., Gauvreau G., Leigh R., Olivenstein R., Khatib R., Busse W.W., Wenzel S., Wu Y., Datta V. et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;(132):1086-1096 e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
5. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P., Sproule S., Gilmartin G., Aurivillius M., Werkstrom V., et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;(388):2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
6. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M., Ferguson G.T., Busse W.W., Barker P., Sproule S., et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;(388):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
7. Goldman M., Hirsch I., Zangrilli J.G., Newbold P., Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: Subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;(33):1605-1613. doi: 10.1080/03007995.2017.1347091.
8. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnambal S., Goldman M., et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;(376):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
9. Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Ferguson G.T., Barker P., Sproule S., Olsson R.F., Martin U.J., Goldman M.; BORA Study Investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;(7):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Антонов Владимир Николаевич, к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Блинова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Гребнева Ирина Викторовна, к.м.н., кафедра терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Шекланова Елена Васильевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница №3»; 454021, Челябинск, проспект Победы, д. 287

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Therapy Department of the Institute for Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Vladimir N. Antonov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Elena V. Blinova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Irina V. Grebneva, Cand. of Sci. (Med), Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Elena V. Shekhanova, Cand. of Sci. (Med), Deputy Chief Physician for Treatment, State Budgetary Institution of Health Care «Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3»; 287, avenue Pobeda, Chelyabinsk, 454021

Варианты хирургического лечения рубцовых стенозов среднего (складкового) отдела гортани

И.И. Нажмудинов, ORCID: 0000-0002-4302-5203, e-mail: ibragimlor@mail.ru

В.В. Вавин✉, ORCID: 0000-0002-1743-9023, e-mail: lor42@mail.ru

Х.Ш. Давудов, ORCID: 0000-0002-2887-0652, e-mail: prof.davudov-otolar@mail.ru

Т.И. Гаращенко, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Б.Х. Давудова, ORCID: 0000-0002-0622-8749, e-mail: basharat@mail.ru

К.М. Магомедова, ORCID: 0000-0003-2381-7817, e-mail: kamila-m@mail.ru

М.Ю. Хоранова, ORCID: 0000-0002-4549-9074, e-mail: marina17.03@mail.ru

Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Резюме

Цель исследования: разработать тактику хирургического лечения рубцового поражения среднего отдела гортани в зависимости от локализации и протяженности стеноза. **Материалы и методы:** за период с 2014 по 2019 г. прооперировано 43 пациента с рубцовым стенозом складкового отдела гортани. Средний возраст пациентов составил 39 лет и варьировал от 18 до 78 лет. В зависимости от клинической ситуации больные разделены на 4 группы, в которых были применены различные способы хирургического лечения – удаление рубцов среднего отдела гортани с использованием CO₂-лазера и дополнительным применением килевидного импланта (n = 21), микролоскутов в области комиссуры (n = 10) и межчерпаловидной области (n = 4), эндопротеза, покрытого ксеноперикардом (n = 8).

Результаты: в послеоперационном периоде проводилось эндоскопическое исследование гортани в динамике в течение периода до 1 года. Пациенты осматривались ежедневно в период нахождения в стационаре, затем ежемесячно. Помимо эндоскопического обследования, проводилось исследование голосовой функции методом определения времени максимальной фонации. Проведена оценка дыхательной и голосовой реабилитации, и стойкий положительный эффект получен в 90% в первой группе, 70% – во второй, 75% – в третьей, 75% – в четвертой. Полученные данные позволяют разработать индивидуальный подход к хирургическому лечению рубцовых стенозов голосового отдела гортани в зависимости от локализации и протяженности рубцового поражения.

Обсуждение: оптимальным методом лечения рубцового поражения среднего отдела гортани является создание условий, препятствующих соприкосновению раневых поверхностей и их разобщению. Для этого были разработаны способы, индивидуально адресованные основным клиническим ситуациям при данной проблеме. Кроме того, применение CO₂-лазера при хирургическом лечении рубцового поражения среднего отдела гортани значительно расширяет оперативные возможности за счет высокой точности и низкого уровня повреждения окружающих тканей.

Выводы: при рубцовом поражении среднего отдела гортани протяженностью до 4 мм, при отсутствии трахеостомы эффективным методом восстановления дыхательной и голосовой функции гортани является использование микролоскутов, сформированных микрохирургическим путем при помощи CO₂-лазера; стенозы в области комиссуры среднего отдела гортани протяженностью более 4 мм требуют дополнительного стентирования на период эпителизации раневой поверхности и ремоделирования рубца, который составляет 3–4 недели. При наличии трахеостомы у пациентов с протяженным стенозом комиссуры среднего отдела гортани хорошо себя зарекомендовал имплант, покрытый ксеноперикардом с ионно-ковалентной иммобилизацией хлоргексидином, позволяющий избежать воспалительных изменений в период стентирования.

Ключевые слова: хронический стеноз гортани, хирургическое лечение, CO₂-лазер, килевидный имплант, микролоскут, реабилитация

Для цитирования: Нажмудинов И.И., Вавин В.В., Давудов Х.Ш., Гаращенко Т.И., Давудова Б.Х., Магомедова К.М., Хоранова М.Ю. Варианты хирургического лечения рубцовых стенозов среднего (складкового) отдела гортани. *Медицинский совет*. 2019;(21):118-125. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-118-125.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Options for surgical treatment of cicatricial stenosis of the middle (folded) larynx

Ibragim I. Nazhmudinov, ORCID: 0000-0002-4302-5203, e-mail: ibragimlor@mail.ru

Vyacheslav V. Vavin✉, ORCID: 0000-0002-1743-9023, e-mail: lor42@mail.ru

Khasan Sh. Davudov, ORCID: 0000-0002-2887-0652, e-mail: prof.davudov-otolar@mail.ru

Tat'yana I. Garashchenko, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Basharat Kh. Davudova, ORCID: 0000-0002-0622-8749, e-mail: basharat@mail.ru

Kamila M. Magomedova, ORCID: 0000-0003-2381-7817, e-mail: kamila-m@mail.ru

Marina Yu. KHoranova, ORCID: 0000-0002-4549-9074, e-mail: marina17.03@mail.ru

Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Aim of the study: to develop a tactic of surgical treatment of cicatricial lesion of the middle larynx depending on the localization and length of stenosis. **Materials and methods:** from 2014 to 2019, 43 patients with cicatricial stenosis of the folded larynx underwent surgery. The average age of the patients was 39 years and ranged from 18 to 78 years. Depending on the clinical situation, patients were divided into 4 groups, in which different methods of surgical treatment were applied – removal of scars of the middle larynx using CO₂-laser and additional application of keel-shaped implant (n = 21), microflaps in the area of commissure (n = 10) and intraretynoid region (n = 4), endoprosthesis covered with xenopericord (n = 8).

Results: in the postoperative period endoscopic examination of the larynx was carried out in dynamics during the period up to 1 year. Patients were examined daily while in hospital, then monthly. In addition to endoscopic examination, the study of voice function was carried out by the method of determining the time of maximum fonation. The estimation of respiratory and voice rehabilitation was carried out and stable positive effect was received in 90% in the first group, 70% - in the second, 75% - in the third, 75% - in the fourth. The obtained data allow to develop an individual approach to surgical treatment of cicatricial stenosis of the larynx depending on the localization and extent of cicatricial lesion.

Discussion: the optimal method of treating cicatricial lesion of the middle larynx is to create conditions that prevent the contact of wound surfaces and their separation. For this purpose, methods that are individually addressed to the main clinical situations in this problem have been developed. In addition, the use of CO₂-laser in the surgical treatment of cicatricial lesions of the middle larynx significantly expands operational capabilities due to high accuracy and low level of damage to surrounding tissues.

Conclusions: in case of cicatricial lesion of the middle larynx up to 4 mm in length, in the absence of a tracheostoma an effective method of restoration of respiratory and vocal function of the larynx is the use of microflaps formed by microsurgery with the help of CO₂-laser; stenoses in the area of middle larynx commissure of more than 4 mm require additional stenting for the period of epithelization of the wound surface and remodeling of the scar, which is 3–4 weeks. In the presence of a tracheostoma in patients with prolonged stenosis of the middle laryngeal commissure, an implant coated with xenopericardium and chlorhexidine ionic-covalent immobilization, which helps to avoid inflammatory changes during the period of stenting, has proved to be a good choice.

Keywords: chronic laryngeal stenosis, surgical treatment, CO₂-laser, rehabilitation

For citation: Nazhmudinov I.I., Vavin V.V., Davudov KH.SH., Garashchenko T.I., Davudova B.KH., Magomedova K.M., KHoranova M.YU. Options for surgical treatment of cicatricial stenoses of the middle (folded) larynx. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):118-125. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-118-125.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение стенозов среднего отдела гортани имеет ряд нерешенных проблем и остается одной из самых сложных задач оториноларингологии. При этом особенно сложным является необходимость восстановления достаточного просвета дыхательных путей с сохранением или улучшением нарушенной голосовой функции. [1–3, 8, 10]. Остается дискуссионным вопрос оптимальных методов хирургического воздействия на гортань при различных заболеваниях [2, 4–6, 9]. Имеющийся арсенал современного оборудования не всегда удовлетворяет потребности ларингохирурга с позиций безопасности и эффективности [5, 6, 8, 12, 13]. Последние годы особенно перспективным является развитие лазерной микрохирургии гортани, которая позволяет производить щадящие манипуляции с максимальной визуализацией [4–7, 9, 10–13]. Также нет однозначного решения проблемы рестенозирования в области среднего отдела гортани, что зачастую ведет к рецидиву заболевания, необходимости многоэтапного и многократного хирургического лечения [14, 15].

Цель работы: разработать тактику хирургического лечения рубцового поражения среднего отдела гортани в зависимости от локализации и протяженности стеноза.

Материалы и методы: за период с 2014 по 2019 г. прооперировано 43 пациента с рубцовым стенозом складчатого отдела гортани (табл. 1). Из них 16 мужчин и 27 женщин. Средний возраст пациентов составил 39 лет и

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с хроническим рубцовым стенозом среднего отдела гортани (n = 43)

● **Table 1.** Characteristics of patients with chronic cicatricial stenosis of the middle larynx (n = 43)

	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 4)	Группа 4 (n = 8)	Всего
Мужчины	10	4	1	1	16
Женщины	11	6	3	7	27
Стеноз 1	9	7	3		19
Стеноз 2	12	3	1	3	19
Стеноз 3				5	5

варьировал от 18 до 78 лет. Распределение по этиологическому фактору было следующим: продленная интубация гортани и трахеи – 9 человек; последствие проведенных хирургических вмешательств – 34 человека.

1-я степень стеноза (по Мейер – Коттону) отмечалась у 19 человек, 2-я степень – у 19 человек, 3-я степень – у 5 человек, трахеостома имела у 8 человек. При обращении в клинику основная масса предъявляла жалобы на осиплость (19 человек), повышенную утомляемость голоса (16 человек), затруднение дыхания при физической нагрузке (8 человек).

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, включающее лабораторные, физикальные и инструментальные методы исследования, которые включали непрямую ларингоскопию, видеоэндоскопию, КТ гортани, фиброларингоскопию, акустический анализ голоса. Ларингоскопическое обследование проводили с помощью жесткого эндоскопа фирмы Karl Storz 70°; 90°. При этом оценивалась локализация, протяженность стеноза, сохранность хрящевого каркаса гортани, наличие пареза или анкилоза гортани.

Исследование голосовой функции проводилось методом определения времени максимальной фонации [19].

Для оценки качества жизни использовали стандартизованный, специализированный опросник VHI – Voice Handicap Index. Опросник состоит из 30 утверждений, при ответе на которые оцениваются физические (P – physical), функциональные (F – functional) и эмоциональные (E – emotional) расстройства, связанные с нарушениями голоса [16, 17].

В группу исследования вошли пациенты, имеющие рубцовое поражение складчатого отдела гортани при отсутствии поражения хрящевого каркаса, пареза и анкилоза хрящей гортани.

Вмешательства проходили с использованием тотальной внутривенной анестезии и миорелаксации. Проводилась прямая опорная ларингоскопия (использован набор Karl Storz) с последующим осмотром гортани при помощи жестких эндоскопов с оптикой 0, 30 и 45 градусов для получения полной детализированной картины о протяжении и конфигурации стеноза.

После этого проводилась микроларингоскопия при помощи операционного микроскопа и хирургическое вмешательство с использованием хирургического CO₂-лазера, оснащенного микроманипулятором и совмещенного с микроскопом в режиме работы «суперпульс», мощностью от 3 до 8 Вт. Силовые параметры и форма луча были выбраны исходя из необходимой глубины и площади воздействия.

В зависимости от локализации и протяженности стеноза все пациенты были разделены на 4 группы, в которых были применены разные методы хирургического лечения.

В группе 1 – рубцовый стеноз комиссуры гортани протяженностью более 4 мм, без трахеостомы (n = 21); выполнялось хирургическое иссечение рубца CO₂-лазером с применением эндопротеза в виде кия. Для этого при помощи CO₂-лазера в режиме «суперпульс» мощностью 5–7 Вт проводилось иссечение рубцовой ткани до формирования нормального просвета гортани, высвобождая голосовые связки. Далее, в просвет гортани между голосовыми складками в область комиссуры устанавливали силиконовый имплант в виде кия с последующей фиксацией через щитовидный хрящ швом Лихтенберга на 3–4 недели (рис. 1 и 2).

В группе 2 – рубцовый стеноз комиссуры гортани протяженностью до 4 мм (n = 10); проводилось рассечение рубцово-измененных тканей комиссуры среднего отдела гортани при помощи CO₂-лазера в режиме «суперпульс» мощностью 3 Вт с формированием нормального просвета гортани, верхнего и нижнего листков слизистого лоскута. Подслизистые ткани лоскута и края голосовых связок при этом вапоризируют, оставляя верхний и нижний слои эпителия размерами, достаточными для закрытия раневой поверхности. Указанными слоями закрывают края раневых поверхностей, фиксируя их путем сшивания верхнего и нижнего листков сформированного слизистого лоскута эндоларингеальными швами, с формированием пятна контакта голосовых складок таким образом, чтобы в зоне контакта происходило соприкосновение или раневой поверхности с неповрежденной слизистой, или контакт слизистая-слизистая (рис. 3–6).

● **Рисунок 1.** Рубцовый стеноз складчатого отдела до операции

● **Figure 1.** Cicatricial stenosis of the folding part before the operation



● **Рисунок 2.** Установка килевидного импланта

● **Figure 2.** Keel-shaped implant placement



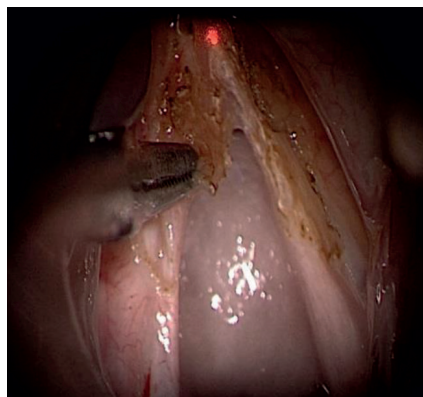
● **Рисунок 3.** Рубцовый стеноз среднего отдела гортани

● **Figure 3.** Cicatricial stenosis of the middle larynx



● **Рисунок 4.** Рассечение участка стеноза CO₂-лазером

● **Figure 4.** Cutting the stenosis section with a CO₂ laser



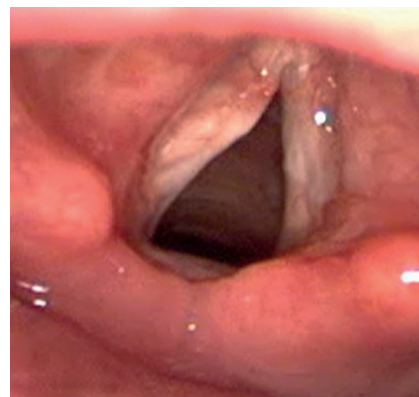
● **Рисунок 5.** Эндоскопическая картина зоны стеноза после наложения швов

● **Figure 5.** Endoscopic picture of the stenosis zone after suturing



● **Рисунок 6.** Эндоскопическая картина гортани через 1 месяц

● **Figure 6.** Endoscopic picture of the larynx in 1 month



● **Рисунок 7.** Рубцовый стеноз межчерпаловидной области

● **Figure 7.** Cicatricial stenosis of the interarytenoid area



● **Рисунок 8.** Рассечение участка стеноза CO₂-лазером

● **Figure 8.** CO₂ laser cutting of the stenosis section



● **Рисунок 9.** Формирование лоскутов, покрытых неизменным эпителием

● **Figure 9.** Formation of flap covered with unchanged epithelium



В группе 3 – рубцовый стеноз межчерпаловидной области (n = 4); проводилось рассечение рубцово-измененных тканей межчерпаловидной зоны гортани при помощи CO₂-лазера в режиме «суперпульс» мощностью 3 Вт с восстановлением нормального просвета гортани, формированием верхнего и нижнего листков слизистого лоскута. Подслизистые ткани лоскута и при этом вапоризируют, оставляя верхний и нижний слои эпителия размерами, достаточными для закрытия раневой поверхности. Указанными слоями закрывают края раневых поверхностей, фиксируя их путем сшивания верхнего и нижнего листков сформированного слизистого лоскута эндоларингеальными, с формированием пятна контакта таким образом, чтобы в зоне контакта происходило соприкосновение или раневой поверхности с неповрежденной слизистой, или контакт слизистая-слизистая (рис. 7–10).

В группе 4 – рубцовый стеноз комиссуры гортани протяженностью более 4 мм, с трахеостомой (n = 8); выполнялось хирургическое иссечение рубца CO₂-лазером с применением эндопротеза, покрытого ксеноперикардом, насыщенным водным раствором хлоргексидина, что реализовано путем ионно-ковалентной

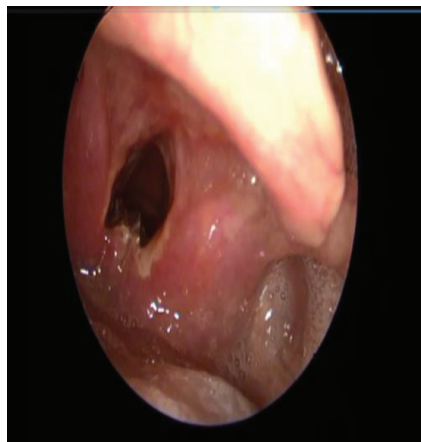
иммобилизации хлоргексидина. Для этого при помощи CO₂-лазера в режиме «суперпульс» мощностью 5–7 Вт проводилось иссечение рубцовой ткани до формирования нормального просвета гортани, высвобождая голосовые связки. Далее, в просвет гортани между голосовыми складками в область комиссуры устанавливали силиконовый имплант, покрытый ксеноперикардом с последующей фиксацией через щитовидный хрящ швом Лихтенберга на 3–4 недели (рис. 11, 12).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В послеоперационном периоде проводилось эндоскопическое исследование гортани в динамике в течение периода до 1 года. Пациенты осматривались ежедневно в период нахождения в стационаре, затем ежемесячно. Помимо эндоскопического обследования, проводилось исследование голосовой функции методом определения времени максимальной фонации.

В послеоперационном периоде всем больным проводилась антибиотикопрофилактика, ингаляционная терапия, общая и местная противовоспалительная терапия.

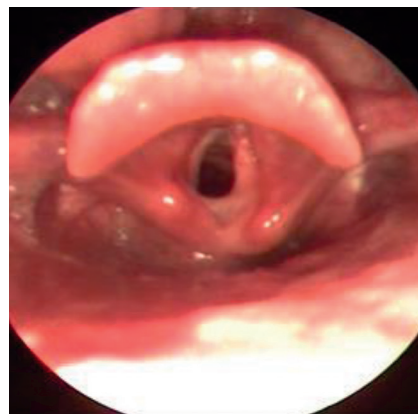
- **Рисунок 10.** Эндоларингеальная картина на 3-и сутки после операции
 ● **Figure 10.** Endolaryngeal picture on the 3rd day after surgery



- **Рисунок 11.** Рубцовый стеноз среднего отдела гортани
 ● **Figure 11.** Cicatricial stenosis of the middle larynx



- **Рисунок 12.** Эндоскопическая картина гортани через 6 месяцев после удаления эндопротеза
 ● **Figure 12.** Endoscopic larynx picture 6 months after the removal of the endoprosthesis



- **Таблица 2.** Показатели времени максимальной фонации в исследуемых группах
 ● **Table 2.** Indicators of maximum fonation time in the study groups

	ВМФ до операции (сек.)	ВМФ через 5 дней после операции (сек.)	ВМФ через 1 месяц после операции (сек.)	ВМФ через 3 месяца после операции (сек.)	ВМФ через 1 год после операции (сек.)
Группа 1 (n = 21)	17,4 ± 1,95	-	-	17,1 ± 1,2	18,9 ± 2,2
Группа 2 (n = 10)	17,3 ± 1,8*	17,1 ± 1,2	18,2 ± 1,67	19,3 ± 1,83	23,8 ± 1,4*
Группа 3 (n = 4)	19,6 ± 1,7	18,2 ± 1,16	20,21 ± 2,2	19,3 ± 1,4	19,2 ± 1,2
Группа 4 (n = 8)	-	-	-	17,3 ± 1,6	18,5 ± 1,9

* P<0,05 статистически значимое увеличение ВМФ.

По данным эндоскопического исследования гортани эффект от хирургического лечения расценивался как стойкий положительный при сохранении достигнутого просвета гортани на 90% и более. Удовлетворительный – при сокращении его от 80 до 90%. Неудовлетворительный – при сокращении достигнутого просвета на уровне стеноза менее 80%.

В группе 1 стойкий положительный эффект был получен у 19 (90%) человек, удовлетворительный у 1 (5%), 1 – неудовлетворительный (5%).

В группе 2 стойкий положительный эффект получен у 7 пациентов (70%), удовлетворительный – у 2 (20%), неудовлетворительный – у 1 (10%).

В группе 3 стойкий положительный эффект получен у 3 (75%) пациентов, у 1 (25%) неудовлетворительный.

В группе 4 стойкий положительный эффект был достигнут у 6 больных (75%), удовлетворительный – у 2 (25%), что позволило провести деканюляцию всех прооперированных пациентов этой группы.

По данным исследования ВМФ (табл. 2) выявлено улучшение голосовой функции в 1 и 2 группах.

Показатели изменения качества жизни, полученные при VHI, отражены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение рубцового поражения среднего отдела гортани имеет сложности, связанные с функционально-анатомическими особенностями данной зоны. Все это сопряжено с риском рестенозирования, приводящего к нарушениям дыхательной и голосовой функции гортани. Оптимальным методом является создание условий, препятствующих соприкосновению раневых поверхностей и их разобщению. Для этого были разработаны способы, индивидуально адресованные основным клиническим ситуациям при данной про-

- **Таблица 3.** Данные VHI в исследуемых группах (в баллах)
 ● **Table 3.** VHI data in the study groups (in points)

Параметры (в баллах)	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 4)	Группа 4 (n = 8)
VHI и его параметры до операции				
VHI	66,9 ± 22,6	67,9 ± 20,2	32,9 ± 22,6	80 ± 24,6
F (functional)	24,7 ± 7,9	24,4 ± 7,5	14,7 ± 7,9	24,7 ± 7,9
E (emotional)	12,5 ± 9,0	12,6 ± 7,8	12,5 ± 9,0	15,5 ± 9,0
P (physical)	29,9 ± 7,9	30,9 ± 7,5	29,9 ± 7,9	31,9 ± 7,9
VHI и его параметры через 3 месяца после операции				
VHI	34,2 ± 4,1 *	20,1 ± 12,3*	26,2 ± 4,1*	29,8 ± 6,2 *
F (functional)	6,8 ± 2,2*	3,6 ± 5,8 *	7,8 ± 2,2 *	5,7 ± 3,2 *
E (emotional)	2,3 ± 2,0 *	6,5 ± 5,7 *	2,3 ± 2,0 *	4,3 ± 2,7 *
P (physical)	8,3 ± 1,2 *	2,2 ± 6,9*	2,1 ± 1,2 *	7,1 ± 1,2 *

* P<0,05 статистически значимое отличие показателей до и через 3 месяца после операции.

блеме. Кроме того, применение CO₂-лазера при хирургическом лечении рубцового поражения среднего отдела гортани значительно расширяет оперативные возможности за счет высокой точности и низкого уровня повреждения окружающих тканей. Этот метод позволяет производить формирование минимальных раневых поверхностей путем подслизистого иссечения рубцовой ткани и создает возможности укрытия раны микролоскутами слизистой оболочки, тем самым существенно сокращая сроки эпителизации в зоне вмешательства, что является важной профилактикой повторного стенозирования и показало свою эффективность при стенозе гортани до 4 мм в области комиссуры в 70%, в межчерпаловидной области в 75%. При хирургическом лечении протяженных стенозов среднего отдела гортани в области комиссуры сопровождается формированием обширной раневой дезэпителизированной поверхности, которая создает предпосылки повторного замещения раны рубцовой тканью, особенно в области возможного соприкосновения раневых поверхностей сроком 21 сутки. Использование силиконового килевидного импланта показало достаточную эффективность для профилактики рестенозирования в 90%, при этом легко переносится пациентами без трахеостомы, в связи с тем что не вызывает респираторных нарушений и имеет возможность надежной фиксации.

Пациенты с протяженными стенозами комиссуры гортани и трахеостомой, как правило, имеют контаминацию гортани условно патогенной и патогенной микрофлорой [18], что затрудняет проведение длительного стентирования без воспалительных осложнений, что, в свою очередь, не может отрицательно влиять на результат заживления. Учитывая этот факт, мы предлагаем использовать силиконовый эндопротез, покрытый ксеноперикардом, насыщенным водным раствором хлоргексидина, что реализо-

вано путем ионно-ковалентной иммобилизации хлоргексидина, чрезвычайно активного в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Все это позволило достигнуть положительного эффекта у 75% пациентов и деканюлировать всех больных этой группы.

ВЫВОДЫ

1. При рубцовом поражении среднего отдела гортани протяженностью до 4 мм, при отсутствии трахеостомы эффективным методом восстановления дыхательной и голосовой функции гортани является использование микролоскутов, сформированных микрохирургическим путем при помощи CO₂-лазера.
2. Оптимальным методом хирургического лечения стеноза среднего отдела гортани в межчерпаловидной области может быть использование микролоскутов.
3. Стенозы в области комиссуры среднего отдела гортани протяженностью более 4 мм требуют дополнительного стентирования на период эпителизации раневой поверхности и ремоделирования рубца, который составляет 3–4 недели. В условиях отсутствия трахеостомы целесообразно использование килевидного силиконового импланта, не вызывающего респираторных нарушений.
4. При наличии трахеостомы у пациентов с протяженным стенозом комиссуры среднего отдела гортани хорошо себя зарекомендовал имплант, покрытый ксеноперикардом с ионно-ковалентной иммобилизацией хлоргексидином, позволяющий избежать воспалительных изменений в период стентирования.

Поступила / Received 05.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 21.12.2019
Принята в печать / Accepted 22.12.2019

Список литературы

1. Паршин В.Д., Русаков М.А., Паршин В.В., Титов В.А., Паршин А.В., Старостин А.В. Трахеогортанная резекция при рубцовом стенозе. *Актуальные вопросы клинической медицины*. 2004;(6):132–133. doi: 10.17116/hirurgia2018641-48.
2. Кирасирова Е.А., Араблинский А.В., Лафуткина Н.В., Мамедов Р.Ф., Пиминиди О.К., Резаков Р.А. Диагностика и лечение больных с гортанно-трахеальным стенозом. *Медицинский Совет*. 2016;(5):155. doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-155.
3. Захарова М.Л., Павлов П.В. Врожденные пороки развития гортани у детей. *Российская оториноларингология*. 2017;(1):31–36. Режим доступа: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2017_uv.pdf.
4. Haykal S., Salna M., Waddell T.K., Hofer S.O. Advances in Tracheal Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2(7):e178. doi: 10.1097/GOX.0000000000000097.
5. Özdemir S., Tuncer Ü., Tarkan Ö., Kara K., Sürmelioğlu Ö. Carbon dioxide laser endoscopic posterior cordotomy technique for bilateral abductor vocal cord paralysis: a 15-year experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(4):401–404. doi: 10.1001/jamaoto.2013.41.
6. Кривопапов А.А., Подкопаева Ю.Ю. Лазерная эндоскопическая ларингопластика в лечении хронических паралимпических стенозов гортани. *Медицинский Совет*. 2015;(8):32–35. doi: 10.21518/2079-701X-2015-8-32-35.
7. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Баум О.И., Селезнева Л.В., Старостин А.В. Использование лазерного моделирования реберного аутохряща при пластике ларинготрахеальных дефектов у больных с хроническими сочетанными стенозами гортани. *Медицинский Совет*. 2018;(8):87–89. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-87-89.
8. Arroyo H.H., Neri L., Fussuma C.Y., Imamura R. Diode Laser for Laryngeal Surgery: a Systematic. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(02):172–179. doi: 10.1055/s-0036-1579741.
9. Karasu H.F., Gundogdu R., Cagli S., Aydin M., Arli T., Aydemir S., Yuce I. Comparison of effects on voice of diode laser and cold knife microlaryngology techniques for vocal fold polyps. *J Voice*. 2014;28(3):387–392. doi: 10.1016/j.jvoice.2013.10.017.
10. Tunçel U., Cömert E. Preliminary results of diode laser surgery for early glottic cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(3):445–450. doi: 10.1177/0194599813487684.
11. Xu W., Han D., Hou L., Zhang L., Yu Z., Huang Z. Voice function following CO₂ laser microsurgery for precancerous and early stage glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(6):637–641. doi: 10.1080/00016480600987776.
12. Canis M., Ihler F., Martin A., Matthias C., Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck*. 2015;37(6):889–895. doi: 10.1002/hed.23688.
13. Puxeddu R., Ledda G.P., Argiolas F., Puxeddu P. La fonochirurgia laringea con l'ausilio del laser a CO₂. LXXVIII congresso nazionale genova, relazione ufficiale il laser a CO₂ nella chirurgia endoscopica della laringe a cura di Giovanni Motta, 23–26 maggio 2001:287–299. Available at: http://web.tiscali.it/scuolachirurgialaser/Abstract/LezioniORL/Abst_CorsoOrl_Puxeddu_Fonochirurgia.htm.
14. Zalzal G.H., Cotton R.T. Glottic and subglottic stenosis. In: Cumming C.W. (ed.). *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2000, 2nd edn. Mosby Year Book, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto.

15. Alshammari J., Monnier Ph. Airway stenting with the LT-Mold™ for severe glotto-subglottic stenosis or intractable aspiration: experience in 65 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(12):2531-2538. doi: 10.1007/s00405-012-2080-x.
16. Решульский С.С., Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Хорук С.М. Возможности применения антибиотика с противоопухолевой активностью для предупреждения развития рубцов гортани после эндоларингеальных резекций по поводу плоскоклеточного рака. *Российская оториноларингология.* 2017;(6):107-109. doi: 10.18692/1810-4800-2017-6-107-109.
17. Kuzańska A., Niebudek-Bogusz E., Woźnicka E., Kopczyńska J., Sliwińska-Kowalska M. Comparison of VHI scores in teachers with voice disorders and the non-professional dysphonic population. *Med Pr.* 2009;60(4):283-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19928428>.
18. Ковалыка А.П., Говда А.В. Характеристика микрофлоры слизистой оболочки гортани у здоровых лиц и у больных рубцовым стенозом гортани. *Вестник оториноларингологии.* 2010;(2):17-20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17754501>.
19. Вильсон Д.К. *Нарушения голоса у детей.* Пер. с англ. М.: Медицина; 1990:345.
1. Parshin V.D., Rusakov M.A., Parshin V.V., Titov V.A., Parshin A.V., Starostin A.V. Trakheogortannaya rezektsiya pri rubtsom stenozе. *Aktual'nye voprosy klinicheskoy meditsiny.* 2004;(6):132-133. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2018641-48.
2. Kirasirova E.A., Arablinskiy A.V., Lafutkina N.V., Mamedov R.F., Piminidi O.K., Rezakov R.A. Diagnosis and treatment of patients with laryngeal tracheal stenosis. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2016;(5):155. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-155.
3. Zakharova M.L., Pavlov P.V. Congenital larynx diseases in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2017;(1):31-36. (In Russ.) Available at: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2017_uv.pdf.
4. Haykal S., Salna M., Waddell T.K., Hofer S.O. Advances in Tracheal Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2014;2(7):e178. doi: 10.1097/GOX.0000000000000097.
5. Özdemir S., Tuncer Ü., Tarkan Ö., Kara K., Sürmelioğlu Ö. Carbon dioxide laser endoscopic posterior cordotomy technique for bilateral abductor vocal cord paralysis: a 15-year experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(4):401-404. doi: 10.1001/jamaoto.2013.41.
6. Krivopalov A.A., Podkopaeva Y.Y. Endoscopic laser laryngoplasty in the treatment of chronic paralytic laryngeal stenosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(8):32-35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-8-32-35.
7. Svistushkin V.M., Starostina S.V., Baum O.I., Selezneva L.V., Starostin A.V. The laser modeling of costal autotransplantation in laryngotracheoplasty. The clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(8):87-89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-87-89.
8. Arroyo H.H., Neri L., Fussuma C.Y., Imamura R. Diode Laser for Laryngeal Surgery: a Systematic. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20(02):172-179. doi: 10.1055/s-0036-1579741.
9. Karasu M.F., Gundogdu R., Cagli S., Aydin M., Arli T., Aydemir S., Yuce I. Comparison of effects on voice of diode laser and cold knife microlaryngology techniques for vocal fold polyps. *J Voice.* 2014;28(3):387-392. doi: 10.1016/j.jvoice.2013.10.017.
10. Tunçel U., Cömert E. Preliminary results of diode laser surgery for early glottic cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):445-450. doi: 10.1177/0194599813487684.
11. Xu W., Han D., Hou L., Zhang L., Yu Z., Huang Z. Voice function following CO2 laser microsurgery for precancerous and early stage glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(6):637-641. doi: 10.1080/00016480600987776.
12. Canis M., Ihler F., Martin A., Matthias C., Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck.* 2015;37(6):889-895. doi: 10.1002/hed.23688.
13. Puxeddu R., Ledda G.P., Argiolas F., Puxeddu P. La fonochirurgia laringea con l'ausilio del laser a CO2. LXXVIII congresso nazionale genova, relazione ufficiale il laser a CO2 nella chirurgia endoscopica della laringe a cura di Giovanni Motta, 23-26 maggio 2001:287-299. Available at: http://web.tiscali.it/scuolachirurgialaser/Abstract/LezioniORL/Abst_CorsoOrl_Puxeddu_Fonochirurgia.htm.
14. Alshammari J., Monnier Ph. Airway stenting with the LT-Mold™ for severe glotto-subglottic stenosis or intractable aspiration: experience in 65 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(12):2531-2538. doi: 10.1007/s00405-012-2080-x.
15. Reshul'skiy S.S., Daykhes N.A., Vinogradov V.V., Khoruk S.M. The opportunities of using an antitumor antibiotic for prevention of larynx cicatrices development after endolaryngeal resections for squamous cell cancer. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2017;(6):107-109. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2017-6-107-109.
16. Kuzańska A., Niebudek-Bogusz E., Woźnicka E., Kopczyńska J., Sliwińska-Kowalska M. Comparison of VHI scores in teachers with voice disorders and the non-professional dysphonic population. *Med Pr.* 2009;60(4):283-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19928428>.
17. Kovalyka A.P., Govda A.V. Characteristics of microflora of laryngeal mucosa in healthy subjects and patients with cicatricial stenosis of the larynx. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2010;(2):17-20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17754501>.
18. Vil'son D.K. *Voice disorder in children.* Translated from English. M.: Medicine; 1990:345. 1990:345. (In Russ.)

Информация об авторах:

Нажмудинов Ибрагим Исмаилович, д.м.н., руководитель научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ibragimlor@mail.ru

Вавин Вячеслав Валерьевич, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: lor42@mail.ru

Давудов Хасан Шаманович, д.м.н., профессор, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: prof.davudovotolar@mail.ru

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@yandex.ru

Давудова Башарат Хасановна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-оториноларинголог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: basharat@mail.ru

Магомедова Камила Магомедовна, к.м.н., врач-оториноларинголог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: kamila-m@mail.ru

Хоранова Марина Юрьевна, младший научный сотрудник, врач-оториноларинголог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: marina17.03@mail.ru

Information about the authors:

Ibragim I. Nazhmudinov, Dr. of Sci. (Med), Head of the Scientific Clinical Department of Upper Respiratory Tract Diseases, Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ibragimlor@mail.ru

Vyacheslav V. Vavin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Scientific Clinical Department of Upper Respiratory Tract Diseases, Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: lor42@mail.ru

Khasan Sh. Davudov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director, Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: prof.davudovotolar@mail.ru.

Tat'yana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Academic Secretary, Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@yandex.ru

Basharat Kh. Davudova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Otorhinolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: basharat@mail.ru

Kamila M. Magomedova, Cand. of Sci. (Med), Otorhinolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: kamila-m@mail.ru

Marina Yu. KHoranova, Junior Researcher, Otorhinolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: marina17.03@mail.ru

Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза

И.Г. Красивина[✉], e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

А.А. Ларина, e-mail: apple950@mail.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Остеопороз (ОП) занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности населения наряду с инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, внезапной смертью. Показатели первичной и общей заболеваемости ОП значительно отличаются по областям России как по данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, так и по данным проведенных эпидемиологических исследований. Остеопороз классифицируют как первичный, если он развивается у женщин в постменопаузе или у пожилых мужчин при отсутствии какого-либо основного предрасполагающего к нему заболевания, и как вторичный, если имеется патогенетическая связь с болезнью или приемом лекарственных препаратов. Наиболее распространенной формой вторичного остеопороза является глюкокортикоид-индуцированный, выделяемый в Международной классификации болезней и причин смерти (X пересмотр) под шифром М 81.4 – лекарственный остеопороз. Тема глюкокортикоид-индуцированного ОП затрагивает профессиональные сферы значительного количества медицинских специальностей в связи с широким использованием глюкокортикостероидов в медицине. В настоящей статье представлены вопросы эпидемиологии, патогенеза, осложнений глюкокортикоид-индуцированного ОП. Особое внимание уделяется профилактике данного заболевания, включающей такие немедикаментозные способы, как сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, меры по предупреждению падений. Медикаментозная профилактика глюкокортикоид-индуцированного ОП направлена на рациональное лечение основного заболевания до достижения цели, а также на применение комплексных лекарственных препаратов, содержащих витамин D, кальций и синергичные остеотропные микроэлементы.

Ключевые слова: остеопороз, глюкокортикостероиды, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, модификация факторов риска, комплексные лекарственные препараты кальция и витамина D

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В., Ларина А.А. Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. *Медицинский совет*. 2019;(21):126-134. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-126-134.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention

Irina G. Krasivina[✉], e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Anna A. Larina; e-mail: apple950@mail.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Osteoporosis (OP) along with myocardial infarction, oncological diseases and expected death takes the lead in the general morbidity and mortality profile of population. The indicators of primary and general incidence of OP are markedly different in the regions of Russia according to the Healthcare Monitoring, Analysis and Strategic Development Department of the Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of Russia and according to the data of epidemiological studies. Osteoporosis is classified as primary, if it develops in postmenopausal women or in older men in the absence of any underlying predisposing disease, and as secondary if there is a pathogenetic relationship with the disease or drug intake. The glucocorticoid-induced osteoporosis, which is distinguished in the International Classification System of Diseases and Death Causes (X revision) under code M 81.4 - drug-induced osteoporosis is the most common form of secondary osteoporosis. The topic of glucocorticoid-induced OP affects the professional fields of a significant number of medical specialties in connection with the common use of glucocorticosteroids in medicine. This article presents the issues of epidemiology, pathogenesis, complications of glucocorticoid-induced OP. Particular attention is paid to the prevention of this disease, including such non-pharmacological methods as a balanced diet, body weight gain to the recommended values, smoking cessation, regular exercise against weightlifting and resistance, protection against falls. Drug prophylaxis of glucocorticoid-induced OP is focused on the rational treatment to target of the underlying disease and the use of complex drugs containing vitamin D, calcium and synergistic osteotropic micronutrients.

Keywords: osteoporosis, glucocorticosteroids, glucocorticoid-induced osteoporosis, risk factor modification, calcium and vitamin D combination drugs

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V., Larina A.A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):126-134. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-126-134.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся выраженным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и микроструктурными нарушениями костей, предрасполагающее к низкоэнергетическим переломам, прогрессирующее без лечения [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре общей заболеваемости и смертности населения ОП занимает ведущее место наряду с инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, внезапной смертью [3, 4]. Прогнозируется удвоение числа людей с высоким риском переломов в глобальном масштабе в течение следующих трех десятилетий. Мероприятия по профилактике, выявлению и лечению ОП, проводимые под эгидой таких организаций, как Международный фонд остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF), должны быть поддержаны как на международном, так и на всех национальных уровнях [5]. Рабочая группа IOF по эпидемиологии и качеству жизни относит Россию в мировом масштабе к странам со средним риском переломов шейки бедра, соответствующим диапазону заболеваемости 150–250/100000 в год¹.

Социальная, медицинская и экономическая проблемы ОП решаются на национальном уровне. В Российской Федерации при реализации национальных проектов «Демография» (федеральный проект «Старшее поколение») и «Здравоохранение» («Развитие первичной медико-санитарной помощи») особое внимание уделяется здоровью граждан старшего трудоспособного возраста, а также профилактическим мерам в отношении лиц старше 65 лет, проживающих в сельской местности. С января 2020 г. данной категории граждан будет проводиться специальное дополнительное обследование, направленное на выявление возраст-ассоциированных заболеваний и состояний, таких как старческая астения, остеопороз (и высокий риск переломов костей), катаракта, различные нутритивные, когнитивные и психоэмоциональные нарушения, а также характерные для старших возрастов эндокринные, сосудистые и онкологические заболевания [6]. Распространенность ОП в случайной популяционной выборке жителей одного из районов Москвы в возрасте 50 лет и старше, оцененная по данным рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, составила 26,9% у мужчин и 33,8% у женщин, остеопении, соответственно, 44,1 и 43,3%. Экстраполируя данные показатели на все население России, можно предположить, что ОП страдают почти 10% населения (около 14 млн человек), остеопенией – еще порядка 20 млн [7].

По данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ

«Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России в 2018 г. диагноз «остеопороз» официально поставлен 165 026 пациентам, показатель общей заболеваемости составляет 141,2 на 100 000 населения (в 2017 г. – 134,8). Показатель общей заболеваемости превышает среднероссийский в таких областях, как Ярославская (в 2018 г. – 459,2, в 2017-м – 207,2), Владимирская (в 2018-м – 314,9, в 2017-м – 308,5), а также Республике Тыва (в 2018-м – 342,9, в 2017-м – 661,1). Ежегодно диагноз «остеопороз» в РФ впервые в жизни устанавливается в среднем 23,5 тыс. человек (в 2017 г. – 23472 пациентам, в 2018-м – 23456, что составляет 20,1 на 100 000 населения). Самая высокая первичная заболеваемость остеопорозом в 2017–2018 гг. отмечалась в Новгородской (109,9/107,0), Омской (61,3/79,0), Владимирской (72,5/60,9) областях, низкая – в Курской (2,1/1,9), Смоленской (2,0/1,5), Тамбовской (2,0/2,1) областях, Республике Калмыкия (2,4/0,5 соответственно). В Чукотском автономном округе диагноз «ОП» впервые зарегистрирован в 2017 г. у 6 пациентов, в 2018 г. – у 1 больного, что скорее свидетельствует не столько о низкой заболеваемости, сколько о сложностях скринингового и верифицирующего обследования.

ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз классифицируют как первичный, если он развивается у женщин в постменопаузе или у пожилых мужчин при отсутствии какого-либо основного предрасполагающего к нему заболевания, и как вторичный, если имеется патогенетическая связь с болезнью или приемом лекарственных препаратов [1, 8].

В общей структуре заболеваемости вторичный ОП составляет около 5% у женщин и 20% у мужчин [1]. Несмотря на более низкую встречаемость, при обследовании пациента настоятельно рекомендуется исключение возможных патогенетических факторов вторичного ОП [9]. Среди всех причин вторичного ОП наиболее разнообразными и широко представленными в популяции являются эндокринные заболевания [2, 8].

Эндокринные причины развития ОП:

1. Глюкокортикоид-индуцированный (экзогенный гиперкортицизм, АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый синдром Кушинга).
2. Тиреотоксикоз.
3. Гипотиреоз.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Гипогонадизм.
6. Дефицит соматотропного гормона (СТГ).
7. Акромегалия.

Наиболее распространенной формой вторичного эндокринного ОП является его глюкокортикоид-индуцированный (ГИО) вариант. В Международной классификации болезней и причин смерти (X пересмотр) он регистрируется под шифром М 81.4 – лекарственный остеопороз. В данных официальной статистики представлена информация об общей и первичной заболеваемости

¹ Программа системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения федерального проекта «Старшее поколение». 2019. Режим доступа: <https://rosmintrud.ru/ministry/programms/demography/3>.

остеопорозом без выделения его этиологии. Одной из причин этого может быть порядок формулировки диагноза практическими врачами – на первом месте формулируется основное заболевание (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма и другие в соответствии с классификацией), а затем уже отражается применение ГКС и связанные с ними нежелательные явления.

На сегодняшний день порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» предусматривает наблюдение больных первичным остеопорозом врачом-терапевтом с учетом рекомендаций ревматолога (Приказ МЗ РФ от 12.11.12 №900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология»). Маршрутизация ведения больных с вторичным, в т. ч. глюкокортикоид-индуцированным, ОП нормативно не закреплена. Следует отметить, что ГКС часто назначаются при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, которые сами по себе могут быть причиной вторичного ОП. В частности, наибольшее внимание исследователей вторичного ОП приковано к назначению ГКС больным ревматоидным артритом как модели сочетания двух серьезных патогенетических факторов [10–14].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Несмотря на то что эндогенный гиперкортицизм (ЭндГ) встречается в популяции относительно редко (распространенность 39,1 случая на миллион, заболеваемость 1,2–2,4 случая на миллион), низкотравматичные переломы при данной патологии регистрируются у 43% больных. Данный симптом стоит на первом месте в клинических рекомендациях по необходимости проведения скринингового обследования на ЭндГ [15, 16]. Более того, снижение содержания маркеров костеобразования, остеокальцина и N-концевого пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) обсуждается в настоящее время как дополнительный фактор выявления болезни Иценко – Кушинга [17, 18].

Значительно чаще, чем с ЭндГ, практические врачи сталкиваются с экзогенным гиперкортицизмом (ЭкзГ), частота вторичного ОП при котором возрастает в связи с наличием дополнительных патогенетических факторов, обусловленных курируемым ГКС заболеванием. Данные по частоте назначения и приему ГКС колеблются. В Великобритании около 1% взрослого населения принимает ГКС, причем с возрастом (70–79 лет) этот показатель возрастает до 2,4% [19–22]. В России статистические данные по частоте назначения и приема ГКС в целом отсутствуют [23].

По данным эпидемиологического исследования RAISER, системное и локальное применение ГКС зафиксировано, соответственно, у 65,9 и 66,4% пациентов с ревматоидным артритом [24, 25].

Повышенный риск переломов шейки бедра отмечается у пожилых женщин с высокой воспалительной

нагрузкой. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) связаны с потерей костной массы вследствие системного высвобождения воспалительных цитокинов, оказывающих значительное влияние на ремоделирование костной ткани [26]. Введение ГКС при этих заболеваниях также связано с нежелательными явлениями, в т. ч. ОП, и их применение характеризуется значительным увеличением числа переломов. Кумулятивная доза и продолжительность воздействия ГКС являются определяющими факторами риска переломов [20]. Длительное систематическое применение преднизолона даже в дозе 2,5 мг в день связано с повышенным риском переломов бедер и позвонков, частота которых увеличивается пропорционально уровню дозирования ГКС. Риск переломов после непостоянного приема ГКС является умеренным и плавно снижается после полного прекращения оральной стероидной терапии [27, 28]. Ингаляционные ГКС оказывали статистически значимое, дозозависимое снижение МПКТ бедра в целом и большого вертела (потери на 0,00044 г/см² на одну ингаляцию в год лечения; $p = 0,01$ и $p = 0,005$ соответственно), но не влияли на снижение показателей шейки бедра и тел позвонков [29].

ПАТОГЕНЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

С точки зрения патогенеза ГИО следует отметить, что биологическими эффектами кортизола в костной ткани являются уменьшение созревания, продолжительности жизни остеобластов и торможение их функциональной активности. Помимо прямого, существует и косвенное воздействие ГКС на костный метаболизм. Блокируя всасывание кальция, стимулируемое витамином D, ГКС могут вызывать преходящее снижение уровня кальция и умеренное повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови. Однако вторичный гиперпаратиреоз не объясняет потерю костной массы после лечения ГКС, а уровень ПТГ в сыворотке крови не находится в гиперпаратиреоидном диапазоне. В период первичного воздействия ГКС происходит увеличение резорбции костной ткани, что, скорее всего, ответственно за быстрое снижение МПКТ и увеличение риска переломов [2, 30].

По мере того как воздействие на скелет ГКС продолжается, костеобразование подавлено, начинается ремоделирование костной ткани. Механизм включает прямое воздействие ГКС на популяцию остеобластов: число клеток уменьшается из-за ингибирования репликации и дифференцировки клеток – предшественников остеобластов, а также увеличения апоптоза остеобластов. В присутствии ГКС мезенхимальные клетки направляются к популяции адипоцитарных клеток, а не к остеобластам [31].

ГКС не только истощают популяцию остеобластов, но и сдерживают функцию зрелых остеобластов и непосредственно, и косвенно, подавляя экспрессию инсулинопод-

добного фактора роста 1 (ИФР-1) остеокитами [32–34]. Кортизол и экзогенные ГКС уменьшают секрецию гормона роста (ГР) и могут изменять ось ГР/ИФР-1, а также ингибировать высвобождение гонадотропинов, снижая в результате выработку эстрогенов и тестостерона, провоцируя вторичный гипогонадизм и дополнительную потерю костной массы [33, 35, 36].

ПРОФИЛАКТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Анализ медицинской помощи больным с ГИО и риском его развития проведен в первом крупном исследовании в Российской Федерации, организованном Российской ассоциацией по ОП (РАОП) в 2012–2013 гг. (ГЛЮКОСТ). Проанкетировано 1129 пациентов (235 мужчин и 894 женщины) в возрасте от 19 до 88 лет (средний возраст 53,3 года), принимавших пероральные ГКС когда-либо в течение 3 мес. и более (медиана 4 года) в суточной дозировке 1,25–90 мг (в пересчете на преднизолон). 77% (872 человека) анкетированных страдали системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ, спондилоартропатия, склеродермия, системный васкулит, болезнь Шегрена, дерматополимиозит), 14% (157 пациентов) – заболеваниями бронхолегочной системы (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.), 9% – хроническим гломерулонефритом (60 человек), саркоидозом (21 человек), НЯК (12 человек), аутоиммунным гепатитом (4 человека), болезнью Крона (3 человека). Результаты проведенного исследования следующие: 1) 61,8% опрошенных знали, что прием ГКС приводит к развитию ОП; 2) о проведении им рентгеновской остеоденситометрии указали 48,1% опрошенных, 46,5% отрицали, а 5,4% не знали о проведении данного исследования; 3) назначение препаратов кальция и витамина D отметили 74,5% респондентов, затруднились ответить 3,8%, отрицали 18,1%; 4) только 43,4% подтвердили регулярный, 31,1% – курсовой прием препаратов кальция и витамина D; 5) лекарственные препараты для лечения ОП принимали только 29,1% больных; 6) в группе высокого риска переломов только 50,8% пациентам назначалось лечение ОП и только 40,2% получали его; 7) среди пациентов с переломами в анамнезе лечение было назначено 59%, реально получали его 43%; 8) больным в возрасте 65 лет без переломов лечение назначено в 33,6% случаев, получали его 26,1% опрошенных. Частота приема добавок кальция и витамина D, противоостеопоротических препаратов напрямую зависела от информированности пациентов о риске развития ОП при приеме ГКС, вероятность регулярного приема кальция и витамина D повышалась в 2,7 раза (при 95% ДИ от 2,1 до 3,5; $p = 0,001$), препаратов для лечения ОП – в 3,5 раза (при 95% ДИ от 2,3 до 5,3; $p = 0,001$) [37, 38].

Отмена ГКС может приводить к увеличению минеральной плотности костной ткани и снижению риска переломов [21, 39–41].

Профилактика ГИО связана в первую очередь с рациональным лечением основного заболевания до достижения цели [42, 43]. В частности, риск переломов

выше у пациентов с активным ревматоидным артритом, чем у пациентов, у которых ревматоидный артрит находится в стадии ремиссии [44].

У 553 пациентов с ревматоидным артритом, ревматической полимиалгией, заболеваниями соединительной ткани до лечения ГКС распространенные переломы, в основном позвонков, были зарегистрированы у 17, 37 и 12% соответственно, на фоне терапии – у 23, 10 и 10% пациентов соответственно. У более 30% пациентов отмечался рецидив перелома. 80% наблюдавшихся получали препараты кальция и витамин D [45].

Корейские национальные рекомендации по ведению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у взрослых предписывают всем пациентам, получающим ГКС в дозе от 2,5 мг преднизолона (или ей эквивалентной другого ГКС) на протяжении 3 месяцев и более, назначать профилактический прием препаратов кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут) [46].

В 2017 г. опубликованы рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза [47], разработанные для детей и взрослых, принимающих ГКС (преднизолон в дозе $> 2,5$ мг/сут в течение более 3 месяцев), включая пациентов, перенесших трансплантацию органов, женщин детородного возраста и людей, получающих ГКС в очень высокой дозе. Исключением являются пациенты, получающие ингаляционные ГКС, и лица с низкой клубочковой фильтрацией (< 30 мл/мин). Всем пациентам, получающим ГКС в дозе от 2,5 мг/сут и более в течение более 3 месяцев, предписывается оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (600–800 МЕ/сут), а также модифицировать стиль жизни (сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, ограничение потребления алкоголя) [41, 48].

При устранении факторов риска, выполнении физических упражнений и приеме препаратов кальция и витамина D3 наблюдается стабилизация костной плотности или некоторый ее прирост [49].

Особое внимание уделяется мерам по профилактике падений: отмена снотворных, седативных и психотропных препаратов, коррекция зрения, лечение сопутствующих заболеваний внутренних органов, а при высоком риске переломов шейки бедренной кости – ношение протекторов бедра. Профилактика остеопороза заключается также в адекватном потреблении кальция, других макро- и микроэлементов с продуктами питания [50–52].

По оценкам ВОЗ, около 2 млрд человек в мире испытывают дефицит тех или иных питательных микроэлементов. При этом доказано, что вклад нерационального питания в развитие болезней сердечно-сосудистой системы, диабета, остеопороза, ожирения, некоторых форм злокачественных новообразований составляет от 30 до 50%. Практически при всех известных заболеваниях, требующих назначения ГКС, у пациентов выявляется недостаток/дисбаланс потребления витаминов,

● **Таблица.** Состав некоторых комбинированных лекарственных препаратов кальция

● **Table.** Composition of some calcium combination drugs

Препарат Состав	Остеоска Osteoscare [®] , Vitabiotics (Великобритания)	Кальцецин Адванс Calcemin [®] Advance, «Байер АО», Россия	Кальций-Д ₃ Никомед, Calcium-D ₃ Nycomed [®] , «Такеда АС», Норвегия	Витрум остеомар Vitrum [®] Osteomag, Unipharm, Inc. (США)
Кальций (мг)	400	500	1250	600
Соль кальция	Карбонат	Цитрата тетрагидрат + карбонат	Карбонат	Карбонат
Витамин D (МЕ)	100	200	200	200
Магний (мг)	150	40	6	40
Цинк (мг)	5	7,5	-	7,5
Медь (мг)	-	1,0	-	1,0
Марганец (мг)	-	1,8	-	1,8
Бор (мкг)	-	250	-	250

микроэлементов. У больных ревматоидным артритом отмечается недостаточное потребление витаминов А, В2, С, Е, β-каротина [53–55].

Фактическое среднесуточное потребление кальция больными ревматоидным артритом было на 28,7% меньше по сравнению со «здоровыми копиями» ($819,7 \pm 420,2$ и $1149,0 \pm 402,7$ мг/сут соответственно ($p < 0,001$)). Уровень ионизированного кальция в плазме крови при ревматоидном артрите составлял $1,01 \pm 0,06$ ммоль/л при норме 1,09–1,31 ммоль/л, статистически значимо ниже контрольной группы ($p < 0,001$) [56].

Исследования в соответствии с социальной программой «Остеоскрининг Россия» (2011–2013 гг.) показали, что среднее потребление кальция мужчинами составляет 635 мг, женщинами – 683 мг в день, т. е. необходимую по возрасту норму получали только 6% мужчин и 9% женщин [25, 57].

Недостаточное поступление кальция с пищей должно корректироваться приемом содержащих его препаратов, что способствует повышению МПКТ (в среднем на 0,25% в год). Особенно отчетливый эффект препаратов кальция на костную массу зарегистрирован в первый год лечения, преимущественно в участках скелета с преобладанием трабекулярной кости. Потери МПКТ у лиц, получавших адекватное количество кальция, было существенно ниже 1% в год, а у тех, кто не получал препараты кальция, эти потери превышали 1% в год [58, 59].

Оптимальной солью кальция для приема внутрь является карбонат, а также возможно его сочетание с цитратом [60, 61]. Состав некоторых представленных на российском рынке препаратов кальция с витамином D представлен в таблице.

Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма, минерализации и структуры. Основным депо магния в человеческом организме является именно костная ткань. Кроме кальция и магния, также и марганец, медь, цинк и бор принято называть остеотропными

минералами, способствующими синтезу коллагена и эластина [62].

Проведенные исследования подтвердили превышение эффективности комплексных препаратов кальция и витамина D над монопрепаратом карбоната кальция, который только стабилизирует минеральную плотность костной ткани позвоночника. Назначение Витрума Остеомага и Кальция-Д₃ Никомед женщинам 50–70 лет приводило к сопоставимому повышению МПКТ в поясничном отделе позвоночника, более выраженному у женщин после 60 лет [3].

Бисфосфонаты показаны для профилактики и лечения ГИО, а терипаратид – для лечения заболевания [23]. Алендронат, ризедронат и золедроновая кислота предотвращают раннее снижение МПКТ при ГИО и повышают ее у пациентов с уже установленным ГИО. Применение ризедроната снижало количество вертебральных переломов. Бисфосфонаты имеют патогенетическую точку приложения при ГИО, т. к. существует период повышенной резорбции костной ткани после воздействия ГКС, и их введение способствует стабилизации МПКТ [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, с одной стороны, является одной из наиболее частых причин вторичных вариантов заболевания эндокринной природы, а с другой – затрагивает профессиональные сферы значительного количества медицинских специальностей в связи с широким терапевтическим использованием глюкокортикостероидов. Знание патогенеза обеспечивает грамотную профилактику, базисом которой может служить назначение комплексных препаратов, содержащих витамин D, кальций и синергичные остеотропные микроэлементы.



Поступила / Received 15.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2019
Принята в печать / Accepted 27.12.2019

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Остеопороз. Клинические рекомендации*. М.: МЗ РФ; 2016. 104 с. Режим доступа: https://www.endocrin-centr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteoporosis_2016.pdf.
- Cannarella R., Barbagallo F., Condorelli R.A., Aversa A., La Vignera S., Calogero A.E. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *J Clin Med*. 2019;8(10):1564. doi: 10.3390/jcm8101564.
- Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):36–39. doi: 10.14412/1995-4484-2005-554.
- Вербова А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):90–97. doi: 10.17116/terarkh201789590-97.
- Liu J., Curtis E.M., Cooper C. et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1149–1164. doi: 10.1007/s40618-019-01041-6.
- Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V. et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos*. 2012;23(23):2239–2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3.
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2011;14(2):7–10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2017/5/downloads/ru/1004036602017051090>.
- Mirza F., Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131–R151. doi: 10.1530/EJE-15-0118.
- Доскина Е.В. Пациент с остеопорозом на приеме врача-терапевта: с чего начать и на что обратить внимание? *Терапия*. 2017;5(15):22–28. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/edition/9815>.
- Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T., et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1720–1728. doi: 10.1002/art.10408.
- Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T., et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(5):805–11. doi: 10.1136/ard.59.10.805.
- Lodder M.C., Haugeberg G., Lems W.F., et al. Radiographic Damage Associated With Low Bone Mineral Density and Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):209–15. doi: 10.1002/art.10996.
- Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G., et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28(11):1143–50. doi: 10.1007/s00296-008-0576-x.
- Таскина Е.А., Алексеева Л.И. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):562–571. doi: 10.14412/1995-4484-2014-562-571.
- Болезнь Иценко – Кушинга: клинические рекомендации. 2016. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr84_bolezni_itsenko-kushinga.pdf.
- Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Solodovnikov A.G., Dragunova N.V., Melnichenko G.A. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome*. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York; 2013. 55 p.
- Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Никанкина Л.В. Оценка диагностических возможностей коллагенового маркера костеобразования (P1NP) в сравнении с остеокальцином при болезни Иценко – Кушинга. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(1):10–17. doi: 10.14341/osteo10266.
- Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Дедов И.И. Новые биомаркеры регуляции костного ремоделирования при акромегалии и эндогенном гиперкортицизме. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):33–41. doi: 10.14341/omet9447.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(7):777–787. doi: 10.1007/s001980200108.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993–1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med*. 2000;93(2):105–111. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105.
- Kanis J.A., Johansson H., Odén A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):809–816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
- Дыдыкина И.С., Баранова И.А., Maslova K.A., Беневоленская Л.И. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):69–75. doi: 10.14412/1995-4484-2005-561.
- Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(1):50–60. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406.
- Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В., Фекистов А.Ю., Насонов Е.Л. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):310–315. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
- Barbour K.E., Lui L.Y., Ensrud K.E., Hillier T.A., LeBlanc E.S., Ing S.W. et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2057–2064. doi: 10.1002/jbmr.2245.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2000;13(10):777–787. doi: 10.1007/s001980200108.
- De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G., Lammers J.W., Cooper C., Van Staa T.P. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208–214. doi: 10.1002/art.22294.
- Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M., Kotlov T.V., LaHive K., LeBoff M.S. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2001;345(9):941–947. doi: 10.1056/NEJMoa002304.
- Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.P. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiology and Therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(13):1319–1328. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
- Pereira R.C., Delany A.M., Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone*. 2002;30(5):685–691. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00687-7.
- Delany A.M., Durant D., Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*. 2001;15(10):1781–1789. doi: 10.1210/mend.15.10.0704.
- Giustina A., Mazziotti G., Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535–559. doi: 10.1210/er.2007-0036.
- Dallas S.L., Prideaux M., Bonewald L.F. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658–690. doi: 10.1210/er.2012-1026.
- Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):409–447. doi: 10.1152/physrev.00011.2015.
- Yakar S., Canalis E., Sun H., Mejia W., Kawashima Y., Nasser P., et al. Serum IGF-1 determines skeletal strength by regulating subperiosteal expansion and trait interactions. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1481–1492. doi: 10.1359/jbmr.090226.
- Баранова И.А., Ершова О.Б., Анаев Э.Х. и др. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОРТ). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):58–64. doi: 10.17116/terarkh201587558-64.
- Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В. и др. Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):187–190. doi: 10.14412/1995-4484-2016-187-190.
- Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B., et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 1993;119(10):963–968. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001.
- Hall G.M., Spector T.D., Griffin A.J., et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1510–1516. doi: 10.1002/art.1780361105.
- Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):144–151. doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
- Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика,

- факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):13-17. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1454.
43. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S., Vacek P.M., Cooper S.M. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;(125):961-968. doi: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004.
 44. Raterman H.G., Bultink I.E.M., Lems W.F. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs*. 2019 Jul;79(10):1065-1087. doi: 10.1007/s40265-019-01145-6.
 45. Rossini M., Viapiana O., Vitiello M. et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Rheumatismo*. 2017;69(1):30-39. doi: 10.4081/rheumatismo.2017.922.
 46. Park S.Y., Gong H.S., Kim K.M. et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018;25(4):195-211. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.195.
 47. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137.
 48. Евстигнеева Л., Кожемякина Е., Негодаева Е. и др. Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоротическими переломами позвонков. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):49-55. doi: 10.14412/1995-4484-2014-49-55.
 49. Евстигнеева Л.П., Лесняк О.М., Кузнецова Н.М. и др. Обучение пациентов с остеопорозом: результаты многоцентрового рандомизированного исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(1):18-24. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2013/1/031726_6130201314.
 50. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):580-593. Available at: <https://medblog.su/prochie-tematiki/osteobennosti-pobochnyh-effektov-glyukokortikoidov-v-sravnenii-s-proyavleniyami-endogenno-giperkortitsizma-dreval-a-v-budul-n-a-komerus-i-v-britvin-t-a-glazkov-a-a.html>.
 51. Гависова А.А., Твердилова М.А., Якушевская О.В. Остеопороз: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2012;(21):1110-1113. Режим доступа: <https://techenie-osteoporoza.ru/osteoporo-z-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-2/>.
 52. Торопцова Н.В., Фекистов А.Ю. Риск падений у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):705-711. doi: 10.14412/1995-4484-2016-705-711.
 53. Choi H.K. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):141-6. doi: 10.1097/01.cco.0000152664.87204.3c.
 54. Benito-Garcia E., Feskanich D., Hu F.B., et al. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16. doi: 10.1186/ar2123.
 55. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Мартинчик Э.А. и др. Фактическое потребление витаминов-антиоксидантов населением России. *Вопросы питания*. 2005;74(4):9-13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/15663413>.
 56. Ходырев В.Н., Мартинчик А.Н., Лесняк О.М. и др. Обеспеченность витаминами и кальцием при ревматоидном артрите: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):38-44. doi: 10.14412/1995-4484-2015-38-44.
 57. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. *Фарматека*. 2012;(6):90-3. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8412>.
 58. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;(342):d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
 59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2814-2857. Available at: http://journaldatabase.info/articles/scientific_opinion_on_tolerable_upper_intake.html.
 60. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-408. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408.
 61. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis related fractures. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(6):436-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817154>.
 62. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий врач*. 2014;(5):69-74. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435966/>.
 63. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):415-420. doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420.

References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Osteoporosis. Clinical guidelines*. M.: Ministry of Health of the RF; 2016. 104 p. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteoporosis_2016.pdf.
2. Cannarella R., Barbagallo F., Condorelli R.A., Aversa A., La Vignera S., Calogero A.E. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *J Clin Med*. 2019;8(10):1564. doi: 10.3390/jcm8101564.
3. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Primary osteoporosis prophylaxis with different calcium preparations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):36-39. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2005-554.
4. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Osteoporosis: Current state of the art. *Terapevticheskiy arxiv = Therapeutic archive*. 2017;89(5):90-97. doi: 10.17116/terarkh201789590-97.
5. Liu J., Curtis E.M., Cooper C. et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1149-1164. doi: 10.1007/s40618-019-01041-6.
6. Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V. et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos*. 2012;(23):2239-2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-5.
7. Lesnyak O.M. Osteoporosis: audit of problem in Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2011;14(2):7-10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2017/5/downloads/ru/1004036602017051090>.
8. Mirza F., Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-R151. doi: 10.1530/EJE-15-0118.
9. Doskina E.V. Osteoporosis patient at a GP appointment: where to start and what to look for? *Terapiya = Therapy*. 2017;5(15):22-28. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/edition/9815>.
10. Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T., et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1720-1728. doi: 10.1002/art.10408.
11. Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T., et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:805-11. doi: 10.1136/ard.59.10.805.
12. Lodder M.C., Haugeberg G., Lems W.F., et al. Radiographic Damage Associated With Low Bone Mineral Density and Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):209-15. doi: 10.1002/art.10996.
13. Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G., et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28(11):1143-50. doi: 10.1007/s00296-008-0576-x.
14. Taskina E.A., Alekseeva L.I. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):562-571. doi: 10.14412/1995-4484-2014-562-571.
15. *Cushing's basophilism: clinical guidelines*. 2016. (In Russ.) Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr84_bolezni_cenkenkushinga.pdf.
16. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Solodovnikov A.G., Dragunova N.V., Melnichenko G.A. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome*. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York; 2013. 55 p.

17. Tsoriev T.T., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Y., Nikankina L.V. Evaluation of diagnostic potential of the collagen osteogenesis marker (P1NP) compared with osteocalcin in Cushing's disease. *Osteoporosis and Bone Diseases = Osteoporoz i osteopatii*. 2019;22(1):10-17. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo10266.
18. Tsoriev T.T., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Y., Mel'nichenko G.A., Ilyin A.V., Nikankina L.V., Dedov I.I. New biomarkers of bone remodeling regulation in patients with acromegaly and endogenous hypercortisolism. *Obesity and metabolism = Ozhirenie i metabolism*. 2018;15(3):33-41. doi: 10.14341/omet9447.
19. van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2002;13(7):777-787. doi: 10.1007/s001980200108.
20. van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993.
21. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med*. 2000;93(2):105-111. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105.
22. Kanis J.A., Johansson H.G., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis Int*. 2011;22(8):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
23. Dydykina I.S., Baranova I.A., Maslova K.A., Benevolenskaya L.I. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):69-75. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2005-561.
24. Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A., et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: The severity of the disease in a Russian patient population: A cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50-60. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406.
25. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V., Feklistov A.Y., Nasonov E.L. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteo-screening Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):310-315. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
26. Barbour K.E., Lui L.Y., Ensrud K.E., Hillier T.A., LeBlanc E.S., Ing S.W. et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2057-2064. doi: 10.1002/jbmr.2245.
27. van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2000;13(10):777-787. doi: 10.1007/s001980200108.
28. De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G., Lammers J.W., Cooper C., Van Staa T.P. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208-214. doi: 10.1002/art.22294.
29. Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M., Kotlov T.V., LaHive K., LeBoff M.S. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2001;345(9):941-947. doi: 10.1056/NEJMoa002304.
30. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.P. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiology and Therapy. *Osteoporosis Int*. 2007;18(13):1319-1328. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
31. Pereira R.C., Delany A.M., Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone*. 2002;30(5):685-691. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00687-7.
32. Delany A.M., Durant D., Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*. 2001;15(10):1781-1789. doi: 10.1210/mend.15.10.0704.
33. Giustina A., Mazziotti G., Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535-559. doi: 10.1210/er.2007-0036.
34. Dallas S.L., Pridoux M., Bonewald L.F. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658-690. doi: 10.1210/er.2012-1026.
35. Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):409-447. doi: 10.1152/physrev.00011.2015
36. Yakar S., Canalis E., Sun H., Mejia W., Kawashima Y., Nasser P., et al. Serum IGF-1 determines skeletal strength by regulating subperiosteal expansion and trait interactions. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1481-1492. doi: 10.1359/jbmr.090226.
37. Baranova I.A., Rshova O.B., Anaev E.Kh. Analysis of the state-of-the-art of consulting medical care to patients with glucocorticoid-induced osteoporosis or its risk according to the data of a questionnaire survey (GLUCOST study). *Terapevticheskij arxiv = Therapeutic archive*. 2015;87(5):58-64. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587558-64.
38. Ershova O.B., Belova K.Yu., Barysheva Yu.V., et al. The multifactorial pattern of osteoporosis: A review of the researches of the Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):187-190. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-187-190.
39. Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B., et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 1993;119(10):963-968. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001.
40. Hall G.M., Spector T.D., Griffin A.J., et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1510-1516. doi: 10.1002/art.1780361105.
41. Toroptsova N.V. Review of American College of Rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):144-151. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
42. Dydykina I.S., Alekseeva L.I. Osteoporosis prior to rheumatoid arthritis: diagnosis, factory risk, perelomy, lechenie. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13-17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2011-1454.
43. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S., Vacek P.M., Cooper S.M. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125(9):961-968. doi: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004.
44. Raterman H.G., Bultink I.E.M., Lems W.F. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Drugs*. 2019 Jul;79(10):1065-1087. doi: 10.1007/s40265-019-01145-6.
45. Rossini M., Viapiana O., Vitiello M. et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Reumatismo*. 2017;69(1):30-39. doi: 10.4081/reumatismo.2017.922.
46. Park S.Y., Gong H.S., Kim K.M. et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018;25(4):195-211. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.195.
47. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137.
48. Evstigneeva L.P., Kozhemyakina E.V., Negodaeva E.V. et al. Efficacy of physical exercises in patients with osteoporotic vertebral fractures. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):49-55. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-49-55.
49. Evstigneeva L.P., Lesnyak O.M., Kuznetsova N.M. et al. Educating patients with osteoporosis: results of a multicenter randomized study. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16(1):18-24. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2013/1/031726_6130201314.
50. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):580-593. Available at: <https://medblog.su/prochie-tematiki/osobennosti-pobochnyh-effektov-glyukokortikoidov-v-sravnienii-s-proyavleniyami-endogennogo-giperkortizizma-dreval-a-v-budul-n-a-komerdus-i-v-britvin-t-a-glazkov-a-a.html>.
51. Gavisova A.A., Tverdikova M.A., Jakuchevskaja O.B. Osteoporosis: a modern view of the problem. *RMZh = RMI*. 2012;21(1):1110-1113. (In Russ.) Available at: <https://lechenie-osteoporoza.ru/osteoporoze-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-2/>.
52. Toroptsova N.V., Feklistov A.Y. The risk of falls in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):705-711. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-705-711.
53. Choi H.K. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):141-6. doi: 10.1097/01.cco.0000152664.87204.3c.
54. Benito-Garcia E., Feskanich D., Hu F.B., et al. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16. doi: 10.1186/ar2123.
55. Martinchik A.N., Baturin A.K., Martinchik E.A., et al. Actual consumption of antioxidant vitamins population of Russia. *Voprosy pitaniya = Voprosy pitaniya*. 2005;74(4):9-13 (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/15663413>.

56. Khodyrev V.N., Martinchik A.N., Lesnyak O.M., et al. Provision of vitamins and calcium in rheumatoid arthritis: Estimation of intake and plasma concentrations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):38–44. doi: 10.14412/1995-4484-2015-38-44.
57. Nikitinskaya O.A., Toropectsova N.V. The social program «Osteoskrining Russia» in action. *Farmateka = Farmateka*. 2012;(6):90–3 (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8412>.
58. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;(342):d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2814–2857. Available at: http://journaldatabase.info/articles/scientific_opinion_on_tolerable_upper_intake.html.
60. Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toropectsova N.V., et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendation). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):403–408. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408.
61. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis related fractures. *Eur J Clin. Invest.* 1996;26(6):436–442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817154>.
62. Gromova O.A., Torshin I.YU., Limanova O.A. Calcium and its synergists in support of connective and bone tissue structure. *Lechashchiy vrach*. 2014;(5):69–74. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435966/>.
63. Nikitinskaya O.A., Toropectsova N.V., Nasonov E.L. Osteoporosis treatment adherence: results from a retrospective cohort study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):415–420. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль», 150031, Россия, Ярославль, Суздальское ш.; 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Ларина Анна Алексеевна, студентка 5-го курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: apple950@mail.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Non-state Health Facility «Road Clinical Hospital JSC «Russian Railways» at Yaroslavl Station», 21 Suzdal'skoe Sh., Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Anna A. Larina, fifth year student, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: apple950@mail.ru

Эффективность препаратов замедленного структурно-модифицирующего действия в зависимости от фенотипа остеоартрита

М.А. Кабалык, ORCID: 0000-0003-0054-0202, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2

Резюме

Цель исследования. Дать оценку эффективности фиксированной комбинации хондроитина и глюкозамина сульфата (Терафлекс, Байер) в лечении остеоартрита (ОА) в зависимости от молекулярного фенотипа заболевания.

Материалы и методы. В 6-месячное проспективное открытое рандомизированное исследование включено 65 пациентов с ОА коленных суставов, которым назначалась терапия препаратом Терафлекс (Байер) в суточной дозе 1500 мг + 1200 мг. Клиническую оценку суставного статуса проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли и опросника WOMAC, в сыворотке крови определяли концентрации CRTAP (хрящ-ассоциированный протеин), OSGIN-1 (индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1), IL-1 β (интерлейкин-1 бета). Измерения указанных параметров производили в начале исследования, через 3 и 6 месяцев.

Результаты. Установлено, что скорость наступления терапевтического эффекта и влияние на молекулярные паттерны воспаления и оксидативного стресса зависит от фенотипа заболевания. Так, при оксидативном и смешанном фенотипах заболевания наблюдается клиническая эффективность при лечении Терафлексом уже через 3 месяца от начала терапии. Показатели оксидативного стресса на фоне лечения снижались в группе больных с оксидативным фенотипом заболевания, в то время как уровень интерлейкина-1 достоверно снижался только в группах больных воспалительным и смешанным фенотипами ОА.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Терафлекс (Байер) для лечения больных ОА. Результаты исследования свидетельствуют о таргетном влиянии фиксированной комбинации хондроитин+глюкозамин на молекулярные механизмы заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит, фенотип, Терафлекс, хондроитин, глюкозамин

Для цитирования: Кабалык М.А. Эффективность препаратов замедленного структурно-модифицирующего действия в зависимости от фенотипа остеоартрита. *Медицинский совет*. 2019;(21):136-141. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-136-141.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of drugs with delayed-release structurally modified action depending on the phenotype of osteoarthritis

Maksim A. Kabalyk, ORCID: 0000-0003-0054-0202, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Vladivostok State Medical University; 2, Ostryakova pr-t, Vladivostok, Primorski Krai, 690002, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of a fixed combination of honadroitin and glucosamine sulfate (Teraflex, Bayer) in the treatment of osteoarthritis (OA), depending on the molecular phenotype of the disease.

Materials and methods. A 6-month prospective, open, randomized trial included 65 patients with OA of the knee joints who were prescribed therapy with Teraflex (Bayer) daily dose of 1500 mg + 1200 mg. Kinetic assessment of articular status was performed using a visual analogue pain scale and a WOMAC questionnaire, and serum concentrations of CRTAP (cartilage-associated protein), OSGIN-1 (oxidative stress-induced growth inhibitor 1), IL-1 β (interleukin-1 beta) were determined in blood serum. Measurements of these parameters were made at the beginning of the study, after 3 and 6 months.

Results. It was established that the rate of onset of the therapeutic effect and the effect on the molecular patterns of inflammation and oxidative stress depend on the phenotype of the disease. So, with oxidative and mixed phenotypes of the disease, clinical efficacy is observed in the treatment of teraflex after 3 months from the start of therapy. Indicators of oxidative stress during treatment decreased in the group of patients with the oxidative phenotype of the disease, while the level of interleukin-1 significantly decreased only in groups of patients with inflammatory and mixed OA phenotypes.

Conclusions. The results indicate the effectiveness and safety of the drug Teraflex (Bayer) for the treatment of patients with OA. The results of the study indicate the targeted effect of a fixed combination of chondroitin + glucosamine on the molecular mechanisms of the disease.

Keywords: osteoarthritis, phenotype, Teraflex, chondroitin, glucosamine

For citation: Кабалык М.А. Effectiveness of drugs with delayed-release structurally modified action depending on the phenotype of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):136-141. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-136-141.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия структурно-модифицирующими препаратами замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for OA – SYSADOA) на сегодняшний день является ключевым методом управления остеоартритом (ОА) [1]. Вместе с тем продолжается дискуссия относительно эффективности применения SYSADOA у больных ОА. Так, в ряде исследований применение данной группы препаратов не показало эффективности относительно снижения боли и функционального дефицита [2, 3, 4]. В подавляющем большинстве других рандомизированных исследований и метаанализов, напротив, была показана краткосрочная и долгосрочная эффективность SYSADOA при ОА [5, 6]. В 2013 году в систематическом обзоре Reginster J.Y. и соавт. была показана высокая эффективность фиксированных комбинаций хондроитина и глюкозамина, превосходящая таковую при монотерапии [7]. Учитывая несогласованность мнений экспертов и результатов исследований относительно эффективности SYSADOA, особую актуальность приобретает тезис о том, что когорта больных ОА является фенотипически гетерогенной [8, 9]. При этом неоднородность когорты больных реализуется на клиническом, молекулярном и структурном уровнях [10, 11, 12, 13]. Понятие о фенотипической неоднородности ОА позволило предположить, что клиническая картина, эффективность того или иного метода лечения определяется особенностями эндотипа заболевания.

Нами ранее были разработаны критерии диагностики молекулярных эндотипов ОА [14], что позволило выявить три когорты больных, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ с воспалительным, оксидативным и смешанным молекулярными эндотипами заболевания. Такая градация может быть интересна в плане прогнозирования эффективности тех или иных методов лечения ОА с позиций персонализированных подходов. Мы предполагаем, что молекулярные фенотипические особенности ОА способны определять эффективность терапии препаратами SYSADOA.

Цель исследования – дать оценку эффективности фиксированной комбинации хондроитин + глюкозамин (Терафлекс, Байер) в лечении остеоартрита в зависимости от молекулярного фенотипа заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 6-месячное проспективное открытое исследование включено 65 пациентов с ОА коленных суставов. Диагноз установлен в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR 2010 г.). Клиническая характеристика групп больных приведена в *таблице 1*. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование, онкологические заболевания, гемохроматоз, микрокристаллические артриты, системные заболевания соединительной ткани, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, сердечная недостаточность III–IV функ-

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика исследуемых групп (Me [25; 75])

● **Table 1.** Clinical characteristics of the study groups (Me [25; 75])

Показатель	Эндотип		
	Воспалительный (n = 9)	Оксидативный (n = 28)	Смешанный (n = 28)
Возраст, годы	63 [59; 69]	58 [53; 62]	60 [55; 66]
Пол, n	мужчины – 1 женщины – 8	мужчины – 4 женщины – 24	мужчины – 3 женщины – 25
Возраст дебюта ОА, годы	59 [54; 65]	55 [50; 61]	56 [53; 65]
ИМТ, кг/м ²	30,9 [30,4; 38,2]	32,03 [30,1; 36,4]	31,39 [28,6; 35,1]

циональных классов, перенесенный в течение 24 месяцев инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Исследование выполнено на базе КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 3». Прием пациентов осуществлялся в кабинете врача-ревматолога. С целью верификации диагноза выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях на цифровом аппарате «Электрон». Рентгенологическую стадию гонартроза оценивали согласно классификации Kellgren-Lowrance: I стадия – 16 (24,6%), II стадия – 39 (55,4%), III–IV стадии – 10 (20,0%).

Всем больным после установления диагноза назначалась терапия SYSADOA в фиксированной комбинации хондроитина сульфат + глюкозамина сульфат (Терафлекс, Байер) в суточной дозе 1500 мг + 1200 мг. Клиническую оценку суставного статуса проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и опросника WOMAC в начале исследования, через 3 и 6 месяцев.

Серологическое тестирование образцов крови пациентов проведено в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Для определения в начале и конце исследования CRTAP (хрящ-ассоциированный протеин), OSGIN-1 (индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1), IL-1 β (интерлейкин-1 бета) использован иммуноферментный анализ с помощью коммерческих наборов ELISA kits производства Cloud-Clone Corp., США.

Статистический анализ результатов проведен в программной среде Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описано посредством среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm m$), ранговых показателей с помощью медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных определена с помощью непараметрического z-критерия Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что в течение 6-месячного наблюдения нежелательные реакции были зафиксированы у четырех человек (6,1%). Они были представлены дискомфортом в эпигастрии после приема препарата и не требовали его отмены.

Эффективность лечения фиксированной комбинацией хондроитина сульфат + глюкозамина сульфат у больных с разными молекулярными субтипами ОА оценивалась по динамике уровня боли и функционального дефицита с использованием шкалы ВАШ, WOMAC. При этом оценку симптомов оценивали в начале лечения, через 3 и 6 месяцев (табл. 2).

Исходно уровень боли, измеренный по ВАШ, был статистически наименьшим у больных с воспалительным эндотипом по сравнению с группами оксидативного и смешанного (соответственно $z = -2,5, p = 0,01$; $z = -2,7, p = 0,008$), но достоверно не различался при сравнении больных с оксидативным и смешанным фенотипом ($z = 1,6, p = 0,2$). Оценка суставного статуса больных ОА по анкете WOMAC показала также наименьший уровень боли у больных воспалительным подтипом по сравнению с группами оксидативного и смешанного субтипов (соответственно $z = -2,6, p = 0,01$; $z = -2,5, p = 0,01$). Функциональный дефицит, по версии WOMAC, был статистически значимо выше у больных со смешанным эндотипом по сравнению с воспалительным и оксидативным (соответственно $z = 2,7, p = 0,008$; $z = 2,5, p = 0,01$). Суммарный балл WOMAC был достоверно выше у больных со смешанным эндотипом по сравнению с воспалительным и оксидативным (соответственно $z = 2,5, p = 0,01$; $z = 2,2, p = 0,03$).

Через 3 месяца у больных с оксидативным и смешанным эндотипами ОА уровень боли достоверно снижался по сравнению с исходными показателями (соответственно

$z = -2,5, p = 0,01$; $z = -2,2, p = 0,02$), но не имел достоверных различий в группе воспалительного субтипа ($z = 1,5, p = 0,3$). Функциональный дефицит через 3 месяца от начала исследования был достоверно ниже в группах воспалительного и оксидативного фенотипов заболевания по сравнению со смешанным (соответственно $z = -2,7, p = 0,008$; $z = -2,5, p = 0,01$). При этом показатель дисфункции суставов, по версии WOMAC, был статистически значимо ниже по сравнению с исходным уровнем только при оксидативном и смешанном фенотипах ОА (соответственно $z = -2,5, p = 0,01$; $z = -2,7, p = 0,008$), но не имел достоверных различий по сравнению с исходными показателями в группе воспалительного эндотипа ($z = 1,7, p = 0,1$). Общая эффективность терапии, оцененная по сумме баллов WOMAC, не имела достоверных различий между группами ($p > 0,05$), но была значимо ниже по сравнению с исходным значением при оксидативном и смешанном фенотипах ОА (соответственно $z = -2,5, p = 0,01$; $z = -2,9, p = 0,0001$). У больных с воспалительным эндотипом данный показатель через 3 месяца также не имел статистически значимых отличий от исходного уровня ($z = 1,6, p = 0,2$).

Через 6 месяцев уровень боли, функционального дефицита и общая эффективность терапии не имели достоверных различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$). Показатель боли был достоверно ниже относительно исходного уровня больных с воспалительным, оксидативным и смешанным эндотипами ОА (соответственно $z = -2,2, p = 0,03$; $z = -2,7, p = 0,008$; $z = -2,8, p = 0,005$). Примечательно, что ни в одной из групп уровень боли не имел достоверных различий по сравнению с показателями трехмесячной давности ($p > 0,05$). В конце исследования функциональный дефицит был достоверно ниже у больных со смешанным эндотипом относительно исходного и трехмесячного уровней (соответственно $z = -2,9, p = 0,001$; $z = -2,7, p = 0,008$). Уровень функциональной недостаточности суставов не имел достоверных

● **Таблица 2.** Динамика клинических показателей в исследуемых группах на фоне лечения

● **Table 2.** Dynamics of clinical scores in the study groups during treatment

Показатель	Месяц	Остеоартрит		
		Воспалительный эндотип	Оксидативный эндотип	Смешанный эндотип
Боль по ВАШ, см	0	5,2 [3,6; 5,4]**	6,5 [6,0; 8,0]	7,3 [6,1; 8,6]
	3	4,1 [2,5; 5,5]	4,4 [2,6; 5,5]#	5,6 [3,2; 6,0]#
	6	3,0 [1,0; 3,2]#	2,2 [1,5; 2,9]#	3 [2,0; 4,6]#
Функциональный дефицит по WOMAC, баллы	0	51,1 [42,7; 61,5]**	78,0 [65,1; 80,0]*	96,4 [90,2; 106,7]
	3	50,5 [39,4; 56,7]*	56,6 [42,1; 63,2]*#	85,9 [69,1; 89,0]#
	6	43,5 [33,4; 46,1]	46,8 [37,0; 55,2]#	63,0 [42,0; 66,4]*x
Сумма баллов по WOMAC, баллы	0	70,2 [58,5; 93,3]*	108,4 [87,0; 115,1]*	125,2 [115,0; 144,0]
	3	64,5 [49,9; 69,1]	77,6 [65,1; 84,1]#	86,3 [69,1; 94,1]#
	6	57,6 [48,3; 64,5]	70,0 [54,2; 74,0]#	74,9 [52,0; 83,5]#

Примечания: * различия статистически значимы по сравнению с оксидативным фенотипом при $p < 0,05$; # различия статистически значимы по сравнению со смешанным фенотипом при $p < 0,05$; x различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем в начале исследования при $p < 0,05$; * различия статистически значимы по сравнению с 3-м месяцем исследования при $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах на фоне лечения
 ● **Table 3.** Dynamics of laboratory parameters in the study groups during treatment

Показатель	Месяц	Остеоартрит		
		Воспалительный эндотип	Оксидативный эндотип	Смешанный эндотип
IL-1 β , пг/мл	0	6,2 [4,4; 8,9] [†]	2,6 [0,8; 3,7] [*]	5,6 [3,8; 8,5]
	6	3,6 [1,4; 4,3] [#]	2,2 [1,3; 3,6]	3,2 [1,4; 3,6] [#]
OASGIN-1, пг/мл	0	4,7 [3,0; 5,2] ^{**}	7,1 [5,8; 8,2]	6,9 [5,4; 7,7]
	6	4,3 [2,9; 5,0]	4,0 [2,8; 5,5] [#]	4,4 [3,0; 5,6]
CRTAP, пг/мл	0	9,4 [5,8; 14,9] [*]	10,5 [9,1; 12,5] [*]	16,8 [15,5; 23,1]
	6	11,4 [7,9; 16,8] [*]	17,2 [12,8; 22,6] ^{*#}	24,9 [23,5; 26,1] [#]

Примечания: [†] различия статистически значимы по сравнению с оксидативным фенотипом при $p < 0,05$; ^{*} различия статистически значимы по сравнению со смешанным фенотипом при $p < 0,05$; [#] различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем в начале исследования при $p < 0,05$.

различий по сравнению с трехмесячным уровнем в группах воспалительного и оксидативного фенотипа ($p > 0,05$), но был достоверно ниже исходных значений у больных с оксидативным фенотипом ОА ($z = -2,5$, $p = 0,01$). Общая эффективность терапии (сумма баллов WOMAC) через 6 месяцев не имела достоверных различий во всех группах относительно исходного уровня ($p > 0,05$), но была достоверно ниже относительно исходных значений в группах оксидативного и смешанного субтипов (соответственно $z = -2,9$, $p = 0,001$; $z = -2,9$, $p = 0,001$).

Проведен анализ динамики молекулярных маркеров воспаления, окислительного статуса и хрящевого обмена на фоне лечения (табл. 3). Исходная концентрация IL-1 β была достоверно ниже у больных с оксидативным эндотипом ОА по сравнению с воспалительным и смешанным фенотипом (соответственно $z = -2,4$, $p = 0,02$; $z = -2,2$, $p = 0,03$). При этом уровень OASGIN-1 был статистически значимо ниже у больных с воспалительным фенотипом относительно больных с оксидативным и смешанным эндотипами заболевания (соответственно $z = -2,3$, $p = 0,03$; $z = -2,2$, $p = 0,03$). Исходно уровень CRTAP был статистически значимо ниже у больных с воспалительным и оксидативным молекулярными подтипами по сравнению со смешанным субтипом ОА (соответственно $z = -2,4$, $p = 0,02$; $z = -2,2$, $p = 0,03$).

Анализ динамики маркеров воспаления, оксидативно-гормонального стресса и хрящевого метаболизма показал, что через 6 месяцев лечения концентрация IL-1 была достоверно ниже относительно исходных данных в группах больных с воспалительным и смешанным эндотипами ОА (соответственно $z = -2,1$, $p = 0,04$; $z = -2,2$, $p = 0,03$), но не имела статистически значимых различий в группе воспалительного фенотипа ($z = -1,6$, $p = 0,2$). Уровень OASGIN-1 достоверно снижался через 6 месяцев только в группе оксидативного фенотипа ($z = -2,4$, $p = 0,02$). Через 6 месяцев лечения фиксированной комбинацией хондроитина/глюкозамина концентрация CRTAP была достоверно выше у больных со смешанным фенотипом относительно оксидативного и воспалительного эндотипов (соответственно $z = -2,5$, $p = 0,01$; $z = -2,7$, $p = 0,008$). При этом CRTAP статистически значимо повышался относи-

тельно исходного уровня только в группах больных ОА с оксидативным и смешанным фенотипами (соответственно $z = -2,2$, $p = 0,03$; $z = -2,2$, $p = 0,03$), но не имел различий относительно исходного уровня у больных воспалительным эндотипом ОА ($z = -1,8$, $p = 0,08$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование, целью которого было установить терапевтические возможности препаратов SYSADOA в виде фиксированной комбинации хондроитина сульфат + глюкозамина сульфат в суточной дозе 1500 мг + 1200 мг у больных с разными молекулярными субтипами ОА, показало общую безопасность и клиническую эффективность данного подхода. Вместе с тем было показано, что у больных с воспалительным эндотипом ОА на фоне лечения препаратом Терафлекс уровень боли достоверно снижался только к 6-му месяцу исследования. Уровень функционального дефицита на протяжении всего лечения достоверно не менялся. У больных с воспалительным эндотипом на фоне лечения отмечено снижение провоспалительного цитокина IL-1 β , в то время как OASGIN-1 и CRTAP достоверно не менялись. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение препаратов хондроитин+глюкозамин (1500+1200 мг/сут) в течение 6 месяцев у больных с воспалительным эндотипом ОА оказывает влияние на уровень боли только к шестому месяцу терапии, при этом не оказывает влияния на показатели дисфункции суставов. Эти данные свидетельствуют о низкой эффективности данного терапевтического подхода у больных с воспалительным эндотипом заболевания. Полученные результаты можно объяснить прямым влиянием хондроитина и глюкозамина на продукцию провоспалительных цитокинов в тканях суставов [2, 11, 13, 15]. Однако данная когорта больных, как сообщалось ранее, характеризуется относительно низкими параметрами альгофункционального и структурного статуса [14]. Кроме того, воспалительный фенотип реализуется через дисбаланс факторов роста и дифференцировки. Можно предположить, что хондроитин и глюкозамин не имеют патофизиологических «точек приложения» при

данном эндотипе заболевания и имеются весомые основания предложить субстанции, реализующие эффекты на клеточный фенотип хондроцитов и остеоцитов [16, 17].

При применении комбинации хондроитин/глюкозамин в течение шести месяцев у больных ОА с оксидативным эндотипом уровень боли и функционального дефицита достоверно снижались уже к третьему месяцу исследования, но в дальнейшем достоверно не менялись. В данной группе больных было отмечено снижение концентрации OASGIN-1 и повышение CRTAP, что свидетельствует о снижении оксидативной нагрузки и повышении активности образования внеклеточного матрикса. Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности препарата Терафлекс в когорте больных с оксидативным фенотипом ОА. Это объясняется существенным отличием патогенеза данного фенотипа, который реализуется по «классическому» сценарию свободнорадикального окисления. Известно, что фиксированная комбинация хондроитина и глюкозамина снижает уровень оксидативного стресса в течение уже 28 дней от начала терапии [18]. Активные формы кислорода, индуцированные ишемией хряща и субхондральной кости вследствие нарушения сосудистых паттернов, способствуют активации патологического внутриклеточного каскада ядерного фактора каппа В [19, 20, 21], который, в свою очередь, запускает транскрипцию генов MMPs, цитокинов, хемокинов, приводящих к деградации внеклеточного матрикса [22, 23]. Более того, активное свободнорадикальное окисление способствует повреждению ДНК и формированию патологического фенотипа хондроцитов [24, 25].

Больные со смешанным фенотипом, имевшие исходно более высокие показатели боли и дисфункции суставов, на фоне лечения продемонстрировали снижение уровня боли и функционального дефицита уже к третьему месяцу исследования. Примечательно, что показатель дисфункции суставов продолжал снижаться на протяжении всего исследования. В данной группе было отмечено снижение уровня IL-1 β и повышение CRTAP, что может свидетельствовать о снижении катаболического стресса и усилении образования внеклеточного матрикса. Полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности фик-

сированной комбинации хондроитин+глюкозамин (1500+1200 мг/сут) у больных смешанным фенотипом ОА. Как уже сообщалось, смешанный эндотип реализуется через патогенетические механизмы ангиопротекции, эндотелиальной дисфункции и апоптоза. Также известно, что хондроитина сульфат положительно влияет на функцию эндотелия, замедляет процессы атерогенеза [26, 27]. Глюкозамин обладает регулирующим влиянием на аутофагию и запрограммированную клеточную смерть путем регуляции сигнального каскада m-TOR [28, 29]. Применение фиксированной комбинации хондроитина и глюкозамина на животной модели спонтанного ОА у морских свинок линии Хартли способствовало нормализации клеточного фенотипа, ингибировало апоптоз [30].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Терафлекс (Байер) для лечения больных ОА. Установлено, что скорость наступления терапевтического эффекта и влияние на молекулярные паттерны воспаления и оксидативного стресса зависят от фенотипа заболевания. Так, при оксидативном и смешанном фенотипах заболевания наблюдается клиническая эффективность при лечении Терафлексом уже через 3 месяца от начала терапии. Показатели оксидативного стресса на фоне лечения снижались в группе больных с оксидативным фенотипом заболевания, в то время как уровень интерлейкина-1 достоверно снижался только в группах больных воспалительным и смешанным фенотипами ОА. Эти данные свидетельствуют о таргетном влиянии фиксированной комбинации хондроитин + глюкозамин на молекулярные механизмы заболевания. Предложенная фенотипическая классификация больных актуальна с молекулярно-патогенетических и терапевтических позиций и может быть использована при планировании дальнейших исследований по эффективности и безопасности методов лечения остеоартрита в больших когортах больных.



Поступила / Received 13.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 02.11.2019

Принята в печать / Accepted 19.11.2019

Список литературы / References

1. Reginster J.L., Arden N.K., Haugen I.K., Rannou F., Cavalier E., Bruyère O., et al. Guidelines for the conduct of pharmacological clinical trials in hand osteoarthritis: Consensus of a Working Group of the European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):1–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.003.
2. Hughes R., Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology.* 2002;41(3):279–284. Available at: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/3/279/1784262>.
3. Rindone J.P., Hiller D., Collacott E., Nordhaugen N., Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med.* 2000;172(2):91–94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1070762/>.
4. McAlindon T., Formica M., LaValley M., Lehmer M., Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med.* 2004;117(9):643–649. Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343\(04\)00477-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343(04)00477-2).
5. Leffler C.T., Philippi A.F., Leffler S.G., Mosure J.C., Kim P.D. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med.* 1999;164(2):85–91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10050562>.
6. Houpt J.B., McMillan R., Wein C., Paget-Dellio S.D. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1999;26(11):2423–2430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10555905>.
7. Reginster J.-Y., Neuprez A., Lecart M.-P., Sarlet N., Bruyère O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2959–2967. doi: 10.1007/s00296-012-2416-2.
8. Bruyère O., Cooper C., Arden N., Branco J., Brandi M.L., Herrero-Beaumont G., et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis

- progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2015;32(3):179–187. doi: 10.1007/s40266-015-0243-3.
9. Rovati L.C., Brambilla N., Blicharski T., Connell J., Vitalini C., Bonazzi A., et al. Efficacy and safety of the first-in-class imidazoline-2 receptor ligand CR4056 in pain from knee osteoarthritis and disease phenotypes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. doi: 10.1016/j.joca.2019.09.002.
 10. Karlsson M.K., Magnusson H., Cöster M.C., Vonschewelow T., Karlsson C., Rosengren B.E. Patients with hip osteoarthritis have a phenotype with high bone mass and low lean body mass. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(4):1224–1229. DOI: 10.1007/s11999-013-3395-7.
 11. Deveza L.A., Nelson A.E., Loeser R.F. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):0064–0072. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14705>.
 12. Carlesso L.C., Neogi T. Identifying pain susceptibility phenotypes in knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):0096–0099. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14704>.
 13. Roemer F.W., Collins J., Kwoh C.K., Hannon M.J., Neogi T., Felson D.T., et al. MRI-based screening for structural definition of eligibility in clinical DMOAD trials: Rapid Osteoarthritis MRI Eligibility Score (ROAMES). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;pii:S1063-4584(19)31192-6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31513920>.
 14. Кабалык М.А., Гнеденков С.В., Коваленко Т.С., Синенко А.А., Молдованова Л.М. Молекулярные подтипы остеоартрита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(4):40–44. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.40-44. Kabalyk M.A., Gnedenkov S.V., Kovalenko T.S., Sinenko A.A., Moldovanova L.M. Molecular subtypes of osteoarthritis. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2017;(4):40–44. (In Russ.) doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.40-44.
 15. Millerand M., Berenbaum F., Jacques C. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):0048–0056. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14559>.
 16. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78(3):184–187. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
 17. Terabe K., Ohashi Y., Tsuchiya S., Ishizuka S., Knudson C.B., Knudson W. Chondroprotective effects of 4-methylumbelliferone and hyaluronan synthase-2 overexpression involve changes in chondrocyte energy metabolism. *J Biol Chem*. 2019. 294:17799–17817. doi: 10.1074/jbc.RA119.009556.
 18. Navarro S.L., White E., Kantor E.D., Zhang Y., Rho J., Song X., et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534.
 19. Pahl H.L. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*. 1999;18(49):6853–6866. Available at: <https://www.nature.com/articles/1203239>.
 20. Кабалык М.А., Невзорова В.А., Коваленко Т.С., Суханова Г.И. Эндотелий-зависимые молекулярные механизмы ремоделирования суставного хряща и субхондральной кости в условиях сердечно-сосудистой коморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):102–107. doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-102-107. Kabalyk M.A., Nevzorova V.A., Kovalenko T.S., Sukhanova G.I. Endothelium-dependent molecular mechanisms of articular cartilage and subchondral bone remodeling in conditions of cardiovascular comorbidity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):102–107. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-102-107.
 21. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):46–53. doi: 10.3390/ijms20184653.
 22. Song Y.O., Kim M., Woo M., Baek J.M., Kang K.H., Kim S.H., et al. Chondroitin Sulfate-Rich Extract of Skate Cartilage Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Liver Damage in Mice. *Mar Drugs*. 2017;15(6):pii: E178. doi: 10.3390/md15060178.
 23. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Полиморфизмы генов окислительного стресса при остеоартрите с сердечно-сосудистой коморбидностью. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):72–77. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/18236195>.
 24. Bartsch H., Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(5):499–510. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F500423-006-0073-1>.
 25. Nelson A.E., Fang F., Arbeeve L., Cleveland R.J., Schwartz T.A., Callahan L.F., et al. A machine learning approach to knee osteoarthritis phenotyping: data from the FNIH Biomarkers Consortium. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(7):994–1001. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.027.
 26. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., Rosas E., Dreyfuss J.L., Montell E., et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245:82–87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.
 27. Kabalyk M.A. Age-related aspects of the involvement of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv Gerontol*. 2017;30(3):341–346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28849876>.
 28. Jiang L., Jin Y., Wang H., Jiang Y., Dong J. Glucosamine protects nucleus pulposus cells and induces autophagy via the mTOR-dependent pathway. *J Orthop Res*. 2014;32(11):1532–1542. doi: 10.1002/jor.22699.
 29. Ragni E., De Luca P., Perucca Orfei C., Colombini A., Viganò M., Lugano G., et al. Insights into Inflammatory Priming of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: Validation of Extracellular Vesicles-Embedded miRNA Reference Genes as A Crucial Step for Donor Selection. *Cells*. 2019;8(4):369. doi: 10.3390/cells8040369.
 30. Taniguchi S., Ryu J., Seki M., Sumino T., Tokuhashi Y., Esumi M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2012;30(5):673–678. doi: 10.1002/jor.22003.

Информация об авторе:

Кабалык Максим Александрович, к.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Information about the author:

Maksim A. Kabalyk, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Institute for Therapy and Clinical Investigations, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Vladivostok State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova pr-t, Vladivostok, Primorski Krai, 690002, Russia; e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Применение алендроната в терапии остеопороза

О.Б. Ершова, ORCID: 0000-0001-7167-2187, e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Лечение остеопороза представляет трудную задачу в связи с необходимостью длительного приема лекарственных препаратов и обеспечения максимальной безопасности. Основная цель лечения остеопороза – предотвращение переломов костей. Согласно данным национальных клинических рекомендаций по лечению остеопороза, азотсодержащие бисфосфонаты относятся к препаратам первой линии для профилактики и лечения данного заболевания. Разнообразие в структуре боковых цепей определяет силу, с которой бисфосфонаты связываются с гидроксиапатитом, распределяются и остаются в костной ткани определенное время после того, как лечение было завершено. Они являются препаратами выбора, так как имеют доказанную эффективность в отношении снижения риска переломов и при этом приемлемый профиль безопасности. Бисфосфонаты являются наиболее известными и изученными препаратами, с успехом применяемыми во всех странах для лечения различных форм остеопороза. При использовании пероральных форм бисфосфонатов самым ожидаемым нежелательным явлением являются эзофагиты. Создание новых форм уже известных и доказавших свою эффективность медикаментов, обеспечивающих снижение нежелательных явлений и повышающих приверженность к лечению, представляется крайне важным и перспективным. Из последних достижений в этом плане следует отметить новую форму алендроната – Биносто – шипучую растворимую таблетку, использование которой уменьшает риск раздражающего воздействия на верхние отделы ЖКТ.

Ключевые слова: остеопороз, алендронат, нежелательные явления, новая форма алендроната, Биносто

Для цитирования: Ершова О.Б. Применение алендроната в терапии остеопороза. *Медицинский совет*. 2019;(21):142-146. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Use of alendronate in the therapy of osteoporosis

Olga B. Ershova, ORCID: 0000-0001-7167-2187, e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Treatment of osteoporosis is a difficult task due to the need for long-term medication and maximum safety. The main goal of osteoporosis treatment is to prevent bone fractures. According to the national clinical guidelines for the treatment of osteoporosis, nitrogen-containing bisphosphonates are among the first-line drugs for the prevention and treatment of this disease. The diversity in the side chain structure determines the strength with which bisphosphonates bind to hydroxyapatite, are distributed, and remain in bone tissue for a certain time after treatment has been completed. They are the drugs of choice as they have proven efficacy in reducing the risk of fractures, and at the same time an acceptable safety profile. Bisphosphonates are the most well-known and studied drugs, successfully used in all countries for the treatment of various forms of osteoporosis. When using oral forms of bisphosphonates, the most expected undesirable phenomenon is esophagitis. The development of new forms of well-known and proven medicines that reduce adverse events and increase adherence to treatment is extremely important and promising. Of the latest achievements in this regard, it should be noted a new form of alendronate-Binosto-effervescent soluble tablet, the use of which reduces the risk of irritating effects on the upper gastrointestinal tract.

Keywords: osteoporosis, alendronate, adverse events, new form of the alendronate, Binosto

For citation: Ershova O.B. Use of alendronate in the therapy of osteoporosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):142-146. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен определенный клинический опыт в лечении остеопороза. Однако, несмотря на значительный прорыв в изучении и понимании патогенеза остеопороза, создание новых патогенетических препаратов сопровождается значительными сложностями в виду многофакторности развития заболевания и необходимости длительности лечения при сохранении эффективности и безопасности.

Основной целью лечения остеопороза по-прежнему является снижение риска развития переломов костей, именно это определяет эффективность лечения остеопоротического процесса. Доказанной наибольшей эффектив-

ностью в отношении снижения риска переломов обладают бисфосфонаты, деносумаб и терипаратид. Данные препараты отнесены к терапии первой линии (первого выбора) лечения остеопороза. При этом бисфосфонаты имеют самую большую историю создания и использования. Так, в 2019 году бисфосфонаты отпраздновали свое 50-летие.

Бисфосфонаты (дифосфонаты) известны химикам с середины XIX столетия. Данные соединения (этидронат) использовали в машиностроении большей частью для предупреждения коррозии, а также в текстильной и нефтяной промышленности в качестве удобрения и чистящих средств. Изучение бисфосфонатов в роли лекарств для лечения болезней костно-мышечной системы началось только в 60-е годы прошлого столетия.

H. Fleisch et al. [1] впервые высказали предположение о влиянии пирофосфата на физиологическую регуляцию процесса обмена кальция, что привело в дальнейшем к внедрению в клиническую практику целой группы фармакологических препаратов, получивших название бисфосфонаты. Они были синтезированы как устойчивые аналоги к встречающимся в природе соединениям пирофосфата, имеющие высокое сродство к гидроксипатиту и селективно присоединяющиеся к костной ткани, влияя на процессы ремоделирования за счет снижения активности остеокластов, что подвело основу для использования их в качестве антирезорбтивных средств. В отличие от других лекарственных препаратов бисфосфонаты прикрепляются к активным участкам костного ремоделирования и именно там проявляют свой эффект.

Датой рождения бисфосфонатов считается 1969 год, когда появилась первая научная публикация об успешном лечении этидронатом 16-месячного ребенка с оссифицирующим миозитом с целью подавления внекостной оссификации [2]. В 1972 г. была опубликована первая статья об эффективности этидроната при болезни Педжета.

Однако подлинный интерес к разработке лекарственных препаратов данной группы возник в 90-е годы в связи с поисками фармакологических средств для лечения остеопении. Началась эра использования азотсодержащих бисфосфонатов в лечении остеопороза.

На современном этапе успешно используются следующие бисфосфонаты: алендронат, ризедронат, ибандронат и золедронат.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЕНДРОНАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРЕЛОМОВ

Алендронат на сегодняшний день считается «золотым стандартом» бисфосфонатов и в целом лечения остеопороза. Именно по возможности его применения проведены максимальные по количеству и длительности исследования. Получены доказательства эффективности алендроната в отношении всех видов переломов, при этом эффективность и безопасность последующих создаваемых бисфосфонатов (и не только) можно сопоставлять с таковыми при применении алендроната в прямых сравнительных исследованиях, что позволяет сократить долю плацебо-контролируемых исследований.

К наиболее значимым из проведенных в отношении алендроната исследованиям следует отнести:

FOSIT – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 1908 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 месяцев 10 мг алендроната [3]

FIT – многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2027 постменопаузальных женщин, получавших 5 мг и 10 мг алендроната в течение 3 лет [4]

FLEX – длительное (10-летнее) наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 мг и 10 мг алендроната, либо находившихся в группе плацебо [5].

Алендронат показал высокую эффективность: достоверно снижал частоту переломов позвонков (на 47%), бедра (на 51–56%), предплечья (на 48%); увеличивал МПК во всех областях измерения от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике (уровень доказательности А); у 64% больных уменьшалось прогрессирование деформаций позвонков (уровень доказательности А) [6].

Как продолжение исследования FIT было проведено FLEX-исследование, оценившее динамику МПК через 10 лет в группах больных, принимавших алендронат в течение всего этого периода, или переведенных на плацебо спустя первые пять лет активной терапии. По сравнению с основной группой у лиц, принимавших плацебо, отмечено снижение МПК в общем показателе бедра (-2,4%; 95% ДИ -2,9%; -1,8%; $P < 0.001$) и поясничном отделе позвоночника (-3,7%; 95% ДИ -4,5%; -3,0%; $P < 0.001$), однако средний уровень МПК оставался выше исходного (до начала терапии). Через 5 лет общий риск периферических переломов (ОР, 1,00; 95% ДИ, 0,76–1,32) не различался достоверно между группами. У продолживших терапию алендронатом был значительно меньше риск клинических переломов (5,3% для плацебо и 2,4% для алендроната; ОР, 0,45; 95% ДИ, 0,24–0,85), но не переломов позвонков при рентгеноморфометрии (11,3% vs 9,8%; ОР, 0,86; 95% ДИ, 0,60; 1,22). Небольшое число биопсий подвздошной кости не выявило никакой качественной патологии костной ткани. Исследование показало, что прекращение лечения через 5 лет значимо не повышает риск переломов, однако женщины с высоким риском клинических переломов позвонков должны продолжать лечение свыше 5 лет (уровень доказательности В) [7].

В 2008 г. опубликован систематический обзор Кокрановской электронной библиотеки, который включил 11 РКИ (12068 женщин), опубликованных в период 1966–2007 гг. [8]. Оценивался эффект приема алендроната в дозе 10 мг/сут на протяжении года и более в сравнении с плацебо на фоне кальция и витамина D. При вторичной профилактике значимое снижение риска переломов доказано в отношении переломов позвонков (ОР 0,55, 95% ДИ 0,43–0,69) с уменьшением абсолютного риска на 6%, периферических переломов (ОР 0,77, 95% ДИ 0,64–0,92) со снижением абсолютного риска на 2%, переломов бедра (ОР 0,47, 95% ДИ 0,26–0,85) с уменьшением абсолютного риска на 1%, переломов предплечья (ОР 0,50 95% ДИ 0,34–0,73) с уменьшением абсолютного риска на 2% (уровень доказательности А). При первичной профилактике показано только снижение риска переломов позвонков (ОР 0,55, 95% ДИ 0,38–0,80) (уровень доказательности А).

В исследовании 1258 больных постменопаузальным остеопорозом сравнивались группы пациентов, принимавших алендронат 70 мг один раз в неделю, с ежедневным приемом 10 мг. Прирост МПК составил 6,8% и 7,4%, соответственно, в позвоночнике, 4,1% и 4,3% – в бедре (уровень доказательности В).

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что прием 70 мг алендроната один раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность

ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно лучшую переносимость, а также удобство применения (уровень доказательности В) [9–14]. На материале, полученном при проведении биопсий подвздошной кости, не выявлено признаков остеомалации. Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приеме 70 мг алендроната (уровень доказательности В) [13].

Противопоказаниями для терапии алендронатом являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (например, ахалазия или стриктура). В 3-месячном исследовании была оценена безопасность алендроната (70 мг/нед) по сравнению с плацебо у больных, принимающих сопутствующую терапию НПВП. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта была одинакова в обеих группах (9,3% и 10,8% соответственно, $p = 0,744$) [14]. Алендронат относительно противопоказан больным с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до начала лечения алендронатом. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (при значении клиренса креатинина выше 35 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при снижении клиренса ниже 35 мл/мин препарат следует назначать с осторожностью¹.

Алендронат следует принимать до еды, не менее чем за 30 минут (по данным разных производителей от 30 минут до часа до первого приема пищи), запить полным стаканом (не менее 200 мл) простой воды. Необходимо сохранять вертикальное положение тела в течение не менее получаса (по другим данным – до часа) после приема для предупреждения гастро-эзофагального рефлюкса, который может привести к эзофагиту. Поэтому назначение алендроната больным, неспособным передвигаться, нецелесообразно. Прием алендроната нельзя совмещать по времени с другими медикаментами.

Алендронат также зарегистрирован как препарат для использования у мужчин со сниженной МПК: алендронат увеличивает костную массу в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков (уровень доказательности А). Кроме того, алендронат эффективен в отношении профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза (уровень доказательств А).

Таблетированные бисфосфонаты являются стартовыми препаратами при лечении остеопороза у пациентов с умеренным риском – остеопорозом без переломов или низкоэнергетическим переломом (кроме переломов позвонков и бедра), а также при Т-критерии $> -2,5$ СО или 10-летнем риске основных остеопорозных переломов по FRAX $< 30\%$ [15]. Их может назначать любой врач, в том числе первичного звена, имеющий знания по остеопорозу. При назначе-

нии пероральных бисфосфонатов следует четко учитывать зарегистрированные показания к данной лекарственной форме и общие противопоказания к данной группе.

Крайне важно помнить о необходимости дополнительного назначения препаратов кальция и витамина D в средней дозе 500–1000 мг кальция и 800–1000 МЕ витамина D.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

На прием обратилась пациентка в возрасте 58 лет с жалобами на боли в грудном отделе позвоночника, связанные с длительным пребыванием в вертикальном положении и физической нагрузкой. Боли появились около полугода назад. При сборе анамнеза было выяснено, что менопауза у пациентки с 50 лет; масса тела – 56 кг, рост – 162 см; не курит; алкоголь употребляет редко; не любит молочные продукты; физически активна, продолжает работать; семейного анамнеза переломов и остеопороза нет; в 52 года при падении на улице зимой был перелом луча в типичном месте. Выполнена двойная рентгеновская абсорбциометрия (DXA): Т-кр. по позвоночнику: $-2,5$ СО, среднее по бедру: $-2,0$; в шейке бедра: $-2,2$ СО, что соответствовало диагнозу постменопаузального остеопороза. Индекс FRAX по основным переломам составил 18%, по переломам бедра – 2,7%. Таким образом, пациентку можно отнести к умеренному риску развития переломов с учетом показателя FRAX. Однако по результатам денситометрии имеется остеопороз. По совокупности полученных данных пациентку можно отнести к группе умеренного риска, тем более что диагноз выставлен впервые и лечение остеопороза ранее не проводилось.

Врач принимает решение о назначении алендроната 70 мг 1 раз в неделю, информирует пациентку о правилах приема препарата и возможных побочных явлениях. Пациентка вспоминает, что изредка у нее бывает изжога, но при проводимых ранее эндоскопических исследованиях патологии выявлено не было.

Врач обсуждает с пациенткой возможность использования в ее лечении новой формы алендроната – препарата Биносто – шипучая таблетка.

Следует подчеркнуть, что необходимость приема таблетированных бисфосфонатов натошак вызвана низким уровнем всасывания в связи с их низкой липофильностью, которая препятствует трансцеллюлярному транспорту через эпителиальные барьеры [16]. Поэтому бисфосфонаты должны всасываться по парацеллюлярному пути, с этой целью они используют свое местное раздражающее действие, чтобы вызвать воспаление, с последующим увеличением внутриклеточного пространства эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта и, таким образом, достигнуть кровотока [17]. Относительно большой размер молекул также является одним из препятствий на этом пути.

Учитывая практически полное связывание с костью и то, что бисфосфонаты плохо всасываются в организме человека, биодоступность алендроната составляет приблизительно 0,7% [18]. После встраивания в кость бисфосфонаты снова высвобождаются только тогда, когда

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по применению лекарственного препарата «Биносто»/Ministry of Health of the Russian Federation. Patient Information Leaflet for Binosto http://www.grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t=c056dc6b-a659-45ca-ba25-4b0d7033eaaac.

кость, в которую они встроились, подвергается резорбции. Таким образом, период полувыведения бисфосфонатов из кости является очень длительным, варьируясь у разных видов в диапазоне от 1 года до 10 лет в зависимости от скорости обновления костной ткани [19].

Учитывая местное раздражающее воздействие этих соединений на ЖКТ, необходимое для их всасывания, легко объяснить дискомфорт со стороны ЖКТ, часто описываемый пациентами, принимающими эти лекарственные средства, а также возникновение нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ [20]. В то же время результаты проведенных клинических исследований, полученных с использованием бисфосфонатов, свидетельствуют о низкой частоте и степени тяжести НЯ со стороны ЖКТ [21].

По данным систематического обзора [22] имеются три основные патофизиологические гипотезы, связанные с возникновением НЯ на уровне пищевода после приема лекарственного средства:

1. Эзофагеальное раздражение из-за попадания таблеток в пищевод, преимущественно вследствие медленного прохождения. Это подтверждается тем наблюдением, что повреждение часто локализовано в средней или проксимальной трети пищевода [23].
2. Рефлюкс кислотного содержимого желудка с бисфосфонатами может раздражать слизистую оболочку пищевода. Имеются данные, что при физиологическом (1–2) значении pH желудка молекула бисфосфоната превращается в свободную кислоту [24].
3. Уже имеющиеся патологические изменения на уровне пищевода (например, гастроэзофагеальный рефлюкс) могут быть усилены бисфосфонатами в форме свободной кислоты.

Таким образом, основными детерминантами возникновения НЯ со стороны ЖКТ после приема бисфосфонатов являются характерные раздражающие эффекты этого класса лекарственных средств. Кроме того, существовавшие ранее нарушения со стороны пищевода в сочетании с низким значением pH желудочной кислоты и бисфосфонатов в форме свободной кислоты способны усилить воспаление на уровне пищевода.

Учитывая, что возникновение НЯ со стороны ЖКТ является наиболее распространенной причиной прекращения лечения [25], следует полагать, что более безопасная лекарственная форма для данных лекарственных средств может привести к общему улучшению уровня соблюдения пациентами предписанного режима лечения для данного класса лекарственных средств.

Gomez Acotto et al. [26] приводят данные рандомизированного исследования 24 мужчин и женщин, получавших таблетки или питьевой раствор алендроната. Для контроля использовалась рентгеновская видеосистема. Результаты исследования свидетельствуют, что питьевой раствор алендроната биоэквивалентен классической пероральной лекарственной форме (таблетка). Вместе с тем было показано более быстрое прохождение раствора через пищевод. Таким образом, в течение не более 10 минут у всех обследованных пациентов данная лекарственная форма достигала участка всасывания в верхней

части кишечника. При этом таблетка иногда не распадалась целиком в желудке, а некоторые ее части даже могли оставаться в пищеводе. Высокая изменчивость доступности таблеток на участке всасывания позволяет предположить, что алендронат может всасываться в местах, где слизистая оболочка очень чувствительна, вызывая развитие НЯ со стороны ЖКТ.

Наряду с этим, была разработана новая лекарственная форма алендроната – шипучая таблетка – с целью полностью солюбилизовать алендронат в растворе с относительно высоким значением pH и высокой способностью нейтрализовать кислотность для достижения двух целей:

- минимизировать контакт твердого (в виде частиц) алендроната и слизистых оболочек,
- предотвратить высокую кислотность желудка при наличии в нем алендроната, уменьшая его повреждающее воздействие в случае эзофагеального рефлюкса.

Оценивались показатели среды желудка при использовании стандартных таблетированных форм и растворимых шипучих таблеток в рамках одноцентрового открытого рандомизированного перекрестного исследования с участием 12 женщин-добровольцев с постменопаузальным остеопорозом [27]. Значение pH желудка определяли с использованием назогастральных зондов, а опорожнение желудка контролировали посредством скинтиграфии лекарственных форм, меченых ^{99m}Tc -ДТПА. Авторы выявили, что шипучая лекарственная форма алендроната была полностью доставлена в желудок без задержки в пищеводе. Более того, значение pH желудка после введения раствора шипучего алендроната сразу же достигало значений выше 3. Напротив, в группе получавшей таблетки наблюдалась высокая кислотность после приема алендроната.

Шипучие таблетки Биносто 70 мг, употребляемые в виде буферного раствора, были разработаны для получения полностью растворимого алендроната в растворе для приема внутрь с относительно высоким уровнем pH и высокой способностью нейтрализации кислоты. Это позволяет, прежде всего, снизить до минимума контакт между частицами алендроната со слизистой оболочкой и вероятность раздражения ЖКТ.

В 2012 году компания-производитель получила одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) на шипучие таблетки Биносто (алендронат натрия), ранее известные как EX101, предназначенные для лечения остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, и для увеличения костной массы у мужчин с остеопорозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биносто улучшает переносимость принимаемых внутрь бисфосфонатов со стороны ЖКТ. Полностью растворяется в половине стакана воды и целиком попадает в желудок после приема. Не прилипает к пищеводу, что снижает риск возникновения «вызванного таблетками эзофагита». Буферизация снижает агрессивное воздействие на пищевод, предотвращает чрезмерное образова-

ние соляной кислоты в желудке и вероятность раздражения ЖКТ. Также подходит для пациентов, имеющих трудности при глотании и нежелание принимать таблетки.

Пациентка Н. начала принимать Биносто 70 мг 1 раз в неделю в комбинации с кальцием 1000 мг и витамином D 800 МЕ. Раз в три месяца осуществлялся контроль сувороточного кальция и клиренса креатинина, отклонений от референсных значений не было. Пациентка отмечала хорошую переносимость препарата, отсутствие НЯ. Через год при контрольном измерении МПК определен прирост

на 5% в позвоночнике и на 3% – в бедре, новых переломов не было. Планируемая продолжительность терапии Биносто – 5 лет с ежегодным контролем и последующей оценкой возможности «лекарственных каникул».

Использование новой формы алендроната – Биносто – шипучей растворимой таблетки повышает безопасность и приверженность к лечению остеопороза. 

Поступила / Received 17.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 08.12.2019

Принята в печать / Accepted 13.12.2019

Список литературы / References

1. Fleisch H., Russell R.G.G., Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature*. 1966;12:901-903. doi: 10.1038/212901a0.
2. Russell R.G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.022.
3. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT Study. *Osteoporosis Int*. 1999;9:461-468. doi: 10.1007/PL00004171.
4. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. and FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118-4124. doi: 10.1210/jcem.85.11.6953.
5. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927-2938. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
6. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред.). *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с.
7. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. (ed.). *Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines*. 2nd ed., revised and updated. M.: GEOTAR-Media Publishing Group; 2009. 272 p. (In Russ.)
8. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99. doi: 10.1056/NEJMoa030897.
9. Wells G.A., Cranney A., Peterson J., Boucher M., Shea B., Robinson V., Coyle D., Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
10. Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldini G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2000;12:1-12. doi: 10.1007/BF03339822.
11. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. III, Schnitzer T.J., Watts N.B., Adams S., et al. Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Mineral Research*. 2002;17(11):1988-1996. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.11.1988.
12. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E., Petruschke R.A., Wang L., Palmisano J.J. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther*. 2002;24(11):1871-1886. doi: 10.1016/s0149-2918(02)80085-6.
13. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., Smith M., Petruschke R., Wang L., Yates J., de Papp A.E., Palmisano J. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(10):1044-1052. doi: 10.4065/77.10.1044.
14. Lanza F., Sahba B., Schwartz H., Winograd S., Torosis J., Quan H., Reyes R., Musliner T., Daifotis A., Leung A. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):58-64. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05446.x.
15. Cryer B., Miller P., Petruschke R.A., Chen E., Geba G.P., Papp A.E. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):599-607. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02378.x.
16. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А., Кочич А.Ю., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина*. 2019;(1):57-65. doi: 10.17116/profmed20192201157.
17. Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A., Kochich A.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Skripnikova I.A. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2019;22(1):57-65. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192201157.
18. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Ringe J.D., Adachi J.D., Hilgismann M., Rizzoli R., Cooper C. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2012;23:213-221. doi: 10.1007/s00198-011-1796-6.
19. Tosteson A.N., Grove M.R., Hammond C.S., Moncur M.M., Ray G.T., Hebert G.M., Pressman A.R., Ettinger B. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*. 2003;115(3):209-216. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00362-0.
20. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int*. 1993;3(suppl. 3):513-516. doi: 10.1007/bf01623002.
21. Lin J.H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996;18(2):75-85. doi: 10.1023/A:1008626026484.
22. Invernizzi M., Cisar C., Carda S. The potential impact of new effervescent alendronate formulation on compliance and persistence in osteoporosis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(2):107-113. doi: 10.1007/s40520-014-0256-5.
23. Chesnut C.H. 3rd, McClung M.R., Ensrud K.E., Bell N.H., Genant H.K., Harris S.T., Singer F.R., Stock J.L., Yood R.A., Delmas P.D. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med*. 1995;99:144-152. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80134-x.
24. Peter C.P., Handt L.K., Smith S.M. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets possible mechanisms. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):1998-2002. doi: 10.1023/a:1018894827961.
25. Abid S., Mumtaz K., Jafri W., Hamid S., Abbas Z., Shah H.A., Khan A.H. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*. 2005;37(8):740-744. doi: 10.1055/s-2005-870129.
26. Perkins A.C., Blackshaw E., Hay P.D. et al. Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risendronate sodium tablets and two generic formulations of alendronate acid tablets: a single-center single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin Ther*. 2008;30(5):834-844. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.018.
27. Takeuchi K., Kato S., Amagase K. Gastric ulcerogenic and healing impairment actions of alendronate, a nitrogen-containing bisphosphonate-prophylactic effects of rebamipide. *Curr Pharm Des* 2011; 17(16):1602-1611. doi: 10.2174/138161211796196927.
28. Gomez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldan E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(5):325-334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.
29. Hodges L.A., Connolly S.M., Winter J., Schmidt T., Stevens H.N.E., Hayward M., Wilson C.G. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm*. 2012;432:57-62. doi: 10.1016/j.jipharm.2012.04.073.

Информация об авторе:

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии Института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Information about the author:

Olga B. Ershova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Therapy, Institute of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Современная тактика лечения запоров

В.В. Скворцов^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2164-3537, e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Е.М. Скворцова², e-mail: kat.sqo@gmail.com

С.С. Байманкулов¹, ORCID: 0000-0001-8074-6408, e-mail: SinceSergMan_94@mail.ru

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Клиника «Медси», волгоградский филиал; 400005, Россия, Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 92

Резюме

Запор (констипация, обстипация) – это нарушение процесса дефекации – реже 3 раз в неделю, для которого характерно выделение твердого, скудного кала с чувством неполного опорожнения прямой кишки и дополнительные усилия, прикладываемые при дефекации. Всемирная организация здравоохранения в «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. МКБ-10» относит запор к болезням (код K59.0). В то же время гастроэнтерологические организации, такие как Всемирная организация гастроэнтерологов и Американская гастроэнтерологическая ассоциация, занимают иную позицию, подчеркивая, что запор – не болезнь, а симптом.

Чаще всего запорами страдают дети младшего возраста и пожилые люди (старше 60 лет). Запор сопровождается ощущением затруднения опорожнения кишечника, невозможностью облегчения, несмотря на упорное натуживание, необходимостью принимать дополнительные, стимулирующие освобождение прямой кишки от каловых масс действия (надавливание на промежность, боковые стенки заднего прохода, влажные).

Постоянное состояние недостаточного опорожнения ампулы прямой кишки приводит нередко к развитию синдрома опущения промежности. Хронический запор диагностируется в случаях, когда частота стула становится реже 3 раз в неделю, дефекация значительно затруднена и требует выраженных усилий, консистенция стула плотная, бугорчатая, имеет место чувство неполного освобождения прямой кишки от каловых масс. Запор является весьма распространенным среди населения расстройством пищеварения, склонность к запорам может вести к развитию серьезных проктологических заболеваний, поэтому данная проблема имеет высокую степень социальной значимости. В связи с распространенностью и выраженным ухудшением качества жизни больных хронические запоры выделены в самостоятельный синдром, и в настоящее время проблематика запоров активно изучается проктологами, гастроэнтерологами и другими специалистами. Данная статья посвящена основным вопросам современной терапии запоров.

Ключевые слова: запор, диета, органические кислоты, пищевые волокна, слабительные средства, Регулакс Пикосульфат

Для цитирования: Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Байманкулов С.С. Современная тактика лечения запоров. *Медицинский совет*. 2019;(21):148-153. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-148-153.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern tactics of treatment of constipation

Vsevolod V. Skvortsov^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2164-3537, e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Ekaterina M. Skvortsova², e-mail: kat.sqo@gmail.com

Sergey S. Baimankulov¹, ORCID: 0000-0001-8074-6408, e-mail: SinceSergMan_94@mail.ru

¹ Volgograd State Medical University; 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

² Medsi Clinic, Volgograd Branch; 92 Prospekt im. V.I. Lenina, Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Constipation (constipation, obstipation) is a symptom in which the frequency of the act of defecation is less than 3 times a week and is accompanied by the release of solid, scanty feces with a feeling of incomplete emptying of the rectum and often requiring additional effort. World health organization in the « International statistical classification of diseases and health-related problems. ICD-10 » refers to constipation diseases (code K59. 0). At the same time, gastroenterological organizations such as the world organization of gastroenterologists and the American gastroenterological Association take a different position, emphasizing that constipation is not a disease, but a symptom.

Most often constipation affects young children and the elderly (over 60 years). The feeling of difficulty in emptying the bowel, the impossibility of relief, despite persistent straining, the need to apply additional, stimulating the release of the rectum from the feces, actions (pressure on the perineum, the side walls of the anus, the vagina).

The constant state of insufficient emptying of the rectal ampoule often leads to the development of perineal prolapse syndrome. Chronic constipation is diagnosed in cases where the frequency of stool becomes less than 3 times a week, defecation is significantly difficult and requires pronounced efforts, the consistency of the stool is dense, tubercular, there is a feeling of incomplete liberation of the rectum from feces. Constipation is a very common digestive disorder among the population, the tendency to constipation can lead to the development of serious proctological diseases, so this problem has a high degree of social significance. Due to its prevalence and pronounced deterioration in the quality of life of patients, chronic constipation is isolated in an independent syndrome, and currently the problem of constipation is actively studied by proctologists, gastroenterologists and other specialists. This article is devoted to the main issues of modern therapy of constipation.

Keywords: constipation, diet, organic acids, dietary fiber, laxatives, Regulax Picosulfate

For citation: Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Baimankulov S.S. Modern tactics of treatment of constipation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):148-153. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-148-153.

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

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «запор» подразумевает затруднение опорожнения кишечника, отсутствие дефекации более трех дней. Необходимо отличать хронический запор от ситуационного (эпизодического). Ситуационный запор возникает в различных ситуациях у лиц, склонных к затруднению дефекации (беременность, путешествие – «запор туриста», употребление продуктов, затрудняющих транзит кишечных масс, недостаточное употребление жидкости, психоэмоциональные переживания, стрессы). Кроме того, запоры могут быть вызваны приемом лекарственных препаратов. Ситуационные запоры возникают на непродолжительное время и, как правило, самостоятельно или с помощью приема слабительных средств успешно разрешаются. Такие состояния не считаются заболеванием.

Хронические запоры представляют собой регулярную задержку дефекации на 48 часов и более. При этом выделяется малое количество плотного и сухого кала. Нередко после дефекации отсутствует ощущение полного опорожнения кишечника. Говорить об имеющем место запоре можно при наличии у больного одного, нескольких или всех этих признаков. Важным диагностическим признаком является изменение привычной частоты и характера дефекаций.

Причиной развития хронических запоров могут стать особенности образа жизни, пищевых привычек. Запорам способствует регулярное сдерживание позывов к дефекации, со временем угнетающие рефлекторную деятельность кишечника (продолжительный постельный режим, напряженный рабочий график, постоянные переезды). Частое применение слабительных средств по причине необоснованного ожидания стула (нормальный ритм дефекаций воспринимается пациентом как недостаточно частый), диета, бедная продуктами, содержащими растительную клетчатку, недостаток суточного потребления жидкости – факторы, способствующие развитию хронических затруднений опорожнения кишечника.

Кроме того, запор является одним из признаков синдрома раздраженного толстого кишечника. При этом патологическом состоянии нарушается моторика кишечника и может возникать неустойчивость стула: запоры с выделением твердого скудного стула (иногда со слизью) могут чередоваться с поносами. Стрессовое состояние в таких случаях только ухудшает функциональную деятельность кишечника.

Запоры могут быть следствием тяжелого состояния, требующего нередко хирургической коррекции: механической кишечной непроходимости, способствующей развитию копростазов. В зависимости от степени сужения просвета кишечника непроходимость может быть полной или частичной. Причиной обтурации кишечного просвета могут быть опухолевые процессы, рубцовые изменения, спайки, дивертикулы толстого кишечника, заворот кишок, глистные инвазии.

Копростаз характеризуется продолжительным отсутствием стула, чувством переполнения в кишечнике, рас-

пиряющими болями в животе. Иногда жидкое содержимое кишечника может обходить каловую пробку и выходить в виде поноса. Причиной запоров может быть психологический страх перед дефекацией, развивающийся в результате заболеваний прямой кишки, сопровождающихся выраженным болевым синдромом (анальная трещина, острый геморрой, парапроктит).

Неврологические расстройства (стресс, депрессия, нервные потрясения) также могут способствовать развитию хронических нарушений опорожнения кишечника. Кроме того, многие лекарственные средства могут вызывать в качестве побочного эффекта торможение кишечной перистальтики и способствовать запорам. Патологии иннервации кишечной стенки (болезнь Гиршпрунга, рассеянный склероз, травмы и заболевания спинного мозга) также вызывают хронические запоры [1, 2, 4, 5].

СИМПТОМЫ

В 2016 г. Римский консенсус IV по проблемам функциональных заболеваний ЖКТ в определение запора включил следующие симптомы:

- количество актов дефекаций менее 3 раз в неделю;
- отделение кала большой плотности;
- отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации;
- наличие чувства «блокировки» содержимого в прямой кишке при потугах;
- необходимость в сильных потугах;
- необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна и др. [6].

Принципы терапии синдрома запоров

- В зависимости от патогенетического механизма запора осуществляется выбор слабительного средства.
- Возможна комбинация препаратов с различным механизмом действия при сложном механизме расстройства моторики.
- Регулярность и доза слабительных средств зависят от их эффекта.
- При отсутствии эффекта или плохой переносимости из-за усиления метеоризма рекомендовано назначение других слабительных средств.
- При потере позыва на дефекацию – использовать местнораздражающие средства (свечи с глицерином, бисакодил, гелевые микроклизмы и др.).
- При запорах на почве депрессии основная роль в лечении принадлежит антидепрессантам, а слабительные средства имеют вспомогательное значение [2, 3].

ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАПОРОВ

1. Изменение образа жизни

Увеличение физической активности способствует уменьшению тяжести и ликвидации запоров, особенно в комбинации с рациональным питанием и употреблением адекватного количества пищевых волокон.

Диетические рекомендации. Пищу следует принимать регулярно, 4–5 раз в день. Завтрак должен составлять большую часть из всего суточного рациона и содержать блюда из зерновых культур и овощи. Употребление жидкости не менее 2 литров в день.

Работу кишечника стимулируют органические кислоты, содержащиеся в овощах, фруктах и ягодах. Поэтому при запорах назначают фруктовые и овощные соки, инжир, финики, чернослив, курагу, бананы, некислые яблоки [4].

Пациентам следует исключить из рациона хлеб из муки высших сортов, сдобное тесто, жирные сорта мяса, копчености, консервы, острые блюда, шоколад, крепкий кофе и чай, ограничить потребление каш из манной крупы и риса, вермишель, картофель. Также продукты питания, вызывающие повышенное газообразование (бобовые, капуста, щавель, шпинат, яблочный и виноградный соки), а при спастической дисфункции и продукты, содержащие эфирные масла (репа, редька, лук, чеснок, редис).

Пищевые волокна, в том числе целлюлоза, гемицеллюлозы, пектины, протопектины, лигнины, являются компонентами исключительно растительной пищи. Будучи естественными стимуляторами кишечной перистальтики, они формируют основу каловых масс, ускоряя прохождение содержимого по кишечнику в 2 раза. Дополнительное введение в рацион пищевых волокон может снизить потребность в слабительных. Так, среди лиц пожилого возраста подобный эффект достигается в 93% случаев [6, 7].

2. Медикаментозное лечение

1) Употребление средств, увеличивающих объем каловых масс в результате задержки жидкости в кишечнике.

Вызывая раздражение механорецепторов за счет увеличения объема каловых масс, стимулируют моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки. Принимать эти пищевые добавки лучше всего утром и на ночь с достаточным количеством жидкости, добавляя 2–3 стакана жидкости в день дополнительно.

Существуют препараты растительного происхождения, состоящие из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный).

В отличие от других пищевых волокон, семенная кожура подорожника, помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия псиллиума, оказывает размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника за счет гель-формирующей фракции, что облегчает пропульсию кишечного содержимого и вносит вклад в слабительный эффект препарата.

Данный препарат обладает рядом дополнительных эффектов, крайне полезных для пожилых пациентов:

- снижение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности;
- снижение уровня глюкозы и увеличение чувствительности к инсулину при сахарном диабете 2-го типа;
- профилактика осложнений дивертикулярной болезни, которая встречается у 80% больных старше 65 лет;
- профилактика рака толстой и прямой кишки [1, 3, 10].

2) Осмотические слабительные

Препараты этой группы содержат невсасывающиеся ионы или молекулы, которые создают осмотический градиент в полости кишки и, таким образом, задерживают воду в кишечнике, поддерживая в полости кишечника изоосмотическое с плазмой давление. Задержка воды в кишечнике способствует размягчению каловых масс и улучшению их продвижения. Осмотические слабительные приемлемы для длительного использования. Послабляющее действие наступает через 5–8 часов. К осмотическим слабительным относят: лактулозу, макрогол 4000, препараты лактитола [9].

Лактулоза представляет собой синтетический дисахарид, который подвергается бактериальной ферментации и гидролизу в толстой кишке бифидобактериями и лактобактериями, что приводит к увеличению их биомассы. Конечным продуктом метаболизма лактулозы являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые, помимо гипохолестеринемического, гиполипидемического, антипролиферативного действия, обладают осмотическим действием.

Лактулоза имеет двойной механизм действия: восстанавливает толстокишечный микробиоценоз, являясь бифидо- и лактогенными пребиотиками, и увеличивает объем кишечного содержимого за счет осмотического действия и увеличения бактериальной биомассы, что способствует возрастанию объема фекалий и стимуляции перистальтики. При лечении запоров взрослым обычно назначают от 15 до 45 мл в первые 3 дня, потом переходят на поддерживающую дозу 10–25 мл. Препарат лучше принимать 1 раз каждый день утром во время еды [5, 6].

Макрогол 4000. Данный препарат действует на всем протяжении кишечника. Он вызывает увеличение объема кишечного содержимого и его размягчение за счет образования дополнительных водородных связей с молекулами воды, ее задержкой и накоплением в просвете кишки, повышая внутриклеточное осмотическое давление. Послабляющее действие развивается в течение 24–48 ч, но за счет того, что каловые массы разжижаются водой, которая находится в просвете кишечника, дефекация проходит мягко.

Макрогол предназначен для планомерного и постепенного восстановления нормальной функции кишечника и его регулярного опорожнения. Данный препарат рекомендуется при запорах, особенно у пожилых людей, больных сахарным диабетом, гипертонией, почечной и печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обычно препарат назначают в дозировке 10–20 г, один раз в день. Лекарство пьют с утра натощак, во время или перед едой. Действие препарата начинается спустя 1–2 суток после приема. Продолжительность лечения определяется врачом [2, 4].

Препараты лактитола также относятся к группе осмотических слабительных. После попадания в толстый кишечник лактитол расщепляется местными бактериями с образованием короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа и воды.

Эти вещества повышают осмотическую силу исходного невсосавшегося углевода и, поскольку они не всасываются с такой же скоростью, они делают содержимое кишечника более вязким за счет удерживания воды, что способствует увеличению объема фекалий и стимуляции перистальтики. Препарат следует принимать однократно, всю суточную дозу сразу, за один прием, у взрослых суточная доза составляет 20 г (4 чайные ложки препарата) [4].

3) Размягчающие слабительные

Препараты этой группы (вазелиновое, оливковое и другие минеральные масла, ректальные микроклизмы и свечи) в настоящее время имеют ограниченное применение. Они снижают напряжение, вызванное чрезмерными потугами при дефекации, но не влияют на перистальтику кишечника. Их целесообразно назначать больным, длительно находящимся на постельном режиме, а также перенесшим хирургические вмешательства в аноректальной области [6, 10].

4) Регуляторы моторики

В последние годы из всех известных энтерокинетиков прукалоприд разрешен к использованию при синдроме запоров. Прукалоприд наиболее селективен, обладает высокой аффинностью именно к 5-HT₄-серотониновым рецепторам толстой кишки, что стимулирует высокоамплитудные сокращения толстой кишки и минимизирует риск сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность препарата доказана в отношении лиц с рефрактерным запором. Но часто в начале приема у пациентов регистрируются побочные явления: головная боль, тошнота, боль в животе и диарея.

5) Средства, раздражающие рецепторы кишечника и стимулирующие перистальтику

■ Группа препаратов, содержащая антрахиноны (препараты, в составе которых содержатся листья сенны, крушины, ревень).

Эффективность этих препаратов обусловлена секреторным и местнораздражающим действием. Секреторное действие определяется взаимодействием с эпителиальными структурами кишечника, стимуляцией активности аденилатциклазы на мембране энтероцитов и увеличением синтеза внутриклеточного цАМФ, что приводит к активной секреции электролитов и жидкости в просвет кишки с одновременным уменьшением всасывания.

Фактически все эти средства вызывают кратковременную, а при длительном приеме постоянную секреторную диарею, приводящую к излишней потере жидкости и электролитным нарушениям, прежде всего к гипокалиемии.

Ионы калия среди прочих механизмов поддерживают тонус гладкой мускулатуры кишечника, поэтому снижение их концентрации в крови неизбежно приводит к гладкомышечной релаксации и усилению запора. Нарушение жидкостного гомеостаза способствует развитию вторичного гиперальдостеронизма, что, в свою очередь, сопровождается потерей калия – и порочный круг замыкается.

Указанный механизм является одним из основных, вызывающих привыкание и усиление запоров при длительном использовании всех секреторных слабительных.

Второй механизм, местнораздражающий, обусловлен прямой стимуляцией синтеза или высвобождением из нервных окончаний подслизистого сплетения ряда субстанций, усиливающих перистальтику (серотонин, субстанция Р и др.).

Препараты этой группы среди пациентов считаются эффективными и наиболее доступными. Однако при длительном применении указанных лекарственных средств развиваются дегенеративные изменения энтеральной нервной системы. Также при продолжительном приеме снижается чувствительность к препарату и потеря терапевтического эффекта, что вызывает необходимость постоянно увеличивать дозы.

Существуют также данные о том, что препараты на основе сенны обладают мутагенным действием и генотоксичностью. Для сеннозидов описано также формирование псевдомеланоза толстой кишки (пигментированные участки слизистой оболочки вследствие отложения в ней антрахинонов). Длительный прием стимулирующих слабительных (более 2 нед.) не рекомендован [4, 6, 9, 10].

■ Группа препаратов, содержащих натрия пикосульфат (в частности, Регулакс Пикосульфат).

Натрия пикосульфат метаболизируется с помощью сульфатаз, вырабатываемых микрофлорой толстой кишки. Он представляет собой неактивный предшественник, который в кишечнике превращается в активный метаболит, бис-(*p*-гидроксифенил)-пиридил-2-метан, обладающий способностью подавлять абсорбцию, усиливать секрецию жидкости и стимулировать перистальтику кишечника.

При приеме внутрь пикосульфат натрия подвергается превращению под действием ферментов кишечной микрофлоры, конечным продуктом является активный метаболит бифенол.

Бифенол воздействует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника и усиливает естественные высокоамплитудные сокращения толстой кишки, распространяющиеся на десятки сантиметров по ходу кишечника.

Натрия пикосульфат считается наиболее современным и безопасным из стимулирующих слабительных. Его можно принимать при запоре любого типа, как эпизодических, так и хронических. Хотя нельзя полностью исключить, что длительное лечение натрия пикосульфатом может вызвать зависимость и атонию толстой кишки [6, 8, 9].

Для иллюстрации действия пикосульфата приводим *клинический случай*.

Пациент Г. 36 лет обратился с жалобами на невозможность самостоятельного опорожнения кишечника (вынужден применять слабительные средства на основе антрахинонов или регулярно проводить клизмы).

Считает себя больным после проведенной аппендэктомии, когда появились проблемы с дефекацией (не получалось очистить кишечник в течение 4 дней, дефекация сопровождалась болью), отмечал вздутие живота. Стал применять слабительные средства, содержащие антрахиноны в течение 3 недель без перерыва. И с тех пор не может опорожняться без предварительного приема данных препаратов. Часто были постановки клизм.

Пациент ведет малоактивный образ жизни, «сидячая» работа (офисный работник). Прием пищи нерегулярный и не отмечается сбалансированностью.

Обратился за медицинской помощью, т.к. стал замечать периодическое появление крови на каловых массах.

Был обследован амбулаторно. При проведении колоноскопии выявлен полипоидный.

Наследственность неотягощена.

Объективный статус. Состояние удовлетворительное. Вес 94 кг, рост 177 см. Кожные покровы бледно-розового цвета, имеются единичные рубиновые пятна. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены на верхушке, 66 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. В левой подвздошной области пальпируется дополнительная петля сигмы. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется.

Учитывая анамнез пациента (аппендэктомия, гиподинамия), клиническую картину, можем установить наличие синдрома хронического запора, резистентного к препаратам на основе антрахинонов, ассоциированного с полипоидозом.

Пациенту рекомендовано увеличить двигательную активность, соблюдать регулярную и рациональную диету.

Медикаментозная терапия включает в себя:

■ семенную кожуру подорожника в виде настоя 1–3 р/сут за 30 мин. до еды или спустя 2 ч после еды, до 4 недель, после недельного перерыва возможно повторение курса.

■ Регулакс Пикосульфат. Внутрь, перед сном. Начальная доза – 13 капель, при стойком запоре – до 26 капель. В зависимости от полученного эффекта дозу при последующих приемах увеличивают или уменьшают. Курс лечения – 7 дней.

Комплексный подход к терапии пациента с синдромом хронического резистентного запора позволил достичь основной цели – самостоятельного стула без натуживания с периодичностью 1 раз в 1–2 дня.

Данный клинический пример позволяет продемонстрировать применение международных и российских рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с синдромом запора, а также проиллюстрировать эффективность комплексной медикаментозной терапии с применением стимулирующих слабительных средств, таких как Регулакс Пикосульфат [8, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначение препарата Регулакс является оптимальным решением для лечения запоров, в особенности обусловленных гипотонией и вялой перистальтикой толстой кишки, а также для регуляции стула при геморрое, проктите, анальных трещинах, при спастических и атонических запорах различной этиологии. 

Поступила / Received: 25.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2019

Принята в печать: 15.11.2019

Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Барышников Е.Н., Парфенов А.И., Косачева Т.Н. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;3:68–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/rasprostranennost-i-faktory-riska-zaporov-u-vzroslogo-naseleniya-moskvy-po-dannym-populyatsionnogo-issledovaniya-muza>.
2. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности лечения. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):116–120. doi: 10.26442/2075-1753_19.8.116-120.
3. Эрде С.И., Мацукова Б.О., Антишин А.С. Эпизодические и хронические запоры у детей: пошаговый подход к терапии в рамках IV Римских критериев. *Педиатрия*. 2017;92(1):171–76. doi: 10.26442/2075-1753_19.8.116-120.
4. Литвинова О.Н. Диетотерапия при хронических запорах. *Вопросы диетологии*. 2017;7(4):56–57. doi: 10.20953/2224-5448-2017-4-56-57.
5. Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Cumulative incidence of chronic constipation: A population based study 1988–2003. *Aliment Pharm Ther*. 2007;26(11–12):1521–1528. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03540.x.
6. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005;3:223–228. doi: 10.1370/afm.272.
7. Nyrop K.A., Palsson O.S., Levy R.L., Von Koff M., Feld A.D., Turner M.J., Whitehead W.E. Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhea and functional abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):237–248. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03370.x.
8. Sileri P., Franceschilli L., Caddeu F., De Luca E., D'Ugo S., Tognoni V., Camperchioli I., Benavoli D., Di Lorenzo N., Gaspari A.L., Gentileschi P. Prevalence of defaecatory disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Gastrointest Surg*. 2012;16(1):62–66; discussion 66–67. doi: 10.1007/s11605-011-1705-5.
9. Bellini M., Usai-Satta P., Bove A., Bocchini R., Galeazzi F., Battaglia E., Alduini P., Buscarini E., Bassotti G. Chronic constipation diagnosis and treatment evaluation: the «CHRO.CO.DI.T.E.» study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):11. doi: 10.1186/s12876-016-0556-7.
10. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(1):58–60. doi: 10.1097/mcg.0b013e3181e123e7.

References

1. Lazebnik L.B., Prilepская S.I., Baryshnikov E.N., Parfenov A.I., Kosacheva T.N. Prevalence and risk factors for constipation in the adult population of Moscow according to the population-based MUZA study. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2011;3:68–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/rasprostranennost-i-faktory-riska-zaporov-u-vzroslogo-naseleniya-moskvy-po-dannym-populyatsionnogo-issledovaniya-muza>.
2. Kucheriavyy Yu.A., Andreev D.N., Cheremushkin S.V. Chronic constipation: actuality, problems and modern treatment options. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):116–120. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_19.8.116-120.
3. Erdes S.I., Matsukotova B.O., Antishin A.S. Episodic and chronic constipation in children: a step-by-step therapy approach within the frame work of the Rome IV Criteria. *Consilium Medicum*. 2019;1:71–76. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_19.8.116-120.
4. Litvinova O.N. Diet therapy in patients with chronic constipation. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2017;7(4):56–57. (In Russ.) doi: 10.20953/2224-5448-2017-4-56-57.
5. Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Cumulative incidence of chronic constipation: A population based study 1988–2003. *Aliment Pharm Ther*. 2007;26(11–12):1521–1528. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03540.x.

- dence of chronic constipations: A population based study 1988–2003. *Aliment Pharm Ther.* 2007;26(11-12):1521-1528. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03540.x.
6. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med.* 2005;3:223-228. doi: 10.1370/afm.272.
 7. Nyrop K.A., Palsson O.S., Levy R.L., Von Koff M., Feld A.D., Turner M.J., Whitehead W.E. Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhea and functional abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):237-248. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03370.x.
 8. Sileri P., Franceschilli L., Cadeddu F., De Luca E., D'Ugo S., Tognoni V., Camperchioli I., Benavoli D., Di Lorenzo N., Gaspari A.L., Gentileschi P. Prevalence of defaecatory disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Gastrointest Surg.* 2012;16(1):62-66;discussion 66-67. doi: 10.1007/s11605-011-1705-5.
 9. Bellini M., Usai-Satta P., Bove A., Bocchini R., Galeazzi F., Battaglia E., Alduini P., Buscarini E., Bassotti G. Chronic constipation diagnosis and treatment evaluation: the «CHRO. CO.DI.T.E.» study. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):11. doi: 10.1186/s12876-016-0556-7.
 10. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):58-60. doi: 10.1097/mcg.0b013e3181e123e7.

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Скворцова Екатерина Михайловна, врач общей практики, клиника «Медси», волгоградский филиал; 400005, Россия, Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 92; e-mail: kat.sqo@gmail.com

Байманкулов Сергей Сергеевич, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: SinceSergMan_94@mail.ru

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Doctor of Med. Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Ekaterina M. Skvortsova, General Practitioner, Medsi Clinic, Volgograd Branch; 92 Prospekt im. V.I. Lenin, Volgograd, 400005, Russia; e-mail: kat.sqo@gmail.com

Sergey S. Baimankulov, clinical resident, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: SinceSergMan_94@mail.ru

Сравнительное исследование бактериотропного действия метабитиков

В.А. Несчислаев, ORCID: 0000-0002-8163-0674, e-mail: neschislayew@gmail.com

Т.В. Фёдорова, ORCID: 0000-0002-8760-2201, tv.krylova83@gmail.com

Ю.В. Сорокина✉, ORCID: 0000-0001-9114-7208, e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Е.И. Молохова, ORCID: 0000-0003-0334-8590, e-mail: profmol17@gmail.com

А.С. Савина, ORCID: 0000-0002-5917-8431, e-mail: alinasav1994@mail.ru

Пермская государственная фармацевтическая академия; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2

Резюме

Цель работы: сравнительная оценка бактериотропной активности метабитика Актофлор-С и экзометаболического комплекса бифидобактерий.

Материалы и методы: в работе использовали БАД Актофлор-С, раствор для приема внутрь в тубик-капельницах по 2 мл (Solopharm). В качестве препарата сравнения – экзометаболический комплекс из культуральной жидкости штамма *Bifidobacterium bifidum* 1, полученный методом ультрафильтрации с применением разделительных аппаратов с НОММ 15 кДа.

В работе изучали стимулирующее влияние метаболитных композиций на активность кислотообразования и динамику накопления лактобактерий *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Антагонистическую активность в отношении энтеробактерий определяли в тесте ингибирования биолюминесценции индикаторного штамма *Escherichia coli lum+* и выражали количественно в виде индекса антибактериальной активности.

Результаты и обсуждение. При сравнительном изучении влияния метабитиков на активность кислотообразования лактобактерий установлено, что оба препарата оказывают выраженное стимулирующее действие на пробиотический штамм *L. plantarum*. При сравнительном изучении влияния метабитиков на модельный тест-штамм энтеробактерий установлено, что цельные препараты быстро и значительно (более чем на 90%) ингибируют биолюминесценцию *E. coli lum+*. Разведения препаратов в 10 и 100 раз позволили выявить достоверные отличия их активности. При одинаковых значениях pH ($5,8 \pm 0,1$) Актофлор-С (разведение в 10 раз) в большей степени угнетал свечение *E. coli lum+*, превосходя практически в два раза показатели метаболитного комплекса бифидобактерий.

Показательно, что разведенный в 10 раз Актофлор-С не уступает цельному препарату по уровню воздействия на культуру тест-штамма. Обращает на себя внимание стимулирующее действие больших разведений УФКЖ бифидобактерий после непродолжительного периода ингибирования свечения *E. coli lum+*.

Представленные данные свидетельствуют о дозозависимости эффекта ингибирования свечения контрольной культуры.

Заключение. Результаты сравнительного исследования профиля бактериального действия нативного комплекса экзометаболитов и препарата Актофлор-С подтверждают наличие совокупности необходимой ингибирующей и стимулирующей активности в отношении различных представителей микробиоты. Представляется перспективным создание на основе препарата Актофлор-С линейки метабитиков с вариативностью биологических свойств и специализированных для коррекции различных дисбиотических состояний. Дополнительное включение в состав искусственных композиций нативных экзометаболитов бифидо- и/или лактобактерий позволит расширить спектр позитивного влияния пробиотических препаратов на макроорганизм.

Ключевые слова: метабитики, ультрафильтрат, Актофлор-С, биолюминесценция, бактериотропное действие

Для цитирования: Несчислаев В.А., Фёдорова Т.В., Сорокина Ю.В., Молохова Е.И., Савина А.С. Сравнительное исследование бактериотропного действия метабитиков. *Медицинский совет*. 2019;(21):154-158. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-154-158.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A comparative study of the bacteriotropic effect of metabiotics

Valeriy A. Neschislayev, ORCID: 0000-0002-8163-0674, e-mail: neschislayew@gmail.com

Tatyana V. Fedorova, ORCID: 0000-0002-8760-2201, tv.krylova83@gmail.com

Yuliya V. Sorokina✉, ORCID: 0000-0001-9114-7208, e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Elena I. Molokhova, ORCID: 0000-0003-0334-8590, e-mail: profmol17@gmail.com

Alina S. Savina, ORCID: 0000-0002-5917-8431, e-mail: alinasav1994@mail.ru

Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Poleyaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

Objective of the study: comparative evaluation of the bacteriotropic activity of Actoflor-S metabiotic and the exometabolic bifidobacteria complex.

Materials and methods: in our work we used Actoflor-S dietary supplement as oral solution in 2 ml drop tubes (Solopharm). As a comparator drug, we used an exometabolite complex from the culture fluid of strain *Bifidobacterium bifidum* 1 obtained by method of ultrafiltration using separation apparatus with HOMM 15 kDa.

We studied the stimulating effect of metabolite compositions on the acid forming activity and dynamics of the accumulation of lactobacilli *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Antagonistic activity against enterobacteria was determined in the test of inhibition of bioluminescence of the indicator strain *Escherichia coli* lum+ and quantified as an index of antibacterial activity

Results and discussions. A comparative study of the effects of metabiotics on the acid forming activity of lactobacilli showed that both drugs have a pronounced stimulating effect on the probiotic strain *L. plantarum*.

A comparative study of the effects of metabiotics on the model test strain of enterobacteria showed that whole preparations quickly and significantly (by more than 90%) inhibit the bioluminescence of *E. coli* lum+. Preparation dilutions 1:10 and 1:100 discovered significant differences in their activity. Given equal pH values (5.8 ± 0.1), Actoflor-S (dilution 1:10) inhibited the luminescence of *E. coli* lum+ to a greater degree, exceeding almost 2 times the indicators of the metabolite bifidobacteria complex. It is revealing that Actoflor-S diluted 1:10 is not inferior to the whole preparation in terms of the level of effect on the test strain culture.

What calls attention to itself is that large dilutions of UFLC of bifidobacteria after a short period of inhibition of luminescence of *E. coli* lum+ have a stimulating effect.

There is evidence that effect of inhibition of the luminescence of the control culture is dose-dependent.

Conclusion. The results of a comparative examination of the bacterial action profile of the native exometabolites complex and Actoflor-S preparation confirm the presence of combination of the necessary inhibitory and stimulating activity against various agents of the microbiota. Creation of the metabiotics line based on Actoflor-S preparation with variability of biological properties and specialized for the management of various dysbiotic conditions show promise. An additional inclusion of native exometabolites of bifidobacteria and/or lactobacilli into the formula of artificial compositions will make it possible to expand the spectrum of the positive effect of probiotic preparations on the microorganism.

Keywords: metabiotics, ultrafiltrate, Actoflor-S, bioluminescence, bacteriotropic effect

For citation: Neschislyayev V.A., Fedorova T.V., Sorokina Yu.V., Molokhova E.I., Savina A.S. Comparative study of the bacteriotropic effect of metabiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):154-158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-154-158.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные достижения микробиологии в понимании процессов функционирования системы «макроорганизм и его микрофлора» позволяют прогнозировать актуальные направления в разработке новых терапевтических средств для коррекции дисбиотических состояний человека. Не вызывает сомнений перспективность применения препаратов на основе биологически активных экзометаболитов, продуцируемых клетками нормальной микрофлоры, для обеспечения состояния эубиоза в различных биотопах организма хозяина и, соответственно, его полноценной жизнедеятельности [1, 2].

Метаболитные комплексы, не являющиеся специализированными факторами антагонизма, способны стимулировать представителей нормобиоты, участвовать в обмене веществ, поддерживать водно-электролитный баланс в кишечнике, быть источником питания для клеток эпителия, оказывать антиканцерогенное и антимуtagenное действие, влиять на иммунный статус и работу различных органов и систем макроорганизма [3].

Метаболиты в качестве самостоятельных препаратов-метабиотиков имеют ряд преимуществ технологического и терапевтического характера в сравнении с традиционными клеточными пробиотиками, сферу применения которых они конкурентно полностью охватывают, а по потенциалу органоспецифического действия значительно превосходят. К их преимуществам следует отнести: высокую биодоступность, отсутствие конфликта с собственной микробиотой макроорганизма, отсутствие латентного периода для реализации биологического эффекта, безопасность, более высокие потребительские свойства лекарственных форм и сроки годности [4–6].

В ближайшие годы следует ожидать значительного расширения арсенала метаболитных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке, который в настоящее время не отличается разнообразием и представлен весьма ограниченно метабиотиками нативного и сконструированного вида.

Среди метабиотиков обращает на себя внимание препарат Актофлор-С, представляющий собой искусственно созданную композицию идентифицированных экзометаболитов *Escherichia coli* M-17, включающую короткоцепочечные карбоновые кислоты (муравьиную, янтарную), молочную кислоту, ацетат, аминокислоты и витамины [7].

Относительно нативных метабиотиков следует отметить разработки препаратов на основе ультрафильтратов культуральной жидкости (УФКЖ) лакто- и бифидобактерий производственных штаммов, биологическая активность которых подтверждена многолетним клиническим применением лекарственных средств на их основе в гастроэнтерологии и других областях медицины [7, 8].

С учетом востребованности на фармацевтическом рынке препарата Актофлор-С вызывает интерес сравнение его биологической активности с нативными экзометаболитными комплексами представителей микробиоты.

Цель работы: сравнительная оценка бактериотропной активности метабиотика Актофлор-С и экзометаболитного комплекса бифидобактерий.

Материалы и методы: в работе использовали БАД Актофлор-С, раствор для приема внутрь в тубик-капельницах по 2 мл (Solopharm). В качестве препарата сравнения – экзометаболитный комплекс из культуральной жидкости штамма *Bifidobacterium bifidum* 1, полученный методом ультрафильтрации с применением разделительных аппаратов с номинально отсекаемой молекулярной массой (НОММ) 15 кДа.

В работе изучали стимулирующее влияние метаболитных композиций на активность кислотообразования и накопление биомассы клеток штамма *Lactobacillus plantarum* 8P-A3.

Жидкую культуру лактобактерий получали путем регидратации препарата Лактобактерин сухой (НПО «Микроген») в 5 мл 0,9%-ного стерильного раствора натрия хлорида. Для определения влияния исследуемых препаратов на рост клеток 3 мл метабиотика и такой же объем культуры лактобактерий вносили в 24 мл 0,5%-ного стерильного раствора глюкозы и выдерживали в термостате при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 48 ч. В контрольные пробирки вносили 24 мл 0,5%-ного раствора глюкозы, 3 мл раствора 0,9%-ного натрия хлорида, 3 мл культуры тест-штамма лактобактерий.

Рассчитывали отдельно коэффициент стимуляции (КС) по показателям оптической плотности (КС роста) и по показателям кислотности (КС кислотообразования) с использованием формулы:

$$КС = \frac{O_{\text{кон}} - O_{\text{нач}}}{K_{\text{кон}} - K_{\text{нач}}},$$

где $O_{\text{кон}}$ – средний конечный показатель в опытной пробе;

$O_{\text{нач}}$ – средний начальный показатель в опытной пробе;

$K_{\text{кон}}$ – средний конечный показатель в контрольной пробе;

$K_{\text{нач}}$ – средний начальный показатель в контрольной пробе.

Определение активности кислотообразования проводили титриметрическим способом. Содержимое пробирок перемешивали и отбирали 10 мл на титрование 0,1 М раствором натрия гидроксида до $\text{pH} = 8,5 \pm 0,1$. Значение pH определяли с помощью иономера универсального.

Кислотность выражали в градусах Тернера и вычисляли по формуле:

$$^{\circ}T = A \times K \times 10,$$

где $^{\circ}T$ – условная величина, выраженная в градусах Тернера, которая определяется количеством мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование 100 мл исследуемой суспензии;

A – количество мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование 10 мл исследуемой суспензии;

K – поправка к титру раствора натрия гидроксида. Рост культуры лактобактерий оценивали по изменению оптической плотности в контрольной и исследуемой пробе в кювете с толщиной слоя 3 мм при длине волны 540 нм на фотоэлектроколориметре «КФК-3» (Россия).

Антагонистическую активность в отношении энтеробактерий определяли в тесте ингибирования биолюминесценции индикаторного штамма *Escherichia coli lum+* и выражали количественно в виде индекса антибактериальной активности (ИАА) – безразмерной величины, рассчитываемой по формуле:

$$^{\circ}T = A \times K \times 10,$$

где I_0 и I – интенсивность свечения контроля и опыта, соответственно, при фиксированном времени экспозиции исследуемой пробы с тест-объектом [9, 10].

К 0,5 мл исследуемого препарата (цельного или разведенного в 10 или 100 раз) добавляли 0,5 мл бактериальной суспензии тест-штамма *E. coli lum+* и выдерживали при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 24 ч. Для контроля к бактериальной взвеси добавляли 0,5 мл стерильного раствора натрия хлорида 0,9%.

Динамику интенсивности биолюминесценции бактерий *E. coli lum+* в пробах регистрировали с помощью люминометра «Биотокс-10М» (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прямой или опосредованный стимулирующий эффект экзометаболитного комплекса на представителей нормофлоры является необходимым и ведущим параметром специфической активности любого коммерческого метабиотика. Этот аспект бактериотропного действия весьма важен при сравнении разных препаратов в ситуации терапевтического выбора.

При сравнительном изучении влияния метабиотиков на активность кислотообразования клеток тестируемой культуры установлено, что оба препарата оказывают выраженное стимулирующее действие на лактобактерии (табл. 1). Наблюдался аналогичный прирост кислотности, несмотря на существенные отличия исходных уровней в исследуемых образцах. В контрольном варианте кислотообразование лактобактерий было в 1,5 раза менее выражено.

● **Таблица 1.** Влияние метаболитных комплексов на активность кислотообразования лактобактерий

● **Table 1.** Effect of metabolite complexes on the acid forming activity of lactobacilli

Исследуемый образец	Величина общей кислотности, $^{\circ}T$		Коэффициент стимуляции кислотообразования
	Исходный показатель	Показатель после инкубации	
Контроль	$13,01 \pm 0,09$	$48,7 \pm 0,16$	–
Актофлор-С	$58,4 \pm 0,14$	$111,8 \pm 0,13^*$	$1,49 \pm 0,12$
УФКЖ бифидобактерий	$15,22 \pm 0,03$	$69,3 \pm 0,09^*$	$1,52 \pm 0,82$

* $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента в сравнении с контролем.

В ходе эксперимента определяли значения показателя pH жидких бактериальных культур до и после инкубации. Наблюдали следующие изменения данного показателя: в контроле от $5,68 \pm 0,02$ до $4,94 \pm 0,13$; в образцах с УФКЖ бифидобактерий от $5,54 \pm 0,01$ до $3,48 \pm 0,01$; в образцах с препаратом Актофлор-С от $5,00 \pm 0,01$ до $4,54 \pm 0,02$.

При изучении влияния метаболитных комплексов на рост лактобактерий отмечены сопоставимые данные стимуляции накопления биомассы (табл. 2).

В ходе эксперимента установлено, что стимулирующее влияние метабиотика Актофлор-С более выражено.

Ингибирующее действие метаболитных пробиотиков на условно-патогенную и патогенную микрофлору также

● **Таблица 2.** Влияние метаболитных комплексов на рост лактобактерий

● **Table 2.** Effect of metabolite complexes on the growth of lactobacilli

Исследуемый образец	Оптическая плотность, А		Коэффициент стимуляции роста
	Исходный показатель	Показатель после инкубации	
Контроль	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,03	–
Актофлор-С	0,12 ± 0,02	0,19 ± 0,01	1,4 ± 0,33
УФКЖ бифидобактерий	0,16 ± 0,04	0,21 ± 0,05	1,0 ± 0,26

является одним из весьма значимых факторов их регуляторного влияния на состав микробиоты желудочно-кишечного тракта макроорганизма.

При сравнительном изучении влияния метабитиков на модельный тест-штамм энтеробактерий установлено, что цельные препараты быстро и значительно (более чем на 90%) ингибируют биолюминесценцию *E. coli lum+*.

Разведение препаратов в 10 и 100 раз позволило выявить достоверные отличия их активности. При одинаковых значениях рН (5,8 ± 0,1) Актофлор-С (разведение в 10 раз) в большей степени угнетал свечение *E. coli lum+*, превосходя практически в два раза показатели метаболитного комплекса бифидобактерий. Показательно, что разведенный в 10 раз Актофлор-С не уступает цельному препарату по уровню воздействия на культуру тест-штамма.

Обращает на себя внимание стимулирующее действие больших разведений УФКЖ бифидобактерий после

непродолжительного периода ингибирования свечения *E. coli lum+* (табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют о дозозависимости эффекта ингибирования свечения контрольной культуры.

Способ получения препарата-метабитика может существенно влиять на выраженность данного эффекта, если принимать во внимание возможность создания искусственных композиций типа Актофлор-С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительного исследования профиля бактериального действия нативного комплекса экзометаболитов и искусственной композиции, входящей в состав препарата Актофлор-С, подтверждают наличие совокупности необходимой ингибирующей и стимулирующей активности в отношении различных представителей микробиоты, что является необходимым условием для проявления корректирующего эффекта пробиотика. Дозозависимый эффект метабитика открывает возможность для конструирования препаратов, обладающих разной степенью выраженности составляющих бактериотропного действия. Представляется перспективным создание на основе препарата Актофлор-С линейки метабитиков с вариативностью биологических свойств и специализированных для коррекции различных дисбиотических состояний. Дополнительное включение в состав искусственных композиций нативных экзометаболитов бифидо- и/или лактобактерий позволит расширить спектр позитивного влияния пробиотических препаратов на макроорганизм.



Поступила / Received 28.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019

Принята в печать / Accepted 23.12.2019

● **Таблица 3.** Ингибирующая активность метаболитов в отношении энтеробактерий

● **Table 3.** Inhibitory activity of metabolites against enterobacteria

Препарат	Подавление свечения тест-штамма, %						
	Время экспозиции						
	5 мин	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
Актофлор (цельный)	99,77 ± 0,04*	99,73 ± 0,04*	99,77 ± 0,04*	99,77 ± 0,04*	99,70 ± 0,01*	99,70 ± 0,01*	98,40 ± 0,01*#
УФКЖ (цельный)	97,77 ± 0,08	97,90 ± 0,01	97,73 ± 0,04	98,00 ± 0,07#	98,10 ± 0,14#	98,13 ± 0,23	95,47 ± 0,04#
Актофлор (разведение в 10 раз)	99,77 ± 0,04*	99,80 ± 0,01*	99,80 ± 0,01*	99,80 ± 0,01*	99,73 ± 0,04*	99,70 ± 0,01*	98,47 ± 0,04*#
УФКЖ (разведение в 10 раз)	42,97 ± 1,76	46,20 ± 0,85	43,70 ± 1,14	43,80 ± 1,77	44,03 ± 1,28	44,43 ± 1,60	-101,50 ± 9,76#
Актофлор (разведение в 100 раз)	87,57 ± 0,25*	87,87 ± 0,18*	87,97 ± 0,22*	88,27 ± 0,32*	87,53 ± 0,55*	86,47 ± 0,39*	50,07 ± 1,21*#
УФКЖ (разведение в 100 раз)	-2,90 ± 1,87	2,63 ± 1,52#	2,57 ± 1,49#	1,97 ± 2,72#	-11,33 ± 3,28#	-16,07 ± 2,89#	-177,80 ± 15,48#

* p < 0,05 по сравнению с УФКЖ бифидобактерий. – # p < 0,05 по сравнению с исходным значением.

1. Акиньшина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В., Макаров В.В., Юдин С.М. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):12-22. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22.
2. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И., Демьянова Е.В. Современные подходы к регуляции состава микробиоты кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;2(4):4-6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35123716>.
3. Корниенко Е.А. Метаболическое действие микробиоты и метаболитов. *РМЖ*. 2016;18(11):1196-1201. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Metabolicheskoe_deystvie_mikrobioty_i_metabolitov/.
4. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солуянова И.П. Антибиотики, пребиотики, пробиотики, метаболиты при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке.

- Трудный пациент*. 2018;16(4):16-22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-prebiotiki-probiotiki-metabolitiki-pri-izbytochnom-bakterialnom-roste-v-tonkoy-kishke>.
5. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396-425. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=36412565>.
 6. Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотика как естественное развитие пробиотической концепции. *Трудный пациент*. 2017;15(6-7):35-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolitiki-kak-estestvennoe-razvitiye-probioticheskoy-kontseptsii>.
 7. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И., Демьянова Е.В. Развитие концепции метаболитов в России и за рубежом. *Перспективы развития производства и применения иммунобиологических препаратов в XXI веке: Материалы конференции*.

- Пермь, 2018:209-214. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35407536>.
8. Крылова Т.В., Чистохина Л.П., Несчислаев В.А., Николаева А.М. Состав и биологическая активность метаболитных комплексов из культуральной жидкости бифидобактерий. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2012;8(2):27-30. Режим доступа: https://www.biorosinfo.ru/Vestnik/2012/Journal_2012_2.pdf.
 9. Пшеничников Р.А., Масленникова И.Л., Никитина Н.М. *Микробиолуминесценция (оптимизация сенсоров и расширение сферы использования реакции)*. Пермь: Пермский государственный технический университет; 2005. 76 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002687125>.
 10. Несчислаев В.А. и др. *Способ определения антагонистической активности пробиотиков*. Патент России № 2187801. Заяв. 10.07.2000. Опубли. 20.08.2002. Бюл № 23. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2187801C2_20020820

References

1. Akinshina A.I., Smirnova D.V., Zagaynova A.V., Makarov V.V., Yudin S.M. Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):12-22. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22.
2. Vakhitov T.Ya., Sitkin S.I., Demyanova E.V. Modern approaches to the regulation of the composition of the intestinal microbiota. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018;2(4):4-6. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35123716>.
3. Kornienko E.A. Metabolic activities of microbiota and metabiotics. *RMJ*. 2016;18(11):1196-1201. *RMZH = RMJ*. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Metabolicheskoe_deystvie_mikrobioty_i_metabolitov/.
4. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Soluyanov I.P. Antibiotics, Prebiotics, Probiotics, Metabiotics in the Therapy of Small

- Intestinal Bacterial Overgrowth. *Tрудный пациент = Difficult patient*. 2018;16(4):16-22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-prebiotiki-probiotiki-metabolitiki-pri-izbytochnom-bakterialnom-roste-v-tonkoy-kishke>.
5. Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Demyanova E.V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396-425. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=36412565>.
 6. Ardatskaya M.D., Stolyarova L.G., Arkhipova E.V. Metabiotics as a Natural Development of a Probiotic Concept. *Tрудный пациент = Difficult patient*. 2017;15(6-7):35-39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolitiki-kak-estestvennoe-razvitiye-probioticheskoy-kontseptsii>.
 7. Vakhitov T.Ya., Sitkin S.I., Demyanova E.V. Development of the metabiotics concept in Russia and abroad. *Prospects for the development of the production and use of immunobiological prepara-*

- tions in the 21st century*: Conference proceedings. Perm; 2018. P. 209-214. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35407536>.
8. Krylova T.V., Chistokhina L.P., Neschislaev V.A., Nikolaeva A.M. Composition and biological activity of metabolite complexes from the culture fluid of bifidobacteria. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinnikova = Yu.A. Ovchinnikov bulletin of biotechnology and physical and chemical biology*. 2012;8(2):27-30. (In Russ.) Available at: https://www.biorosinfo.ru/Vestnik/2012/Journal_2012_2.pdf.
 9. Pshenichnikov R.A., Maslennikova I.L., Nikitina N.M. *Microbioluminescence (sensor optimization and extension of the use of the reaction)*. Perm: Perm State Technical University; 2005. 76 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002687125>.
 10. Neschislaev V.A. et al. *Method of assay of antagonistic activity of probiotics*. (19)RU(11)2 187 801. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2187801C2_20020820.

Информация об авторах:

Несчислаев Валерий Александрович, д.м.н., профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: neschislavew@qmail.com

Фёдорова Татьяна Викторовна, к.фарм.н., старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: tv.krylova83@gmail.com

Сорокина Юлия Васильевна, к.фарм.н., доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Молохова Елена Игоревна, д.фарм.н., профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: profmol17@gmail.com

Савина Алина Сергеевна, аспирант, ассистент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: alinasav1994@mail.ru

Information about the authors:

Valeriy A. Neschislaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Polevaya St., Perm, 614990, Russia; e-mail: neschislavew@qmail.com

Tatyana V. Fedorova, Cand. of Sci. (Pharm.), Senior Lecturer of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Polevaya St., Perm, 614990, Russia; e-mail: tv.krylova83@gmail.com

Yuliya V. Sorokina, Cand. of Sci. (Pharm.), Assistant Professor of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Polevaya St., Perm, 614990, Russia; e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Elena I. Molokhova, Dr. of Sci. (Pharm.), Professor of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Polevaya St., Perm, 614990, Russia; e-mail: profmol17@gmail.com

Alina S. Savina, Postgraduate Student, Assistant of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Polevaya St., Perm, 614990, Russia; e-mail: alinasav1994@mail.ru

Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней

В.В. Цуканов^{✉1}, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru
Е.В. Онучина², ORCID: 0000-0003-1954-6639, e-mail: alek-a@mail.ru
А.В. Васютин¹, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
Ю.Л. Тонких¹, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

¹ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664079, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 10

Резюме

Цель исследования. С целью изучения эффективности растворения камней в желчном пузыре препаратом Урсосан выполнено 5-летнее проспективное исследование.

Материал и методы. Пациенты, имевшие одиночные камни желчного пузыря, были рандомизированы на группу А, в которой завершили исследование 47 человек (16 мужчин и 31 женщина, средний возраст 67,6 лет), и группу В – 41 человек 14 мужчин и 27 женщин, средний возраст 68,1 года). Все пациенты группы А на протяжении 5 лет непрерывно получали препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсосан в дозе 10 мг на кг веса в сутки. Пациентам группы В не назначался Урсосан, эти лица периодически принимали курсы спазмолитиков. Клинический осмотр, лабораторные анализы, трансабдоминальное УЗИ печени и желчных путей осуществлялись до начала исследования, 2 раза в год в течение 5 лет и после окончания работы.

Результаты. Через 5 лет лечения камни определялись у 10,6% пациентов в группе А. В группе В частота желчных камней через 5 лет терапии не изменилась, то есть конкременты определялись у всех пациентов ($p < 0,001$). В группе А к концу исследования множественные камни не наблюдались ни у одного из пациентов, тогда как в группе В через 5 лет множественные камни регистрировались у 2/3 пациентов. У пациентов в группе А регистрировалось отчетливое снижение частоты болевого синдрома и улучшение сократительной функции желчного пузыря в сравнении с лицами группы В к концу периода наблюдения. Профиль побочных явлений не отличался в группах А и В. Переносимость Урсосана в течение 5 лет непрерывного приема препарата была хорошей.

Выводы. В 5-летнем проспективном исследовании мы получили 90%-ную эффективность Урсосана для растворения камней в желчном пузыре. Урсосан также предупреждал появление новых конкрементов и снижал частоту болевого синдрома, увеличивал сократительную функцию желчного пузыря и уменьшал потребность в холецистэктомиях к концу периода наблюдения.

Ключевые слова: холелитиаз, лечение, УДХК, проспективное исследование, профилактика

Для цитирования: Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней. *Медицинский совет.* 2019;(21):160-165. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones

Vladislav V. Tsukanov^{✉1}, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru
Elena V. Onuchina², ORCID: 0000-0003-1954-6639, e-mail: alek-a@mail.ru
Aleksandr V. Vasyutin¹, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
Yuliya L. Tonkikh¹, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

¹ Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 10, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

Objective of the study. A 5-year prospective study was aimed to evaluate the efficacy of Ursosan treatment for dissolving gallstones.

Material and methods. Patients who had single gallbladder stones were randomized to group A, in which 47 people completed the study (16 men and 31 women, median age is 67.6 years), and group B – 41 people 14 men and 27 women, median age is 68, 1 years). All patients of group A continuously received continuous treatment with ursodeoxycholic acid drug Ursosan at a dose of 10 mg /kg per day for 5 years. The patients of group D did not receive Ursosan; these individuals received periodic courses of spasmotic drugs. The patients passed clinical examination, laboratory tests, transabdominal ultrasound of the liver and biliary tract before the study, 2 times a year for 5 years and after the study.

Results. After 5 years of treatment, stones were detected in 10.6% of patients in group A. In group B, the incidence of gallstones did not change after 5 years of treatment, that is, calculi were detected in all patients ($p < 0.001$). At the end of the study, no mul-

multiple stones were observed in any of the patients of group A, while multiple stones were detected in 2/3 of group B patients after 5 years of treatment. A distinct decrease in pain syndrome frequency and improvement in contractile function of the gallbladder were recorded in patients of group A as compared to the patients of group B by the end of the observation period. The side effect profile did not differ in groups A and B. The study showed good tolerance of Ursosan for 5 years of continuous administration of the drug.

Findings. The 5-year prospective study showed that Ursosan's efficacy in dissolving gallstones accounted for 90%. Ursosan also prevented the formation of new calculi and reduced the frequency of pain, improved the gall-bladder contractile function and reduced the need for cholecystectomy by the end of the observation period.

Keywords: cholelithiasis, treatment, UDCA, prospective study, prevention

For citation: Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):160-165. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность холелитиаза в развитых странах мира достигает 15–20% [1]. Это обуславливает высокую социальную значимость желчнокаменной болезни. Наблюдение за 86 000 женщин и 44 000 мужчин в США в течение 32 лет показало увеличение общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и рака различной локализации в группе лиц с билиарной патологией [2]. Важной и недостаточно решенной проблемой является ведение пожилых пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей [3]. Все это обуславливает целесообразность новых исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное рандомизированное исследование эффективности лечения холелитиаза препаратом Урсосан в течение 5 лет у лиц пожилого возраста. На первом этапе в исследование было включено 96 больных холелитиазом (34 мужчин и 62 женщины, средний возраст 67,8 лет). Пациенты были рандомизированы на две группы. В группу А вошли 52 человека (18 мужчин и 34 женщин, средний возраст 67,6 лет). В группу В – 44 пациента (16 мужчин и 28 женщин, средний возраст 68,1 года). Через 5 лет завершили исследование 47 пациентов в группе А (16 мужчин и 31 женщина) и 41 человек в группе В (14 мужчин и 27 женщин). Причинами выбывания из исследования были социально-экономические факторы, 6 пациентов умерли. Расчет всех показателей в работе проводился исходя из количества людей, закончивших лечение через 5 лет. Средний индекс массы тела составлял в начале работы у пациентов в группе А $29,8 \pm 3,6$, в группе В – $29,5 \pm 3,4$.

В исследование включались только пациенты, имевшие одиночные камни желчного пузыря. Средний диаметр камней в желчном пузыре в начале работы составил $4,7 \pm 0,5$ мм в группе А и $4,8 \pm 0,6$ мм в группе В. Сниженная сократительная функция желчного пузыря (уменьшение объема желчного пузыря меньше 1/3 от первоначального объема через 30 минут после подачи желчегонного завтрака) диагностировалась у 70,2% паци-

ентов в группе А и у 73,2% лиц в группе В. Критериями исключения были наличие сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, хронического гепатита и цирроза печени, хронических органических заболеваний кишечника.

Все пациенты группы А на протяжении 5 лет непрерывно получали препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Урсосан в дозе 10 мг на кг веса в сутки. Пациентам группы В не назначалась УДХК, эти лица периодически принимали курсы спазмолитиков. Клинический контроль за самочувствием пациентов включал клинический осмотр с занесением результатов в стандартные анкеты, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением содержания билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, сахара, триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, транс-абдоминальное УЗИ печени и желчных путей до начала исследования, 2 раза в год в течение 5 лет и после окончания работы.

Обследование пациентов осуществлялось при подписании ими добровольных информированных согласий, согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica» (версия 8,0). Вычислялись средняя арифметическая (М), среднее квадратичное отклонение (s), средняя ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий средних определялась в доверительном интервале более 95% с помощью Т-критерия Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовали вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 5 лет лечения камни определялись у 10,6% пациентов в группе А. В группе В частота желчных камней

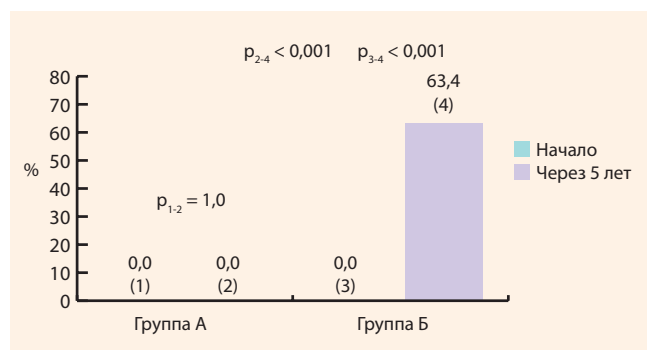
через 5 лет терапии не изменилась, то есть конкременты определялись у всех пациентов (ОШ = 641,36; ДИ 34,37-11969,08; $p < 0,001$). Полученная нами 90%-ная эффективность растворения желчных камней с начальным диаметром меньше 5 мм идентична данным работы других авторов [4].

Представляет большой интерес динамика литогенеза в сравниваемых группах. В группе А к концу исследования множественные камни не наблюдались ни у одного из пациентов, тогда как в группе В множественные камни регистрировались через 5 лет у 2/3 пациентов (рис. 1). В этой связи заслуживает внимания не только способность Урсосана растворять имеющиеся конкременты, но и его профилактирующее действие. Количество камней значительно увеличилось в группе В. В группе А этот процесс был заблокирован УДХК.

В нашей работе мы обнаружили, что Урсосан к концу пятилетней терапии отчетливо снижает частоту болей в правом подреберье, тогда как в группе В частота болевого синдрома увеличивается в 2,7 раза (рис. 2). Представляется весьма интересным улучшение двигательной функции желчного пузыря в группе пациентов, получавших Урсосан. В группе В за период наблюдения отмечалось ухудшение функциональной составляющей

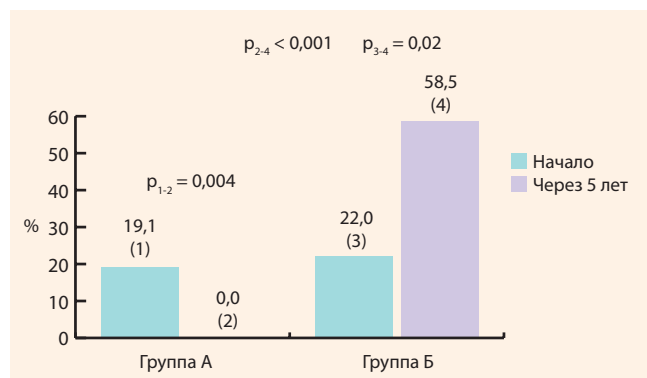
● **Рисунок 1.** Частота множественных камней в желчном пузыре через 5 лет терапии Урсосаном

● **Figure 1.** Incidence of multiple gallstones after 5 years of Ursosan therapy



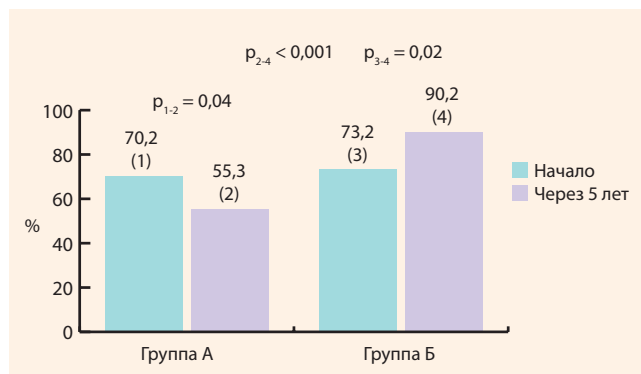
● **Рисунок 2.** Частота болей в правом подреберье через 5 лет терапии Урсосаном

● **Figure 2.** Incidence of pain in the right hypochondrium after 5 years of Ursosan therapy



● **Рисунок 3.** Частота сниженной двигательной функции (сокращение < 33% от первоначального объема) желчного пузыря через 5 лет терапии Урсосаном

● **Figure 3.** Incidence of reduced motor function (reduction < 33% of the initial volume) of the gallbladder after 5 years of Ursosan therapy



желчного пузыря (рис. 3). За период наблюдения необходимость холецистэктомии не возникла ни у одного пациента в группе А, тогда как в группе В оперативное вмешательство потребовалось 24,4% лиц (ОШ = 0,03; ДИ 0,00-0,56; $p = 0,001$).

Полученные нами результаты находят поддержку у авторов японского исследования, которые наблюдали 527 больных с желчнокаменной болезнью в течение 18 лет. Половина пациентов получала УДХК в дозе 600 мг в день. К концу периода наблюдения боли в правом подреберье наблюдались у 62% больных, получавших УДХК, и у 92% нелеченых пациентов ($p < 0,001$) [5]. Итальянские ученые в плацебо-контролируемом исследовании показали, что назначение УДХК улучшает сократительную функцию желчного пузыря за счет снижения продуктов оксидативного стресса и уменьшения воспалительного инфильтрата в мышечной стенке у пациентов с хроническим калькулезным холециститом [6].

В последние годы внимание к применению препаратов желчных кислот у больных холелитиазом не снижается. В метаанализе, посвященном ведению пациентов с камнями в холедохе, отмечается, что УДХК эффективно профилактирует повторное образование камней в общем желчном протоке после их оперативного удаления [7]. Назначение препаратов УДХК в течение 6 месяцев позволило добиться прекрасного профилактического эффекта по предупреждению образования желчных камней у пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу морбидного ожирения [8, 9]. Следует подчеркнуть, что нарушение метаболизма желчных кислот играет ключевую роль в патогенезе билиарной патологии [10–12], поэтому возможность влияния на биосинтез, секрецию и циркуляцию холатов при помощи назначения УДХК является очень важной [13].

Уникальные свойства молекулы УДХК продолжают привлекать внимание многочисленных исследователей в разных областях гепатологии и гастроэнтерологии.

Авторы китайского исследования продемонстрировали активное влияние перорального назначения УДХК на энтерогепатическую циркуляцию холатов, что может иметь критическую роль для влияния на гомеостаз желчных кислот [14]. В современном метаанализе было показано значительное уменьшение содержания общего холестерина в крови в результате терапии УДХК [15]. Ученые из Южной Кореи обнаружили, что гепатопротективный эффект УДХК может быть в значительной степени обусловлен влиянием на метаболизм аминокислот, флавоноидов и жирных кислот [16]. Одним из наиболее интересных направлений является тесная взаимосвязь холатов с микробиомом кишечника, что может быть использовано для профилактики канцерогенеза [17–19]. Российские авторы сообщают о большом новом исследовании, которое подтвердило эффективность применения Урсосана для лечения неалкогольной жировой болезни печени и ее кардиометаболических осложнений [20]. Продолжают активно изучаться различные аспекты использования УДХК для терапии первичного билиарного холангита и внутрипеченочного холестаза беременных [21, 22, 23]. Это позволяет считать очевидным, что УДХК и один из актуальных ее препаратов – Урсосан, является одним из наиболее эффективных и перспективных препаратов в клинике внутренних болезней.

В нашем исследовании профиль побочных явлений не отличался в группах А и В. Переносимость Урсосана в течение 5 лет непрерывного приема препарата была хорошей. Ни одному из пациентов в группе А по ходу трайла не понадобилось снижать дозу УДХК или прекращать терапию из-за побочных явлений.

ВЫВОДЫ

В 5-летнем проспективном исследовании мы получили 90%-ную эффективность растворения камней в желчном пузыре с первоначальным диаметром до 5 мм в результате применения Урсосана в дозе 10 мг на кг веса в сутки у пожилых пациентов. Представляется весьма важным способность Урсосана не только растворять камни, но и профилактировать появление новых конкрементов. Другой значительный аспект действия Урсосана заключается в его противовоспалительной активности у пациентов с симптоматическим холелитиазом, о чем свидетельствует снижение частоты болевого синдрома, увеличение сократительной функции желчного пузыря и уменьшение потребности в холецистэктомиях к концу периода наблюдения.



Поступила / Received: 23.08.2019

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2019

Принята в печать / Accepted: 07.10.2019

Список литературы

- Baiu I., Hawn M.T. Cholelithiasis. *JAMA*. 2018;320(14):1506. doi: 10.1001/jama.2018.11812.
- Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D., Albert C.M., Hu F.B., Rexrode K.M., Manson J.E., Qi L. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1925–1931. doi: 10.1111/jgh.14264.
- Nassar Y., Richter S. Management of complicated gallstones in the elderly: comparing surgical and non-surgical treatment options. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(3):205–211. doi: 10.1093/gastro/goy046.
- Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7–20. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
- Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6–13. doi: 10.1002/hep.510300108.
- Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815–820. doi: 10.1136/gut.2006.109934.
- Chen X., Yan X.R., Zhang L.P. Ursodeoxycholic acid after common bile duct stones removal for prevention of recurrence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13086. doi: 10.1097/MD.00000000000013086.
- Nabil T.M., Khalil A.H., Gamal K. Effect of oral ursodeoxycholic acid on cholelithiasis following laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):827–831. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.028.
- Della Penna A., Lange J., Hilbert J., Archid R., Königsrainer A., Quante M. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg*. 2019;29(4):1216–1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0.
- Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z. Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update. *Surg Clin North Am*. 2019;99(2):215–229. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.003.
- Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9133822>.
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П., Манчук В.Т. Механизм нормолипидемии у северных народов. *Клиническая медицина*. 1999;77(2):38–39.
- Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(2):157–171. doi: 10.1080/17474124.2019.1549988.
- Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Br J Pharmacol*. 2019;176(16):2848–2863. doi: 10.1111/bph.14705.
- Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. doi: 10.1186/s12944-019-1041-4.
- Kim D.J., Chung H., Ji S.C., Lee S., Yu K.S., Jang I.J., Cho J.Y. Ursodeoxycholic acid exerts hepatoprotective effects by regulating amino acid, flavonoid, and fatty acid metabolic pathways. *Metabolomics*. 2019;15(3):30. doi: 10.1007/s11306-019-1494-5.
- Liu T., Song X., Khan S., Li Y., Guo Z., Li C., Wang S., Dong W., Liu W., Wang B., Cao H. The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: An old story, yet mesmerizing. *Int J Cancer*. 2019. doi: 10.1002/ijc.32563.
- Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J., Wertheim B.C., Linhart M., Martinez J.A., Bilagody C., Hornstra H., Alberts D.S., Lance P., Thompson P.A. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med*. 2019;8(2):617–628. doi: 10.1002/cam4.1965.
- Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol Ther*. 2019;203:107396. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.
- Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Неалкогольная жировая

болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109-117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.

21. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., Chambers J., Hunter R., Dorling J., Williamson C., Thornton J.G.;

PITCHES study group. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.

22. Goet J.C., Hirschfield G.M. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and

management guidelines. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(3):316-319. doi: 10.1136/flgastro-2018-101109.

23. Örnolfsson K.T., Lund S.H., Olafsson S., Bergmann O.M., Björnsson E.S. Biochemical response to ursodeoxycholic acid among PBC patients: a nationwide population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(5):609-616. doi: 10.1080/00365521.2019.1606931.

References

1. Baiu I., Hawn M.T. Cholelithiasis. *JAMA*. 2018;320(14):1506. doi: 10.1001/jama.2018.11812.
2. Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D., Albert C.M., Hu F.B., Rexrode K.M., Manson J.E., Qi L. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1925-1931. doi: 10.1111/jgh.14264.
3. Nassar Y., Richter S. Management of complicated gallstones in the elderly: comparing surgical and non-surgical treatment options. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(3):205-211. doi: 10.1093/gastro/goy046.
4. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7-20. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
5. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6-13. doi: 10.1002/hep.510300108.
6. Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815-820. doi: 10.1136/gut.2006.109934.
7. Chen X., Yan X.R., Zhang L.P. Ursodeoxycholic acid after common bile duct stones removal for prevention of recurrence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13086. doi: 10.1097/MD.00000000000013086.
8. Nabil T.M., Khalil A.H., Gamal K. Effect of oral ursodeoxycholic acid on cholelithiasis following laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):827-831. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.028.
9. Della Penna A., Lange J., Hilbert J., Archid R., Königsrainer A., Quante M. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg*. 2019;29(4):1216-1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0.
10. Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z. Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update. *Surg Clin North Am*. 2019;99(2):215-229. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.003.
11. Tsukanov V.V., Seliverstova E.V., Dogadin S.A. Lipid composition of blood serum and bile in biliary diseases in patients with diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2005;77(2):15-18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9133822>.
12. Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Bronnikova E.P., Manchuk V.T. The mechanism of normolipidemia in northerners. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 1999;77(2):38-39. (In Russ.)
13. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(2):157-171. doi: 10.1080/17474124.2019.1549988.
14. Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Br J Pharmacol*. 2019;176(16):2848-2863. doi: 10.1111/bph.14705.
15. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. doi: 10.1186/s12944-019-1041-4.
16. Kim D.J., Chung H., Ji S.C., Lee S., Yu K.S., Jang I.J., Cho J.Y. Ursodeoxycholic acid exerts hepatoprotective effects by regulating amino acid, flavonoid, and fatty acid metabolic pathways. *Metabolomics*. 2019;15(3):30. doi: 10.1007/s11306-019-1494-5.
17. Liu T., Song X., Khan S., Li Y., Guo Z., Li C., Wang S., Dong W., Liu W., Wang B., Cao H. The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: An old story, yet mesmerizing. *Int J Cancer*. 2019. doi: 10.1002/ijc.32563.
18. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J., Wertheim B.C., Linhart M., Martinez J.A., Bilagody C., Hornstra H., Alberts D.S., Lance P., Thompson P.A. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med*. 2019;8(2):617-628. doi: 10.1002/cam4.1965.
19. Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol Ther*. 2019;203:107396. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.
20. Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Lunkov V.D., Liusina E.O., Zozula V.N., Leshchenko V.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(2):109-117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
21. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., Chambers J., Hunter R., Dorling J., Williamson C., Thornton J.G.; PITCHES study group. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.
22. Goet J.C., Hirschfield G.M. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and management guidelines. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(3):316-319. doi: 10.1136/flgastro-2018-101109.
23. Örnolfsson K.T., Lund S.H., Olafsson S., Bergmann O.M., Björnsson E.S. Biochemical response to ursodeoxycholic acid among PBC patients: a nationwide population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(5):609-616. doi: 10.1080/00365521.2019.1606931.

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г ResearcherID: E-6638-2015; e-mail: gastro@impn.ru.

Онуцина Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 664079, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100; e-mail: alek-a@mail.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ResearcherID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru.

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ResearcherID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru.

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Department of Digestive Pathology in Adults and Children, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ResearcherID: E-6638-2015; e-mail: gastro@impn.ru.

Elena V. Onuchina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Therapy and Cardiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Ministry of Health of the Russian Federation; 100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: alek-a@mail.ru

Aleksandr V. Vasyutin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Resercher, Clinical Department of Digestive Pathology in Adults and Children, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Research Institute for Medical Problems in the North – Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ResearcherID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru.

Yuliya L. Tonkikh, Cand. of Sci. (Med.), Lead Resercher, Clinical Department of Digestive Pathology in Adults and Children, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Research Institute for Medical Problems in the North – Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ResearcherID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru.

НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий

В.Н. Дроздов, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Ю.В. Мещеряков, ORCID: 0000-0002-1650-1411, e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

С.Ю. Сереброва✉, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Е.В. Ших, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты – одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств в клинической практике врачей различных специальностей для лечения воспалительного и болевого синдромов. Популярность данной фармакологической группы возрастает благодаря безрецептурному отпуску, но при этом увеличивается значимость вопросов вероятности, профилактики и лечения тяжелых нежелательных лекарственных реакций при контролируемом и неконтролируемом со стороны медицинского персонала применении. Данный обзор посвящен проблеме повреждений желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств, а также существующим на сегодняшний день возможностям предотвращения и коррекции этих повреждений. Значительные надежды возлагаются на препараты, способные повышать продукцию простагландинов и слизи в органах пищеварительного тракта, а также оказывать противовоспалительное действие в целом. Особого внимания заслуживает препарат ребамипид, обладающий рядом плейотропных эффектов, в числе которых стимуляция образования простагландинов и гликопротеинов в слизистых оболочках, ингибирование синтеза продуктов окислительного стресса, воспалительных цитокинов и хемокинов эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта. Эффективность профилактического применения ребамипида рассмотрена в сравнительном аспекте с иными стратегиями применения лекарственных препаратов для предотвращения развития язв желудка, двенадцатиперстной кишки и дистальных отделов тонкого кишечника: описаны механизмы профилактического действия и его дискуссионные аспекты для ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, мизопростол. Клиническая эффективность ребамипида проиллюстрирована клиническим примером. Дополнительным преимуществом ребамипида является отсутствие влияния на активность ферментов системы цитохрома P450, что сводит к минимуму риски развития межлекарственных взаимодействий и изменений биодоступности, биотрансформации и выведения самого препарата при его курсовом применении.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, нежелательные лекарственные реакции, ацетилсалициловая кислота, омепразол, ребамипид, мизопростол

Для цитирования: Дроздов В.Н., Мещеряков Ю.В., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий. *Медицинский совет*. 2019;(21):166-174. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies

Vladimir N. Drozdov, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Yuriy V. Mesheryakov, ORCID: 0000-0002-1650-1411, e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova✉, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgeniya V. Shikh, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bulvar, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drug is one of the most commonly prescribed drugs for the treatment of inflammatory and pain syndromes in the clinical practice of doctors of various specialties. The popularity of this pharmacological group is increasing due to over-the-counter dispensing condition, but at the same time, the significance of issues of likelihood, prevention and treatment of severe adverse drug reactions during intake that is controlled and uncontrolled by medical personnel is increasing. This review

is devoted to the issue of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract and to the current possibilities to prevent and manage such damage. The drugs that can increase the production of prostaglandins and mucus in the digestive tract and have a general anti-inflammatory effect raise significant hopes. Rebamipide draws particular attention due to numerous pleiotropic effects, including stimulation of secretion of newly formed prostaglandins and glycoproteins in the mucous membranes, inhibition of synthesis of oxidative stress products, inflammatory cytokines and chemokines by intestinal epithelial cells. The authors considered the effectiveness of prophylactic use of rebamipide in comparison with other strategies for the use of drugs to prevent the development of stomach ulcers, duodenal ulcers and distal small bowel ulcers. They described the mechanisms of prophylactic action and its debatable aspects for proton pump inhibitors, H₂-histamine receptor blockers, misoprostol. The clinical efficacy of rebamipide is illustrated by a clinical example. The absence of effects on cytochrome P450 enzyme activity, which minimizes the risks of drug interactions and changes in bioavailability, biotransformation and excretion of the drug itself during its course use is an additional advantage of rebamipide.

Keywords: NSAID-induced gastropathy, NSAID-induced enteropathy, adverse drug events, acetylsalicylic acid, omeprazole, rebamipide, misoprostol

For citation: Drozdov V.N., Meshcheryakov Yu.V., Serebrova S.Yu., Shikh E.V. NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):166-174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств (ЛС) в клинической практике врачами различных специальностей для лечения воспалительного и болевого синдромов [1]. Дополнительным фактором популярности этих препаратов в потребительской среде является возможность приобрести некоторые из них без рецепта врача. Так, по оценкам ряда аналитиков, продажи НПВП составляют значительную долю рынка ЛС, отпускаемых без рецепта (8,5% в Австралии; 14% в Европе и 16,5% в Соединенных Штатах) [2].

Основной проблемой терапии НПВП является высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут как ограничивать применение НПВП пациентами, так и приводить к развитию жизнеугрожающих состояний – кровотечений и перфораций ЖКТ [3, 4].

В последние десятилетия наблюдается неблагоприятная тенденция к увеличению общего числа НЛР со стороны ЖКТ у лиц, принимающих НПВП. Почти у всех пациентов на фоне приема НПВП развивается та или иная степень повреждения желудка, и от 10 до 30% лиц, хронически принимающих НПВП, сталкиваются с язвенными повреждениями [5]. В исследовании Lassen et al. (2006) было показано, что доля НПВП-язвенных повреждений выросла с 39% в 1993 г. и до 53% в 2002-м. [6]. Стоит отметить, что данный тренд сопровождается смещением наиболее частых вариантов локализации НПВП-ассоциированных повреждений от гастродуоденальной зоны в сторону дистальных отделов тонкого кишечника. Так, соотношение числа повреждений в верхних отделах ЖКТ и в дистальных участках тонкой кишки уменьшилось с 4:1 в 1996 г. до 1:4 в 2005-м, что свидетельствует о повышении выявляемости НПВП-энтеропатий [7].

Обсуждение проблемы НПВП-энтеропатий берет свое начало в 80-х гг.; истинная частота повреждений тонкого

кишечника стала очевидной лишь после появления принципиально новых эндоскопических методов – капсульной эндоскопии (КЭ) и двухбаллонной энтероскопии (ДЭ) [8]. Недавние исследования, проведенные в Азии, указывают на то, что повреждения тощей и подвздошной кишок могут возникать также часто и не уступать в тяжести повреждениям желудка и двенадцатиперстной кишки [9, 10]. По данным патологоанатомических исследований Allison et al. (1992), у лиц, принимавших НПВП, частота обнаруженных язвенных повреждений тонкого кишечника достигала 8,4% [11].

В исследовании Maiden et al. (2005) повреждения тонкого кишечника наблюдались у 68% здоровых добровольцев, принимавших диклофенак в комбинации с омепразолом в течение 2-недельного периода [12]. В другом исследовании у 28 пациентов с ревматоидным артритом повреждения тонкой кишки были обнаружены у 13 из 16 пациентов (81,3%), которые получали терапию НПВП, и у 4 из 12 пациентов (33,3%), их не принимавших [13]. По результатам ДЭ НПВП-энтеропатия развивалась у 51% пациентов, принимавших НПВП [14].

Прежде считалось, что ацетилсалициловая кислота (АСК), ставшая за последние десятилетия одним из главных инструментов в профилактике сердечно-сосудистых событий в группах риска, реже ассоциируется с повреждениями кишечника в сравнении с другими НПВП. Но даже низкие дозы и кратковременные курсы АСК способны оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ [15]. Так, в исследовании Endo et al. (2009) сообщалось, что повреждения тонкого кишечника чаще наблюдались у здоровых добровольцев, которым в течение 14 дней вводили АСК с кишечным покрытием в низкой дозе, чем в группе не получавших АСК (80% против 20%, $p=0,023$) [16]. Также, по данным Langman et al. (1994), АСК увеличивает риск язвенного кровотечения более чем в три раза [17].

Учитывая, что часто терапия с применением НПВП и АСК не имеет альтернативы, а также по-прежнему не решена проблема ЖКТ-токсичности, актуальным становится поиск средств с гастроэнтеропротективными свойствами.

МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

Механизм действия НПВП впервые был изучен в начале 70-х – он основан на ингибировании синтеза простагландинов (ПГ) [18]. ПГ – производные арахидоновой кислоты, которые являются одними из основных медиаторов воспаления, играющих основополагающую роль в развитии болевого и лихорадочного синдромов. Реакция катализируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), ранее именовавшимся ПГ-синтазой [19]. НПВП блокируют образование ПГ путем связывания и ингибирования изоферментов ЦОГ. На животных моделях было показано, что анальгетическая активность НПВП обусловлена их воздействием на синтез PGE1 и PGE2 [20]. Вместе с тем было отмечено, что НПВП эффективны в роли обезболивающих из-за их способности ингибировать ПГ-опосредованную вазодилатацию сосудов головного мозга [21]. В ряде исследований показано, что жаропонижающее действие НПВП опосредуется ингибированием синтеза PGE2 в преоптической гипоталамической области и вблизи нее в циркумвентрикулярных органах головного мозга [21].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Патогенез развития гастродуоденальных повреждений

Патогенез развития НЛР НПВП на уровне ЖКТ обусловлен теми же механизмами воздействия на ЦОГ, которые вызывают основной терапевтический эффект, что и создает трудности в профилактике осложнений терапии НПВП.

На сегодняшний день можно выделить три различных механизма возникновения НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ: 1) ингибирование фермента ЦОГ-1 и, соответственно, гастропротективных ПГ; 2) нарушение проницаемости мембран и 3) продукция дополнительных провоспалительных медиаторов.

Существуют как минимум две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, каждая из которых имеет различные функции [22]. ЦОГ-1 конституционально экспрессируется и отвечает за физиологическую защиту слизистой оболочки желудка в нормальных условиях. Она отвечает за синтез ПГ, которые защищают слизистую оболочку желудка от выделяемой кислоты, поддерживают кровоток в его эпителии и участвуют в продукции бикарбонатов [23]. Другая изоформа – ЦОГ-2 активируется главным образом при повреждении клеток различными провоспалительными цитокинами и опухолевыми факторами [24]. НПВП-индуцированная гастропатия обусловлена главным образом ингибированием ЦОГ-1 НПВП [25].

НПВП также оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки желудка, вызывая их поражение и повреждение [26]. В некоторых работах было показано, что это действие НПВП не зависит от ингибирования активности ЦОГ [27]. Локальное повреждение такого рода наблюдалось в случае применения кислых НПВП, таких как АСК, приводящего к накоплению ионизированных НПВП, – явление, известное как «ионный захват» [28]. Предполагается, что НПВП способны увеличивать таким

образом проницаемость мембран клеток, что ведет к нарушению целостности эпителиального барьера [29]. Кроме того, НПВП способны индуцировать как некроз, так и апоптоз в клетках слизистой оболочки желудка [30].

Ингибирование синтеза ПГ НПВП приводит к временной активации липоксигеназного пути и увеличению синтеза лейкотриенов [31]. Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, следствием чего является повреждение слизистой оболочки желудка [32]. Наряду с этим, также усиливается продукция провоспалительных медиаторов, в т. ч. тканевого фактора некроза опухоли [33]. Это дополнительно приводит к тромбозу капилляров и, соответственно, к снижению желудочного кровотока и высвобождению свободных радикалов, полученных из кислорода. Свободные радикалы вступают в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами слизистой оболочки, что ведет к перекисному окислению липидов и повреждению тканей [34].

Патогенез развития кишечных повреждений

В отличие от верхних отделов ЖКТ, патогенез повреждений, вызванных НПВП в нижележащих отделах тракта, в течение долгих лет оставался малоизученным. Так, Bjarnason et al. (1993) была предложена гипотеза, согласно которой повреждение носит трехкомпонентный характер и инициируется прямым травмирующим воздействием НПВП на слизистую кишечника с последующим повреждением митохондрий, что приводит к снижению синтеза энергии, выбросу кальция и образованию свободных радикалов. Впоследствии запущенный каскад приводит к разрушению межклеточных соединений и увеличению проницаемости слизистой оболочки, делая ее уязвимой для внутрикишечного содержимого – желчных кислот, протеолитических ферментов, бактерий и токсинов, что в свою очередь ведет к развитию местных воспалительных процессов [35, 36].

Важную роль в регуляции местного кровотока и продукции слизи также играют ПГ. Нарушение их синтеза посредством НПВП-опосредованного ингибирования ЦОГ может провоцировать повреждения стенки тонкого кишечника [37, 38]. Прежде считалось, что решающая роль в синтезе ПГ и обеспечении гомеостаза слизистой кишечника принадлежит ЦОГ-1. Однако в исследованиях на животных моделях было показано, что повреждение энтеральной слизистой оболочки развивается, только когда ингибируются обе изоформы фермента [39]. Это указывает на то, что ЦОГ-2-производные ПГ также играют важную роль в поддержании целостности ткани, ее восстановлении от повреждений и разрешении воспалительных реакций. В одном исследовании сообщалось, что повреждения тонкого кишечника при сравнении терапии неселективными НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2 достоверно не отличались у пациентов, длительно принимающих данные ЛС (62% с обычными НПВП против 50% с селективными ингибиторами ЦОГ-2, $p>0,05$) [40].

Важной особенностью некоторых НПВП, которая, по-видимому, имеет значение для индукции изъязвлений кишечника, является их способность к реабсорбции в

подвздошной кишке с последующей секрецией обратно в двенадцатиперстную кишку – энтерогапатической циркуляции [41, 42]. Так, прежде считалось, что местное топическое токсическое действие АСК локализуется в гастродуоденальной зоне отчасти из-за быстрого всасывания в желудке и двенадцатиперстной кишке и отсутствия энтерогапатической рециркуляции. С целью уменьшения повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных местным раздражающим действием АСК, были разработаны формы АСК с кишечным покрытием [43]. Покрытая кишечнорастворимой оболочкой АСК растворяется в основном в тонкой кишке, а не в желудке или двенадцатиперстной кишке, вступает в энтерогапатическую циркуляцию и впоследствии оказывает повреждающее воздействие, в основном на дистальную часть тонкой кишки. Когда НПВП или АСК не циркулировали энтерогапатически, вызванные НПВП повреждения тонкого кишечника не развивались [44, 45]. В исследовании Endo et al. (2009) сообщалось, что язвы тонкой кишки чаще возникали у пациентов, принимавших АСК с кишечным покрытием (56,3%), чем АСК без покрытия (16,7%) [16].

Нельзя исключить роль кишечных бактерий в патогенезе НПВП-индуцированной энтеропатии. Например, в одном из экспериментов на колонии безмикробных крыс и мышей повреждения кишечника встречались редко или вовсе не наблюдались, но при этом колонизация грам-отрицательными бактериями увеличивала восприимчивость кишечника грызунов к НПВП-повреждениям [46].

Некоторые антибиотики, активные в отношении грам-отрицательной флоры, снижали число случаев энтеропатии [47, 48]. Акриловые глюкуроны, которые выводятся из гепатоцитов в желчный проток, деконъюгируются кишечным бактериальным ферментом β-глюкуронидазой. Впоследствии НПВП могут транспортироваться через эпителий и входить в энтерогапатическую циркуляцию. Ингибирование β-глюкуронидазы в животной модели уменьшало число вызванных диклофенаком повреждений тонкого кишечника [49].

Низкая кислотность желудочной среды также подавляет бактериальный рост, поэтому хроническая фармакологическая кислотосупрессия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может провоцировать чрезмерный рост бактерий и усугублять вызванную НПВП энтеропатию через дисбиоз [50–52].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день наиболее эффективным методом предупреждения НПВП-гастроэнтеропатии является прекращение приема соответствующих ЛС, что может стать трудновыполнимой задачей у пациентов, страдающих от хронического болевого синдрома или находящихся на антиагрегантной терапии. Нередко пациенты, принимающие НПВП, имеют сразу несколько факторов риска развития нежелательных реакций. По данным РКИ с участием 8 843 человек в США и Канаде, получавших продолжительную терапию НПВП и мизопростолом или плацебо, среди пациентов, не имеющих факторов риска,

риск развития повреждений составил 0,4%, 1% при наличии одного из факторов риска (возраст старше 75, язвенная болезнь или ЖКТ-кровотечение в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе) и 9% у пациентов, имеющих все эти факторы риска [53].

В качестве альтернативы НПВП могут выступать нефармакологические подходы к обезболиванию – когнитивно-поведенческая терапия, акупунктура, чрескожная стимуляция или менее эффективный, но более безопасный в терапевтических дозах парацетамол [54]. Но все эти методы не могут адекватно воспроизвести противовоспалительный и анальгетический эффект НПВП. Еще одной фармакологической альтернативой являются опиоидные анальгетики, однако их широкое назначение лимитируется большим количеством нежелательных реакций, особенно у лиц пожилого возраста, у которых прием этих препаратов сопряжен с повышенными рисками падений и смерти [55].

Снижение частоты НЛР со стороны ЖКТ в дополнение к снижению «бремени болезни» играет немаловажную роль в экономике, поскольку более 80% общих затрат, связанных с использованием НПВП, ассоциированы с лечением или профилактикой желудочно-кишечных осложнений [56]. Фармакологическая профилактика получила значительное внимание в клинической практике, и с целью защиты желудочно-кишечного тракта были предложены следующие стратегии лечения и профилактики.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основной фармакопрофилактики НПВП-гастропатии. По данным мультинационального РКИ (OBERON), 2 426 H. pylori-отрицательных пациентов, принимающих ежедневно низкую дозу АСК (75–325 мг), были рандомизированы на группы: эзомепразол 40 мг один раз в сутки (n=817), 20 мг (n=804) или плацебо (n=805), лечение проводилось на протяжении 26 недель [57]. Первичным исходом было определено возникновение подтвержденных эндоскопией пептических язв. Эзомепразол, применяемый в дозах 40 и 20 мг, значительно снижал частоту развития язв [1,5% с эзомепразолом 40 мг и 1,1% с эзомепразолом 20 мг по сравнению с 7,4% в группе плацебо (p < 0,0001)].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность аналогичной терапии омепразолом в дозе 20 мг в день [58]. В качестве критериев были выбраны: развитие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, обнаруженной эндоскопически, развитие множественных эрозий в желудке или двенадцатиперстной кишке или появление умеренных или тяжелых диспепсических симптомов. Оцененная вероятность «оставаться свободным» от язвы или эрозий в течение 6 месяцев у пациентов, принимающих омепразол, составила 0,78 по сравнению с 0,53 для группы плацебо (p = 0,004). У 14 пациентов, получавших плацебо (16,5%), развилось 15 язв (девять язв желудка и шесть язв двенадцатиперстной кишки), по сравнению с 3 язвами у пациентов (3,6%), получавших омепразол.

По данным метаанализа, сравнивавшего эффективность ИПП и плацебо в качестве средств профилактики НПВП-индуцированных язв верхних отделов ЖКТ, ИПП значительно снижают риски развития дуоденальных язв [$n=840$, ОШ 0,18 (0,10–0,34)] в период от 3 до 12 месяцев от начала терапии [59].

Однако более спорной остается роль ИПП в профилактике повреждений кишечника. Профилактический эффект ИПП обусловлен ингибированием продукции соляной кислоты посредством связывания H^+/K^+ -АТФазой [60, 61]. Но данный протективный эффект ИПП не распространяется на нижележащие отделы ЖКТ. Омепразол не предотвращал развитие повреждений тонкой кишки, вызванных кратковременным введением напроксена или ибупрофена [13]. Однако в другом исследовании лансопразол действительно уменьшал повреждения тонкой кишки, вызванные индометацином [62]. Таким образом, на сегодняшний день недостаточно данных для определения роли ИПП в снижении частоты кишечных осложнений, связанных с приемом НПВП.

БЛОКАТОРЫ H_2 -ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Применение в клинической практике блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов значительно снизилось после появления ИПП. До сих пор было показано, что только фамотидин, применяемый дважды в день, снижает частоту развития язв двенадцатиперстной кишки и желудка [59, 60]. В одном из РКИ сравнивали эффективность омепразола 20 мг/сут и ранитидина 150 мг 2 раза в сутки у 425 пациентов [63]. В этом исследовании омепразол превзошел ранитидин в качестве средства профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [RR 0,32 (0,17–0,62) и 0,11 (0,01–0,89) соответственно]. Однако клинически значимые язвенные события и исключение пациентов из-за побочных эффектов были сопоставимы для омепразола и для ранитидина [RR 3,07 (0,13–74,97) и 1,90 (0,77–4,67) соответственно]. Таким образом, профилактическое применение препаратов данной фармакологической группы представляется проблематичным по вышеуказанным причинам.

МИЗОПРОСТОЛ

Мизопростол представляет собой синтетический аналог простагландина E1. Применение мизопростола снижает частоту язв в желудке и двенадцатиперстной кишке у пациентов, принимавших НПВП, на 74 и 53% соответственно. Рекомендуемая доза мизопростола составляет 800 мг/сут – доза, при которой наблюдается значительное снижение язвенных осложнений (ОШ 0,598, $p = 0,049$), хотя и на фоне увеличения числа НЛР высоких доз мизопростола [60]. Побочные эффекты мизопростола: спазмы в животе, диарея и потеря электролитов затрудняют их назначение некоторым, особенно пожилым, пациентам.

При сравнении эффективности низких доз мизопростола (400 мкг/сут) и омепразола (20 мг/сут) была выявлена незначительная тенденция к большей пользе мизопростола по сравнению с омепразолом в профилактике

язв желудка [64]. Сравнение высоких доз мизопростола (800 мкг/сут) с лансопразолом (15 или 30 мг/сут) не выявило существенной разницы в профилактике язв желудка, но ИПП был статистически эффективнее, чем мизопростол, в профилактике язв двенадцатиперстной кишки [RR 0,29 (0,15–0,56)] [65]. На сегодняшний день недостаточно данных для определения роли мизопростола в профилактике НПВП-ассоциированного поражения тонкой кишки, и данная проблема требует проспективного изучения, хотя, вероятнее всего, побочные эффекты также будут продолжать ограничивать широкое клиническое применение мизопростола [66, 67].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИЕМЕ ИПП

В современных клинических рекомендациях указано, что при отсутствии противопоказаний при выборе средства профилактики нежелательных явлений на фоне приема НПВП следует отдавать предпочтение ИПП. Однако прием ИПП, особенно длительный, сопряжен с развитием серьезных нежелательных эффектов. Так, в 2018 г. в свет вышел обзор литературы Haastруп et al. [68], в котором нежелательные реакции на применение ИПП были систематизированы в группы.

Так, была последовательно продемонстрирована связь между применением ИПП и развитием кишечных инфекций, в т. ч. вызванных *Clostridioides difficile* (лица, применяющие ИПП vs не принимающих ИПП, ОШ 1,74 (95% ДИ 1,47–2,85)). Недавно было показано, что вызванная ИПП гипохлоргидрия может спровоцировать избыточный рост энтерококков в кишечнике, что гипотетически может усугубить течение алкогольной болезни печени [69], однако незначительное освещение проблемы в научной литературе указывает на преждевременность выводов о наличии причинно-следственной связи.

Также в течение долгих лет ведется поиск ассоциаций между ИПП и развитием внебольничных пневмоний, хотя имеющиеся результаты отличаются непостоянством и значительными различиями [70, 71], что может быть связано как с недооценкой факторов образа жизни (например, курение), так и отсутствием оценки статистического веса этих факторов.

РЕБАМИПИД

Хотя прием синтетических ПГ является, на первый взгляд, более физиологичным методом профилактики и способствует более быстрому лечению НПВП-гастроэнтеропатий, он также в значительной степени сопряжен с увеличением числа нежелательных побочных явлений (диарея) и одновременно увеличивает темп выбывания участников из клинических исследований (ОР 2,59, 1,44 соответственно, $p < 0,01$) [60]. Это противоречие ограничило широкое применение мизопростола, но способствовало появлению других синтетических простагландинов и стимуляторов, в частности ребамипида.

Ребамипид, 2-(4-хлорбензоилами-но)-3-[2 (1Н)-хинолин-4-ил] пропионовая кислота, открывает новое

направление в фармакотерапии НПВП-ассоциированных гастроэнтеропатий. Ребамипид быстро всасывается при приеме внутрь, C_{max} достигается через 2 часа от момента приема препарата, $T_{1/2}$ составляет около часа, связь с белками плазмы около 98%. Не аккумулируется в тканях организма, до 10% ЛС выводится почками в неизменном виде.

По имеющимся в PubMed данным, в течение последнего десятилетия значительно увеличилось число публикаций, посвященных ребамипиду. Так, в частности, за последние 10 лет было опубликовано свыше 270 статей, из которых более 160 приходятся на последние 5 лет, что может свидетельствовать как о растущем интересе к препарату, так и ограниченном на сегодняшний день числе его альтернатив. В ряде работ было продемонстрировано, что механизм действия ребамипида заключается в промоции синтеза простагландинов E_2 и I_2 клетками слизистой ЖКТ, что клинически выражается в улучшении местного кровотока, подавлении повышенной проницаемости слизистого барьера НПВП, стимуляции секреции желудочной слизи. Одной из особенностей препарата является его способность улучшать элиминацию активных радикалов кислорода [72].

На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения ребамипида при язвенной болезни, хеликобактер-ассоциированном гастрите. Так, при сравнении с плацебо было отмечено значимо снижение лейкоцитарной инфильтрации антрального отдела и тела желудка под действием ребамипида [73]. В исследовании Hong et al. (2016) комбинация ребамипид 300 мг/д с эзомепразолом 40 мг/д в течение месяца превзошла монотерапию ИПП в снижении выраженности симптомов рефлюкс-эзофагита [74].

В 2013 г. вышел в свет метаанализ Zhang et al. [75], объединивший в себе результаты исследований, включивших 965 участников из 15 РКИ. В целом ребамипид показал себя превосходящим плацебо в лечении НПВП-индуцированных гастродуоденальных повреждений. Отдельные исследования показали, что ребамипид обладает сопоставимой эффективностью с традиционными медикаментозными стратегиями (ИПП, H_2 -антагонисты, мизопростол). Ребамипид показал статистически достоверную эффективность в отношении НПВП-ассоциированных повреждений кишечника (ОШ = 2,70, 95% ДИ = 1,02–7,16, $P = 0,045$) по сравнению с группой плацебо. Средняя частота НЛР составила около 36,1% (0–70,0%), однако серьезных событий зафиксировано не было [75].

Важным отличием ребамипида является отсутствие влияния на ферментные системы цитохрома P450, что сводит к минимуму вероятность развития межлекарственных взаимодействий, что особенно удобно в лечении пациентов с множественной сопутствующей патологией, которая требует аккуратного подбора медикаментозного лечения. Отсутствие влияния на активность метаболических энзимов минимизирует риски изменений биодоступности, биотрансформации и выведения при курсовой терапии [76].

Ребамипид снижает уровень провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (IL-1, IL-6, TNF- α), уменьшает активацию нейтрофилов и факторов адгезии. Кроме того, ребамипид снижает транскрипцию генов IL-8, NF- κ B [77].

Показана способность ребамипида оказывать влияние на процессы фиброгенеза и течение атрофии. Он влияет на экспрессию фактора фиброза «Sonic hedgehog», который приводит к обратимости атрофии СО. В настоящее время активно исследуется влияние ребамипида на сигнальный путь митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) и фактора роста фибробластов (bFGF) [78].

За счет множества плейотропных эффектов ребамипид представляется адекватной альтернативой существующим подходам к профилактике и лечению НПВП-гастроэнтеропатий.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной С., 45 лет, перенес острый переднеперегородочный инфаркт миокарда, после проведения чрескожного вмешательства (ТБА со стентированием) больному была назначена двойная антиагрегантная терапия: клопидогрел 75 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут. Учитывая наличие у больного в анамнезе эрозивного гастрита, назначена гастропротективная терапия: пантопразол 40 мг/сут.

Через 1 месяц при контрольном визите к врачу больной жалоб не предъявляет, чувствует себя удовлетворительно. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердце: тоны ритмичные, ЧСС 76 в мин, АД 130 и 75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка при пальпации не увеличены. Стул регулярный, обычной окраски и консистенции. При лабораторном обследовании отмечается снижение уровня гемоглобина с 132 г/л при выписке из стационара до 118 г/л. При дополнительном лабораторном обследовании: клинический анализ крови – гемоглобин 118 г/л; эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцита 71 фл., среднее содержание гемоглобина в эритроците 22 пг, тромбоциты $290 \times 10^9/л$; лейкоциты $7,4 \times 10^9/л$, СОЭ 28 мм/ч. Железо в сыворотке крови – 5,4 мкмоль/л, насыщение трансферрина железом – 12%, ферритин в крови – 16 мкг/л.

На основании лабораторных данных больному установлен диагноз железодефицитной анемии легкой степени, проведено дополнительное обследование.

Тест на гемоглобин в кале (иммунохроматографический метод) – положительный.

ЭГДС – пищевод проходим, перистальтика не нарушена, слизистая ровная, блестящая. В желудке в просвете незначительное количество слизи, форма и размеры желудка обычные, складки извиты, эластичные. Перистальтика нормальная. Слизистая желудка розовая. Привратник смыкается, не деформирован. Луковица двенадцатиперстной кишки: просвет не деформирован, перистальтика нормальная, слизистая розовая, без патологических изменений. Тест на *Helicobacter pylori* с биопатом слизистой отрицательный.

Заключение: нормальная эндоскопическая картина. Патологии не обнаружено.

Видеоколоноскопия – аппарат доведен до терминального отдела толстой кишки. Слизистая подвздошной кишки розовая. В просвете умеренное количество промывных вод. Баугинева заслонка губовидной формы, смыкается.

Тонус кишки нормальный, гаустрация сохранена. Слизистая толстой кишки розовая, без патологических изменений. В анальном отделе на 3 и 7 часах незначительно расширены геморроидальные вены, без признаков кровотечения.

Заключение: без видимых образований толстой кишки и изменений слизистой. Хронический внутренний геморрой 1 ст., без признаков кровотечения.

Для уточнения источника кровотечения из ЖКТ больному проведена капсульная видеоскопия (видеокапсульная система ОМОН®). При капсульной эндоскопии в восходящем отделе двенадцатиперстной кишки и начальных отделах тощей кишки обнаружены множественные эрозии, покрытые гематином. Заключение: эрозии двенадцатиперстной и тонкой кишок, состоявшееся кишечное кровотечение.

Учитывая необходимость проведения больному двойной антиагрегантной терапии, в качестве протективной терапии к лечению добавлен ребамипид 100 мг 3 раза в день. Для компенсации дефицита железа назначен мальтофер по 1 таблетке в день.

Через 1 месяц после начала терапии у больного достигнута компенсация дефицита железа (железо сыворотки крови 18 мкмоль/л, НТЖ 32%, ферритин в крови 180 мкг/л). Уровень гемоглобина крови повысился до 134 г/л; эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, средний объем эритроцита 87 фл., среднее содержание гемоглобина в эритроците 30 пг, тромбоциты 312×10^9 /л; лейкоциты $8,1 \times 10^9$ /л, СОЭ 6 мм/ч. Препараты железа больному были отменены, но продолжен прием ребамипида 100 мг 3 раза в сутки. При последующих обследованиях через 3 и 6 месяцев от назначения двойной антиагрегантной терапии уровень гемоглобина не снижался и составлял 140 и 139 г/л соответственно.

Заключение: в данном клиническом случае мы видим, что применение ребамипида позволило купировать и в дальнейшем предотвратить поражение слизистой, связанное с приемом препаратов ацетилсалициловой кис-

лоты, и продолжить необходимую больному двойную антиагрегантную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня не вызывает сомнений то, что проблема НПВП-повреждений ЖКТ требует особого внимания практикующих специалистов всех направлений. В большинстве случаев клинические проявления НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии неспецифичны, а патогенетические механизмы их развития остаются не до конца известными. Новые диагностические методы, такие как капсульная эндоскопия и двухбаллонная эндоскопия, значительно упростили процесс диагностирования повреждений тонкой кишки, вызванные НПВП, – именно на повреждения тонкого кишечника приходится от половины до $\frac{3}{4}$ случаев всех НПВП-ассоциированных повреждений ЖКТ.

Очевидно, что требуются алгоритмы долгосрочной профилактической терапии с целью предотвращения развития повреждений слизистой оболочек ЖКТ у пациентов, нуждающихся в длительной или постоянной терапии НПВП или АСК. Наиболее целесообразным кажется применение ЛС, способных влиять на патогенетические звенья процесса – продукцию простагландинов и гликопротеинов и слизи, снижение проницаемости эпителия слизистой и оказание противовоспалительного эффекта. Данными свойствами обладает ребамипид, который при условии роста доказательной базы и более широкого применения может занять приоритетную нишу в профилактике и лечении НПВП повреждений ЖКТ. Принимая во внимание высокую частоту кишечных повреждений при приеме НПВП, особенно выгодным кажется применение ребамипида ввиду его энтеропротективных свойств. 

Поступила / Received 13.08.2019

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2019

Принята в печать / Accepted 01.10.2019

Список литературы / References

- Blackler R.W. et al. NSAID-gastroenteropathy: New aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;(19):11–16. doi: 10.1016/j.coph.2014.05.008.
- Mullan J. et al. Consumer knowledge about over-the-counter NSAIDs: they don't know what they don't know. *Aust N Z J Public Health.* 2017;(41(2)):210–214. doi: 10.1111/1753-6405.12589.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Classic nsaid and selective cyclooxygenase (cox)-1 and cox-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microsc Res Tech.* 2001;(53):343–353. doi: 10.1002/jemt.1102.
- Lichtenberger L.M., Zhou Y., Dial E.J. et al. NSAID injury to the gastrointestinal tract: Evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *JPP.* 2006;(58(11)):1421–1428. doi: 10.1211/jpp.58.10.0001.
- Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;(32(3)):25–32. doi: 10.1053/sarh.2002.37217.
- Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2006;(101(5)):945–953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573778>.
- Lanas A., García-Rodríguez L.A., Polo-Tomás M. et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;(104(7)):1633–1641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574968>.
- Srinivasan A., De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol.* 2017;(52(9)):941–947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
- Park S.C., Chun H.J., Kang C.D., Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol.* 2011;(17(42)):4647–4653. doi: 10.3748/wjg.v17.i42.4647.
- Lim Y.J., Yang C.H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *ClinEndosc.* 2012;(45(2)):138–144. doi: 10.5946/ce.2012.45.2.138.
- Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J., Lee F.D., Russell R.I. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1992;(327):749–754. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.
- Maiden L., Thjodleifsson B., Theodoros A., et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology.* 2005;(128(5)):1172–1178. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.020.
- Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;(3(2)):133–141. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00619-6.
- Matsumoto T., Kudo T., Esaki M., et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2008;(43):490–496. doi: 10.1080/00365520701794121.
- Peters R., Mehta S., Fox K., Zhao F., Lewis B.S., Kopecky S.L., Diaz R., Commerford P.J., Valentin V., Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.*

- 2003;108(14):1682-1687. doi: 10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB.
16. Endo H., Hosono K., Inamori M., et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol.* 2009;(44):544-549. doi: 10.1007/s00535-009-0040-z.
 17. Langman MJ., Weil J., Wainwright P., Lawson D.H., Rawlins M.D., Logan R.F., Murphy M., Vessey M.P., Colin-Jones D.G. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;(343):1075-1078. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90185-6.
 18. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology.* 1971;231(25):232-5. doi: 10.1038/newbio231232a0.
 19. DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs. *Principles of Drug Action.* 2002;(2):1-25. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/33e3/56d4e888be515d8ef284b6878d8d508b4ad.pdf>.
 20. Grace R.F., Lin Y., Edwards S.R., Power I., Mather L.E. Effects of diclofenac in the rat tail ischaemia-reperfusion injury model of acute hyperalgesia. *Pain.* 2001;89(2-3):117-125. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00372-9.
 21. Sinha M. et al. Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Mediators Inflamm.* 2013;258209. doi: 10.1155/2013/258209.
 22. Zidar N., Odar K., Glavac D., Jerse M., Zupanc T., Stajer D. Cyclooxygenase in normal human tissues – is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *Cellular and Molecular Medicine.* 2009;13(9):3753-3765. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00430.x.
 23. Gudis K., Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Digestive Diseases and Sciences.* 2005;50(1):16-23. doi: 10.1007/s10620-005-2802-7.
 24. Seibert K., Zhang Y., Leahy K. et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proceedings of National Academy of Sciences.* 1994;91(25):12013-12017. doi: 10.1073/pnas.91.25.12013.
 25. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 1996;6(3):489-504. doi: 10.1016/S1052-5157(18)30351-9.
 26. Tomisato W., Tanaka C.K., Katsuetal T. Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2004;323(2):1032-1039. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.205.
 27. Lichtenberger L.M. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Topical injury revisited. *Biochem Pharmacol.* 2001;61(6):631-7. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00576-1.
 28. Davenport H.W. Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *The New England Journal of Medicine.* 1967;(276):1307-1312. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM196706082762308>.
 29. Lichtenberger L.M., The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annu Rev Physiol.* 1995;(57):565-83. doi: 10.1146/annurev.ph.57.030195.003025.
 30. Tomisato W., Tsutsumi S., Rokutan K., Tsuchiya T., Mizushima T. NSAIDs induce both necrosis and apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(4):1092-100. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.4.G1092.
 31. Vaananen P.M., Keenan C.M., Grisham M.B., Wallace J.L. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation.* 1992;16(3):227-240. doi: 10.1007/bf00918812.
 32. McCafferty D.M., Granger D.N., Wallace J.L. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1173-1180. doi: 10.1016/0016-5085(95)90576-6.
 33. Santucci L., Fiorucci S., Giansanti M., Brunori P.M., Di Matteo F.M., Morelli A. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor alpha. *Gut.* 1994;35(7):909-915. doi: 10.1136/gut.35.7.909.
 34. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology.* 1997;112(3):1000-1016. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041264.
 35. Bjarnason I., Hayllar J., MacPherson A.J., Russell A.S. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology.* 1993;(104):1832-1847. doi: 10.1016/0016-5085(93)90667-2.
 36. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct patho-genesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol.* 2012;(165):67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x.
 37. Whittle B.J. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology.* 1981;(80):94-98. doi: 10.1016/0016-5085(81)90196-7.
 38. Yamada T., Deitch E., Specian R.D., Perry M.A., Sartor R.B., Grisham M.B. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation.* 1993;(17):641-662. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00920471>.
 39. Sigthorsson G., Simpson R.J., Walley M. et al. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. *Gastroenterology.* 2002;(122):1913-1923. doi: 10.1053/gast.2002.33647.
 40. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;(5):1040-1045. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.031.
 41. Jacob M., Foster R., Sigthorsson G., Simpson R., Bjarnason I. Role of bile in pathogenesis of indomethacin-induced enteropathy. *Arch Toxicol.* 2007;(81):291-298. doi: 10.1007/s00204-006-0149-2.
 42. Lichtenberger L.M., Phan T., Okabe S. Aspirin's ability to induce intestinal injury in rats is dependent on bile and can be reversed if pre-associated with phosphatidylcholine. *J Physiol Pharmacol.* 2011;(62):491-496. Available at: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08_11/pdf/491_08_11_article.pdf.
 43. Blondon H., Barbier J.P., Mahé I., Deverly A., Kolsky H., Bergmann J.F. Gastrointestinal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of a new enteric coated formation versus regular formation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000;(14):155-157. doi: 10.1111/j.1472-8206.2000.tb00404.x.
 44. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology.* 1997;(112):109-117. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70225-7.
 45. Somasundaram S., Rafi S., Hayllar J., et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the topical phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut.* 1997;(41):344-353. doi: 10.1136/gut.41.3.344.
 46. Uejima M., Kinouchi T., Kataoka K., Hiraoka I., Ohnishi Y. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a non-steroidal antiinflammatory drug. *Microbiol Immunol.* 1996;(40):553-560. doi: 10.1111/j.1348-0421.1996.tb01108.x.
 47. Watanabe T., Higuchi K., Kobata A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut.* 2008;(57):181-187. doi: 10.1136/gut.2007.125963.
 48. Koga H., Aoyagi K., Matsumoto T., Iida M., Fujishima M. Experimental enteropathy in athymic and euthymic rats: synergistic role of lipopolysaccharide and indomethacin. *Am J Physiol.* 1999;276(3):576-582. doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.3.G576.
 49. LoGuidice A., Wallace B.D., Bendel L., Redinbo M.R., Boelsterli U.A. Pharmacologic targeting of bacterial beta-glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;(341):447-454. Available at: <http://jpet.aspetjournals.org/content/early/2012/02/10/jpet.111.191122>.
 50. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiechio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;(8):504-508. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.022.
 51. Jacobs C., CossAdame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S.S. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;(37):1103-1111. doi: 10.1111/apt.12304.
 52. Wallace J.L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011;(141):1314-1322. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075.
 53. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R., Davies H.W., Struthers B.J., Bittman R.M. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;(123):241-249. doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001.
 54. Zhang W., Doherty M., Arden N., Bannwarth B., Bijlsma J., Gunther K.P. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip OA: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;(64):669-681. doi: 10.1136/ard.2004.028886.
 55. Cepeda M.S., Camargo F., Zea C., Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2007;(34):543-55. Available at: <http://www.jrheum.org/content/jrheum/34/3/543.full.pdf>.
 56. Lanás A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects. *Med Clin (Barc).* 2000;(114(3):46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994564>.
 57. Scheiman J.M., Devereaux P.J., Herlitz J., Katelaris P.H., Lanás A., Veldhuyzen van Zanten S., Naucle'r E., Sved-berg L.E. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart.* 2011;97(10):797-802. doi: 10.1136/hrt.2010.217547.
 58. Cullen D., Bardhan K.D., Eisner M., Kogut D.G., Peacock R.A., Thomson J.M. et al. Primary gastro duodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;(12):135-40. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00288.x.
 59. Leontiadis G.I., Sreedharan A., Donward S. et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibi-

- tors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* 2007;11(51):III–IV, 1–164. doi: 10.3310/hta11510.
60. Rostom A., Dube C., Wells G., Tugwell P., Welch V., Jolicoeur E. et al. Prevention of NSAID-induced gastro-duodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4).CD002296. doi: 10.1002/14651858.CD002296.
 61. Robinson M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. *Int J Clin Pract.* 2005;(59):709–15. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00517.x.
 62. Yoda Y., Amagase K., Kato S. et al. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. *J Physiol Pharmacol.* 2010;(61):287–94. Available at: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/06_10/pdf/287_06_10_article.pdf.
 63. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L., Racz I., Howard J.M., Van Rensburg C.J. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;(338):719–26. doi: 10.1056/NEJM199803123381104.
 64. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L., Walker D.G., Barkun A., Swannell A.J. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;(338):727–34. doi: 10.1056/nejm199803123381105.
 65. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R., Haber M.M., Collis C., Lukasik N.L. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multi-center, active-and placebo-controlled study of miso-prostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;(162):169–75. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/214729>.
 66. Fujimori S., Seo T., Gudis K. et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2009;(69):1339–46. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.017.
 67. Davies G.R., Wilkie M.E., Rampton D.S. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci.* 1993;(38):417–425. doi: 10.1007/bf01316493.
 68. Hastrup P.F. et al. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;123(2):114–121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
 69. Llorente C., Jepsen P., Inamine T., Wang L., Bluemel S., Wang H.J. et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nature communications.* 2017;8(1):837. doi: 10.1038/s41467-017-00796-x.
 70. Othman F., Crooks C.J., Card T.R. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population-based study. *BMJ.* 2016;(355):i5813. doi: 10.1136/bmj.i5813.
 71. Dublin S., Walker R.L., Jackson M.L., Nelson J.C., Weiss N.S., Jackson L.A. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2010;19(8):792–802. doi: 10.1002/pds.1978.
 72. Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):5–13. Режим доступа: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=J&PAGE=linkout&SEARCH=9753220.ui>.
 73. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., Tanaka S., Yoshihara M., Chayama K. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;(47):862–867. doi: 10.1023/A:1014716822702.
 74. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., Lee D.H., Jang J.Y., Kim J.J., Lee H.L., Lee S.W., Hwangbo Y., Xu J., Wang B., Xue Z., Liu F., Yuan Y., Leelakusolvong S., Dy F. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver.* 2016;10(6):910–916. doi: 10.5009/gnl15537.
 75. Zhang S. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2013;58(7):1991–2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.
 76. Koyama N., Sasabe H., Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica.* 2002;32(7):573–586. doi: 10.1080/00498250210130591.
 77. Genta R.M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2003;(18):8–13. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x.
 78. Aihara E., Hayashi S., Amagase K., Kato S., Takeuchi K. Prophylactic effect of rebamipide against the irritative and healing impairment actions of alendronate in rat stomachs. *Inflammopharmacol.* 2007;(15):196–202. doi: 10.1007/s10787-007-1592-2.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Мещеряков Юрий Владимирович, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Professor, Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Yuriy V. Meshcheryakov, Postgraduate Student of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Clinical Pharmacology Center, Federal State Budget Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bulvar, Moscow, 127051, Russia; Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgeniya V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: chih@mail.ru

Оптимизация долгосрочного прогноза пациентов с алкогольной болезнью печени

В.Д. Луньков✉, ORCID: 0000-0002-9562-796X, e-mail: vdlunkov@gmail.com

М.В. Маевская, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

В.Т. Ивашкин, ORCID: 0000-0002-6815-6015, e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Цель исследования: доказать эффективность комбинированной соматической и психологической поддержки пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) в улучшении их долгосрочного жизненного прогноза.

Материалы и методы: в группу активного амбулаторного наблюдения (ААН) включено 29 пациентов с АБП. Программа ААН состояла из динамического контроля функции печени не реже 1 раза в 3 месяца и психологической поддержки, проводимой врачом отделения гепатологии, с использованием повторных кратких психологических консультаций (КПК). Контроль абстиненции осуществлялся с помощью самоотчета пациента и непрямых маркеров употребления алкоголя. Группа контроля состояла из 36 пациентов с историей двухлетнего наблюдения в отделении гепатологии после первой алкоголь-индуцированной госпитализации, проинформированных о необходимости отказа от алкоголя.

Результаты: приверженность пациентов с АБП абстиненции была статистически достоверно выше в группе ААН по сравнению с группой контроля. Доля пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) была статистически достоверно ниже в группе ААН через 12 и 24 мес. Медиана MELD в группе ААН также была статистически достоверно ниже по сравнению с группой контроля через 12 и 24 мес. Выживаемость пациентов группы ААН в долгосрочном периоде была статистически достоверно выше, чем в группе контроля. Единственным параметром, независимо ассоциированным с выживаемостью пациентов в долгосрочном периоде, было нахождение в группе ААН.

Заключение: комбинированная соматическая и психологическая поддержка больных с АБП, проводимая врачом-интернистом на амбулаторном этапе, повышает приверженность пациентов к абстиненции, снижает риск декомпенсации функции печени, тяжесть АБП и улучшает выживаемость пациентов в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: абстиненция, долгосрочный прогноз, алкогольная болезнь печени, краткие психологические консультации

Для цитирования: Луньков В.Д., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Оптимизация долгосрочного прогноза пациентов с алкогольной болезнью печени. *Медицинский совет*. 2019;(21):176-181. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-176-181.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of long-term prognosis of patients with alcoholic liver disease

Valeriy D. Lunkov✉, ORCID: 0000-0002-9562-796X, e-mail: vdlunkov@gmail.com,

Marina V. Maevskaya, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

Vladimir T. Ivashkin, ORCID: 0000-0002-6815-6015, e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Aim: to prove the effectiveness of combined physical and psychological assessment in improving the long-term outcome of patients with alcoholic liver disease (ALD).

Materials and methods: the active outpatient follow-up (AOF) group included 29 patients with ALD consisted of active liver function and motivation assessment, motivational interviewing, liver panel lab tests with the rate once at 3 months. The AOF program consisted of dynamic monitoring of liver function at least 1 time in 3 months and psychological support provided by the hepatologist using brief interventional approach. The control of abstinence was provided by using self-reports and indirect biomarkers of alcohol consumption. The control group included 36 patients with ALD and history of two-years follow-up after first alcohol-induced liver injury who received comprehensive therapy and a simple advice to avoid alcohol.

Results: the adherence to abstinence were significantly higher in AOF group compared with control group. The proportion of patients with decompensated cirrhosis was significantly lower in AOF group compared with control group at 12 and 24 months after enrollment. The long-term survival in AOF-group was significantly higher than in control group. The only parameter independently associated with long-term survival was the presence of AOF program.

Conclusion: the combined physical and psychological assessment of patients with ALD, provided by internists improves adherence to abstinence, reduces the risk of decompensation of liver function, severity of ALD and improves patients survival in the long term period.

Keywords: abstinence, long-term prognosis, alcohol liver disease, brief intervention

For citation: Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Optimization of long-term prognosis of patients with alcoholic liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):176-181. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-176-181.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Жизненный прогноз пациентов с АБП определяется различными факторами в зависимости от этапа заболевания. Условно его делят на краткосрочный (в периоде от 1 до 3 месяцев от начала декомпенсации функции печени) и долгосрочный (более 3 месяцев). Краткосрочный жизненный прогноз зависит от тяжести и осложнений основного заболевания [1, 2]. Для его определения разработаны прогностические шкалы, которые дают возможность определить вероятность летального исхода у каждого конкретного пациента и принять меры для его предотвращения. Наибольшее распространение в клинической практике получили шкалы Maddrey и MELD, для их расчета используются такие параметры, как уровень общего билирубина, протромбиновое время, креатинин, МНО и натрий. Значения шкалы Maddrey более 32 и MELD более 19 свидетельствуют в пользу высокой вероятности летального исхода и служат основанием для назначения глюкокортикостероидов, которые снижают летальность пациентов от печеночной недостаточности на ранних сроках болезни [3, 4].

Долгосрочный жизненный прогноз пациентов с АБП определяется исключительно абстиненцией [1, 2]. Отказ от употребления алкоголя служит единственным этиотропным лечением АБП на любой стадии [5]. Тяжелые формы АБП, как правило, развиваются у лиц, употребляющих алкоголь в больших количествах и/или страдающих алкогольной зависимостью, – состояния, объединяемые общим термином «расстройство употребления алкоголя» [3].

Лечение расстройства употребления алкоголя – комплексная задача, включающая в себя фармакотерапию и различные виды психологической поддержки. Фармакотерапия алкогольной зависимости имеет ряд ограничений у пациентов с хроническими заболеваниями печени [6].

Одним из способов психологической поддержки пациентов с расстройством употребления алкоголя и тяжелыми соматическими расстройствами служит метод кратких психологических консультаций. По данным рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, проведение кратких психологических консультаций врачами-психиатрами, интернистами и средним медицинским персоналом позволяет снизить уровень употребления алкоголя, повысить частоту достижения полной абстиненции и снизить частоту срывов абстиненции [7]. Международный опыт внедрения данной методики говорит об успешном опыте ряда стран в снижении бремени злоупотребления алкоголем на популяционном уровне [8].

Краткая психологическая консультация (КПК) – это короткая беседа с пациентом, цель которой – побудить его задуматься о сокращении количества употребляемого алкоголя, планировать эти изменения и осуществлять их. Принципы КПК: пациентно-ориентированное, бесконфликтное общение, основанное на сопереживании (эмпатии). Основная задача врача-интерниста, использующего данный метод, – повысить мотивацию пациента сохранять абстиненцию на амбулаторном этапе [9].

Помимо психологической поддержки, пациентам с тяжелыми формами АБП чрезвычайно важно быть под контролем врача-специалиста на амбулаторном этапе, что позволяет повысить продолжительность компенсации функции печени. По данным систематического обзора Khan A. и соавт., выявлено, что только комбинация мотивирующей и поведенческой терапии совместно с поддерживающей терапией соматического заболевания в течение 2 лет приводит к статистически значимому повышению частоты достижения и поддержания абстиненции (74% в группе комбинированной терапии против 48% в группе контроля, $p = 0,02$) [5].

Цель настоящего исследования – изучить эффективность соматической и психологической поддержки пациентов с АБП в улучшении долгосрочного жизненного прогноза.

Для реализации поставленной цели нами разработана программа активного амбулаторного наблюдения (ААН), которая состояла из двух частей: 1) активного мониторингирования клинических и лабораторных параметров функции печени с балльной оценкой по шкале Child – Pugh и оценкой степени тяжести АБП и прогноза на ближайшие 3 месяца по шкале MELD, а также своевременной коррекции терапии при необходимости; 2) контроля абстиненции посредством проведения повторных КПК.

В задачи исследования входило определить эффективность программы ААН в достижении и поддержании абстиненции, устойчивой компенсации АБП, а также сравнить долгосрочную выживаемость в группе ААН и группе контроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное проспективное клиническое исследование включено 65 пациентов с установленным диагнозом АБП. Критериями включения в исследование было: возраст от 18 до 75 лет, употребление ≥ 30 г этанола для мужчин и ≥ 20 г этанола для женщин более 3 раз в неделю в течение 6 месяцев и более [10, 11], прием алкоголя в течение 60 дней до включения в исследование, сумма баллов по шкале AUDIT – более 8 баллов; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз АБП и стадия заболевания были установлены на основании употребления алкоголя в гепатотоксических дозах, объективного осмотра, непрямых лабораторных маркеров систематического употребления алкоголя (АЛТ, АСТ, отношение АЛТ/АСТ, ГГТ, средний объем эритроцитов), клинико-лабораторных и инструментальных признаков фиброза и цирроза печени.

Для оценки степени тяжести АБП на момент включения в исследование и исходного краткосрочного прогноза использовались шкалы Maddrey и MELD. Оценка степени компенсации алкогольного цирроза печени проводилась с использованием шкалы Child – Pugh.

В группу ААН было включено 29 пациентов. Контроль абстиненции в группе осуществлялся с помощью самоотчета и непрямых маркеров употребления алкоголя (АЛТ,

АСТ, ГГТ, средний объем эритроцитов). Продолжительность одной КПК составляла от 5 до 30 минут. Кратность проведения устанавливалась индивидуально, но не реже 1 раза в 3 месяца в виде очных консультаций и дистанционного общения при необходимости. КПК проводились врачом отделения гепатологии, прошедшим три специальных тематических тренинга, организованных Российским обществом по изучению печени (РОПИП) и Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Москве в 2014, 2015, 2017 гг.

Оценка степени тяжести АБП и прогноза в динамике проводилась не реже 1 раза в 3 месяца только в форме очных консультаций и основывалась на данных объективного осмотра и анализа лабораторных данных с подсчетом суммы баллов по шкале MELD. Кроме того, проводилась сравнительная оценка доли пациентов с декомпенсированным циррозом печени до начала исследования и в каждой из контрольных точек исследования.

Через 12 месяцев после окончания программы ААН пациентам было предложено повторно обратиться в клинику с целью контрольного обследования и оценки статуса абстиненции (рис. 1).

В контрольную группу было включено 36 пациентов с АБП, находившихся на обследовании и лечении в отделении гепатологии на протяжении 2 лет до начала настоящего исследования, у которых было возможно подробно собрать алкогольный анамнез и оценить степень компенсации функции печени через 12 и 24 мес. после первичной госпитализации по поводу АБП. После каждой алкоголь-индуцированной госпитализации лечащими врачами давалась рекомендация об отказе от употребления алкоголя.

Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ.

Статистическая обработка данных была произведена с использованием статистического пакета «SPSS», Ver. 25.0. По результатам проверки выборки на нормальность получено ненормальное распределение данных, в связи с чем применялись непараметрические методы статистики. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ), качественные – в виде абсолютного значения (n) и %. Сравнение между двумя независимыми группами по качественным характеристикам проводилось методом χ^2 , по количественным – с помощью U-критерия Манна – Уитни. Многофакторный анализ проведен с помощью логистической регрессии с пошаговым включением или исключением переменных. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана – Майера с определением значимости по критерию Log Rank. Временной период долгосрочной выживаемости в данном исследовании определен как более 3 с момента алкоголь-индуцированной декомпенсации функции печени.

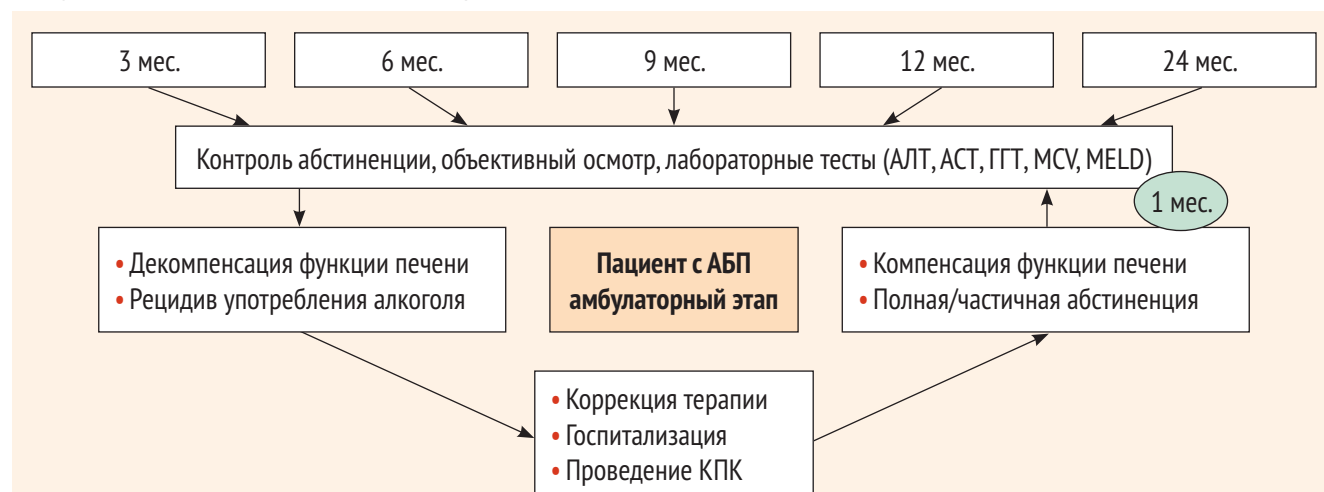
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты группы ААН и группы контроля были сопоставимы по полу, возрасту, стадии, степени тяжести АБП и спектру осложнений (табл.).

При сравнении двух групп по частоте достижения абстиненции, получены статистически достоверные отличия через 6, 9, 12 и 24 мес. с момента включения в исследование ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,017$ соответственно; рис. 2). Частота срывов абстиненции за все время наблюдения была статистически значимо выше в группе контроля по сравнению с группой ААН (36% против 7% соответственно, $p = 0,005$; рис. 3).

● **Рисунок 1.** Схема программы активного амбулаторного наблюдения

● **Figure 1.** Active outpatient follow-up program layout



Пациенты группы ААН приглашались на визит не реже чем 1 раз в 3 месяца для контроля абстиненции, объективного осмотра и оценки компенсации заболевания. В случае декомпенсации заболевания пациентам предлагалась госпитализация, в случае срыва абстиненции проводилась краткая психологическая консультация. После компенсации состояния пациента повторная оценка абстиненции и функции печени проводилась через 1 месяц. АБП – алкогольная болезнь печени; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; КПК – краткая психологическая консультация; МСV – mean corpuscular volume, средний объем эритроцитов; MELD – Model for End-stage Liver Disease, модель оценки тяжести заболевания печени.

Единственным фактором, достоверно ассоциированным с достижением полной абстиненции на протяжении 24 мес. было нахождение в группе ААН ($p = 0,001$). Факторами, ассоциированными с поддержанием абстиненции (отсутствием срывов на протяжении всего периода наблюдения), были сумма баллов по шкале AUDIT ($p = 0,007$), декомпенсированный ЦП на момент включе-

● **Таблица.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

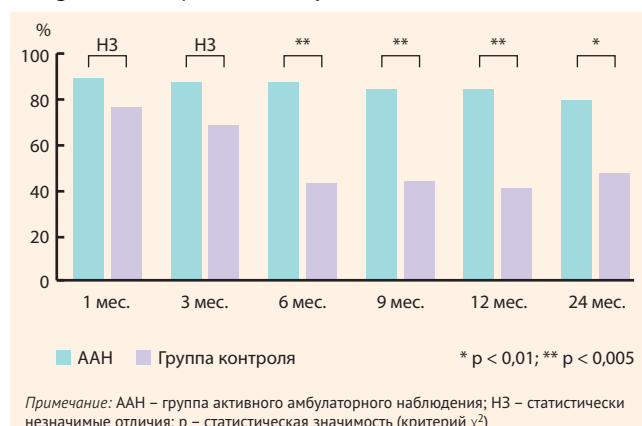
● **Table.** Characteristics of patients included in the study

Признак	Исследуемая группа (n = 29)	Контрольная группа (n = 36)	p
Пол, м/ж, n (%)	19/10 (66/34)	28/8 (78/22)	0,272*
Возраст, лет, М (МКИ)	48 (39,5–58)	45 (39–59)	0,731**
Цирроз/Гепатит, n (%)	25/4 (86/14)	33/3 (92/8)	0,48*
Цирроз печени, n (%)			
• Child – Pugh A	11 (44)	19 (58)	0,306*
• Child – Pugh B	8 (32)	6 (18)	0,223*
• Child – Pugh C	6 (24)	8 (24)	0,983*
• Child – Pugh B+C	14 (56)	14 (43)	0,306*
ВРВП, n (%)			
• 1 ст.	6 (21)	7 (19)	0,901*
• 2 ст.	16 (55)	12 (34)	0,077*
• 3 ст.	2 (7)	7 (19)	0,145*
Асцит, n (%)			
• 1 ст.	7 (24)	3 (8)	0,079*
• 2 ст.	8 (28)	5 (14)	0,170*
• 3 ст.	4 (14)	6 (17)	1,000*
Желтуха, n (%)	13 (45)	10 (28)	0,153*
ПЭ 1–2 ст., n (%)	6 (21)	7 (20)	0,901*
ОПП, n (%)	0	1 (3)	0,366*
ГРС 2, n (%)	0	1 (3)	0,366*
Инфекционные осложнения, n (%)	4 (14)	4 (11)	0,744*
Maddrey, баллы, М (МКИ)	53 (27,5–69)	35 (23–55)	0,103**
Maddrey >32, n (%)	21 (72)	21 (58)	0,238*
MELD, баллы, М (МКИ)	15 (13–18,5)	13 (11–17,5)	0,128**
MELD >21, n (%)	5 (17)	6 (17)	0,951*
MELD >21 + Maddrey >32, n (%)	5 (17)	4 (11)	0,477*
AUDIT, баллы, М (МКИ)	16 (13–21)	17 (14–22)	0,596**
СД _{нед} , М (МКИ)	33 (22–48,5)	45,5 (21–60)	0,401**
Крепость алкоголя, %об, М (мин-макс.)	40 (5–40)	40 (5–40)	0,537**
Продолжительность употребления алкоголя, лет, М (МКИ)	7 (5–10)	10 (5,5–15)	0,239**

Примечание: * Критерий χ^2 ; ** Критерий Манна – Уитни; ВРВП – варикозное расширение вен пищевода; ГРС – гепаторенальный синдром; ж – женщины; М – медиана; м – мужчины; мин-макс. – минимальное и максимальное значение; МКИ – межквартильный интервал; ОПП – острое повреждение почек; ПЭ – печеночная энцефалопатия; p – статистическая значимость; СД_{нед} – стандартные дозы алкоголя за неделю; AUDIT – alcohol use disorders identification test, тест на выявление расстройства употребления алкоголя; MELD – Model for End-stage Liver Disease, модель оценки тяжести заболевания печени; n – абсолютное количество.

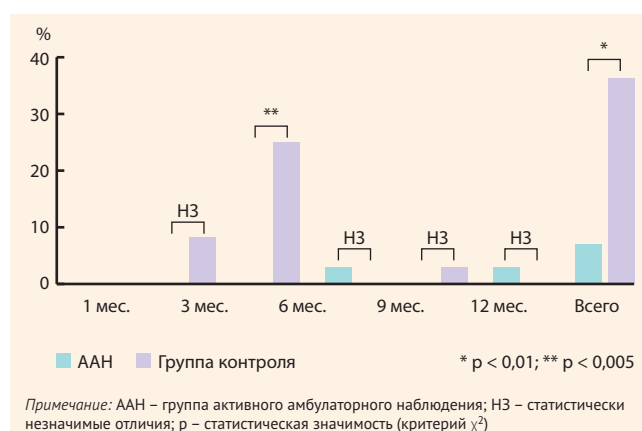
● **Рисунок 2.** Сравнительный анализ приверженности абстиненции

● **Figure 2.** Comparative analysis of abstinence adherence



● **Рисунок 3.** Сравнительная характеристика срывов абстиненции

● **Figure 3.** Comparative characteristics of failures to achieve abstinence



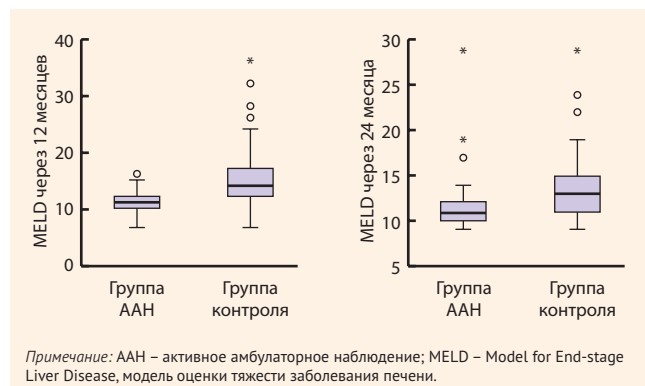
ния в исследование ($p = 0,009$) и отсутствие программы ААН ($p = 0,005$). Выявлена положительная корреляция между суммой баллов по шкале AUDIT и срывом абстиненции (AUDIT: $p = 0,339$, $p = 0,006$). По результатам многофакторного анализа, параметрами, независимо ассоциированными со срывом абстиненции на протяжении 24 месяцев, были декомпенсированный ЦП на момент включения в исследование (ОР: 10,72 [95% ДИ 2,17–52,81]; $p = 0,004$) и отсутствие программы ААН (ОР: 0,80 [95% ДИ 0,14–0,479]; $p = 0,006$).

При сравнении группы ААН и группы контроля по доле пациентов с декомпенсированным ЦП через 12 и 24 мес. после окончания исследования, было обнаружено статистически значимое преобладание декомпенсированного ЦП в группе контроля ($p = 0,002$, $p = 0,021$ соответственно).

Медиана значений MELD также была статистически значимо выше в группе контроля по сравнению с группой ААН через 12 месяцев: 14 (11,75–17,25) баллов против 11 (10–12,5) баллов ($p = 0,01$); и через 24 месяца: 13 (11–15) баллов против 11 (10–12,5) баллов соответственно ($p = 0,009$; рис. 4).

● **Рисунок 4.** Сравнительная характеристика функции печени пациентов группы ААН и группы контроля

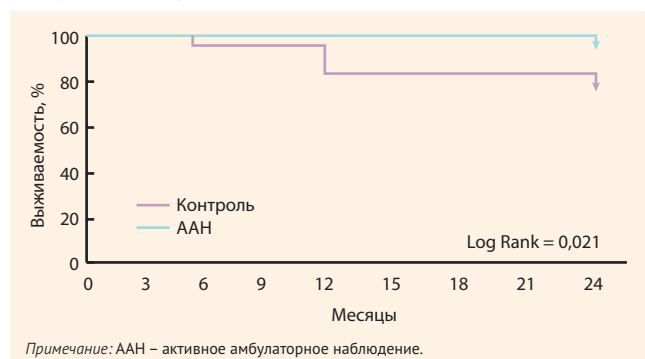
● **Figure 4.** Comparative characteristics of liver function in patients of the AOF group and control group



С момента начала исследования, в первые 3 месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации (краткосрочный период), умерло 4 пациента: 3 – в группе ААН и 1 – в группе контроля ($p = 0,207$). В долгосрочном периоде в группе ААН умер 1 пациент, а в группе контроля – 9 пациентов. Статистически значимая разница по показателям летальности наблюдалась через 12 мес. после включения в исследования и в целом за весь период наблюдения 24 мес. ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно; рис. 5).

● **Рисунок 5.** Выживаемость пациентов с АБП в долгосрочном периоде

● **Figure 5.** Long-Term survival of patients with ALD



По результатам многофакторного анализа единственным параметром, независимо ассоциированным с выживаемостью пациентов в долгосрочном периоде, было нахождение в группе ААН (ОШ: 0,026 [95% ДИ 0,001-0,618]; $p = 0,024$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее в работах Louvet A. и соавт. было продемонстрировано, что выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом определяется приверженностью абстиненции и ответом на терапию преднизолоном [2]. Метаанализ Xie Y. и соавт., посвященный изучению влияния абстиненции на выживаемость пациентов с алкогольным циррозом печени, показал, что статистически значи-

мое увеличение выживаемости появляется через 1,5 года абстиненции (ОШ = 0,51, [95% ДИ 0,33–0,81], $p = 0,004$) и сохраняется в течение 5 лет абстиненции [12].

В нашей работе доказано, что активное ведение пациентов с АБП в амбулаторном периоде, состоящее из регулярного контроля функции печени и контроля абстиненции на протяжении 12 месяцев после алкоголь-индуцированной декомпенсации, повышает выживаемость пациентов в долгосрочном периоде болезни. Повышение выживаемости таких больных обеспечивается снижением частоты срывов и лучшей приверженностью пациентов абстиненции уже через 6 месяцев после начала программы.

Ранее анализ срывов абстиненции проводился только в подгруппе больных циррозом печени, находящихся в листе ожидания трансплантации печени [13]. При этом основным инструментом достижения и поддержания абстиненции была комбинация психологической поддержки и медикаментозной терапии Баклофеном. По всей вероятности, данная тактика является оптимальной для данной подгруппы больных, в то время как результаты нашего исследования показали, что достаточным условием профилактики срывов у пациентов, которые не находятся в листе ожидания трансплантации печени, является комбинированная соматическая и психологическая поддержка больного в амбулаторном периоде. При этом в нашем исследовании определены группы риска срыва абстиненции: пациенты с высоким значением шкалы AUDIT, пациенты с декомпенсированным ЦП и пациенты без амбулаторной поддержки.

Высокая приверженность пациентов исследуемой группы к абстиненции привела к более низкой частоте декомпенсации ЦП через 12 и 24 мес. по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$ и $p = 0,021$ соответственно). Кроме того, динамика степени тяжести и прогноза пациентов с АБП, выраженная в сумме баллов по шкале MELD, была лучше в группе ААН через 12 и 24 мес. от начала программы ($p = 0,01$ и $p = 0,009$ соответственно).

Долгосрочный период пациента в нашем исследовании был определен как период времени спустя 3 месяца от алкоголь-индуцированной декомпенсации. В долгосрочном периоде наблюдения в группе контроля умерло 9 пациентов, а в группе ААН – 1 пациент, что было статистически значимо выше ($p = 0,023$). При этом единственным параметром, независимо ассоциированным с летальным исходом, было отсутствие программы ААН (ОШ: 0,026 [95% ДИ 0,001-0,618]; $p = 0,024$).

Таким образом, в нашем исследовании показано, что динамический контроль соматического статуса и регулярная психологическая поддержка пациента с АБП на амбулаторном этапе повышает приверженность пациентов абстиненции, снижает риск декомпенсации функции печени и улучшает выживаемость пациентов в долгосрочном периоде. Результаты нашей работы дают основания для включения данной методики в широкую клиническую практику врачей-интернистов.



Поступила / Received 02.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019
Принята в печать / Accepted 18.12.2019

Список литературы / References

- Crabb D., Bataller R., Chalasani N.P. et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortium. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785-790. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.042.
- Louvet A., Labreuche J., Artru F., Bouthors A., Rolland B., Saffers P., Lollivier J., Lemaître E., Dharancy S., Lassailly G., Canva-Delcambre V., Duhamel A. and Mathurin P. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017; 66(5):1464-1473. doi: 10.1002/hep.29240.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20-40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164>.
- Thursz Mark., et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):154-181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
- Khan A., Tansel A., White D.L., et al. Efficacy of Psychosocial Interventions in Inducing and Maintaining Alcohol Abstinence in Patients With Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;14(2):191-202. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.047.
- Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):24-35. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/69>.
- Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Ye.O., Lunkov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):24-35 (In Russ.). Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/69>.
- Kaner E.F.S., Beyer F.R., Muirhead C., Campbell F., Pienaar E.D., Bertholet N., Daepfen J.B., Saunders J.B., Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. 2(CD004148). doi: 10.1002/14651858.CD004148.pub4.
- Sassi F. et al. Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy. OECD report. 2015. doi: 10.1787/9789264181069-en.
- O'Donnell A., Anderson P., Newbury-Birch D. et al. The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. *Alcohol Alcohol*. 2013;49(1):66-78. doi: 10.1093/alcalc/agt170.
- Becker U., Deis A., Sorensen T.I. et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. *Hepatology*. 1996;23(5):1025-1029. doi: 10.1002/hep.510230513.
- Bellentani S., Saccoccio G., Costa G. et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997;41(6):845-50. doi: 10.1136/gut.41.6.845.
- Xie Y., Feng B., Gao Y., et al. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res*. 2014;44(4):436-449. doi:10.1111/hepr.12131.
- Addolorato G., Balducci G., Capristo E. et al. Gamma-Hydroxybutyric Acid (GHB) in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Randomized Comparative Study Versus Benzodiazepine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999;23(10):1596-1604. doi:10.1111/j.1530-0277.1999.tb04049.x.

Информация об авторах:

Луньков Валерий Дмитриевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vdlunkov@gmail.com

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: mvmaevskaya@me.com

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

Information about the authors:

Valeriy D. Lunkov, Postgraduate Student, Chair for Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: vdlunkov@gmail.com

Marina V. Maevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: mvmaevskaya@me.com

Vladimir T. Ivashkin, Academism of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

Роль кратких психологических консультаций в достижении и поддержании абстиненции у пациентов с алкогольной болезнью печени

В.Д. Лунков✉, ORCID: 0000-0002-9562-796X, e-mail: vdlunkov@gmail.com

М.В. Маевская, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

В.Т. Ивашкин, ORCID: 0000-0002-6815-6015, e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, к. 1

Резюме

Цель исследования. Доказать эффективность кратких психологических консультаций (КПК), проводимых врачом-интернистом, в достижении и поддержании абстиненции у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП).

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 65 пациентов с АБП: 29 пациентов в группу КПК и 36 – в группу исторического контроля. Проведен сравнительный анализ частоты достижения и поддержания абстиненции и анализ факторов, ассоциированных с данными параметрами.

Результаты исследования. Частота достижения абстиненции была статистически значимо выше в группе КПК по сравнению с группой контроля через 6, 9, 12 и 24 месяцев с момента включения в исследование ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,017$ соответственно; критерий χ^2). Частота срывов абстиненции в группе КПК была статистически значимо ниже, чем в группе контроля, через 6 месяцев и в целом за весь период наблюдения ($p = 0,004$, $p = 0,005$ соответственно; критерий χ^2). Фактором, достоверно ассоциированным с достижением полной абстиненции на протяжении 24 месяцев, служит проведение КПК на протяжении 12 месяцев после алкоголь-индуцированной декомпенсации ($p = 0,001$, критерий χ^2). Факторами, независимо ассоциированными со срывом абстиненции на протяжении 24 месяцев после алкоголь-индуцированного заболевания, выступают декомпенсированный цирроз печени (ОШ: 10,72 [95% ДИ 2,17–52,81]; $p = 0,004$) и отсутствие КПК после выписки (ОШ КПК: 0,80 [95% ДИ 0,14–0,479]; $p = 0,006$).

Заключение. КПК, проводимое врачом-интернистом пациентам с АБП в течение 12 месяцев после алкоголь-индуцированной декомпенсации, приводит к более высокой частоте достижения абстиненции и снижению частоты срывов на протяжении 24 месяцев после выписки.

Ключевые слова: краткая психологическая консультация, алкогольная болезнь печени, абстиненция, мотивационное интервьюирование

Для цитирования: Лунков В.Д., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Роль кратких психологических консультаций в достижении и поддержании абстиненции у пациентов с алкогольной болезнью печени. *Медицинский совет*. 2019;(21):182-188. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-182-188.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of brief intervention in achieving and maintaining abstinence in patients with alcoholic liver disease

Valeriy D. Lunkov✉, ORCID: 0000-0002-9562-796X, e-mail: vdlunkov@gmail.com

Marina V. Maevskaya, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

Vladimir T. Ivashkin, ORCID: 0000-0002-6815-6015, e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1/1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Objective of the study. prove the effectiveness of brief psychological intervention (BPI) conducted by an internist in achieving and maintaining abstinence in patients with alcoholic liver disease (ALD).

Materials and methods. A total of 65 patients were included in the study: 29 patients in the BPI group and 36 in the historical control group. A comparative analysis of the frequency of achievement and maintenance of abstinence and analysis of factors associated with these parameters were conducted.

Results of the study. The frequency of achieving abstinence was significantly higher in the BPI group compared with the control group after 6, 9, 12 and 24 months from the date of inclusion in the study ($p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.001$, $p = 0.017$, respectively; criterion χ^2). The frequency of failures to achieve abstinence in the CPC group was significantly lower than in the control group after 6 months and in general for the entire observation period ($p = 0.004$, $p = 0.005$, respectively; criterion χ^2). Provision of BPIs for 12 months after alcohol-induced decompensation serves as a factor that is reliably associated with achieving total abstinence within 24 months ($p = 0.001$, criterion χ^2). Decompensated cirrhosis of the liver serves as factors independently associated with

failures to achieve abstinence within 24 months after alcohol-induced illness (OS: 10.72 [95% CI 2.17–52.81]; $p = 0.004$) and the absence of BPI after discharge from the hospital (OSH BPI: 0.80 [95% CI 0.14–0.479]; $p = 0.006$)

Conclusion. BPIs provided by an internist to the patients with ABD for 12 months after alcohol-induced decompensation leads to a higher rate of achieving total abstinence and decrease in the frequency of failures to achieve abstinence within 24 months after discharge from the hospital.

Keywords: brief intervention, alcoholic liver disease, abstinence, motivation interview

For citation: Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. The role of brief intervention in achieving and maintaining abstinence in patients with alcoholic liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):182-188. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-182-188.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Долгосрочный жизненный прогноз пациента с АБП зависит прежде всего от его приверженности абстиненции [1, 2]. В этом периоде основными задачами являются: сокращение или полное воздержание от употребления алкоголя, предотвращение срывов абстиненции и лечение алкогольной зависимости.

Краткая психологическая консультация (КПК) – это короткая беседа с пациентом, целью которой является побудить его задуматься о сокращении количества употребляемого алкоголя, планировать эти изменения и осуществлять их [2]. КПК проводится врачами первичного звена здравоохранения, врачами-специалистами, средним медицинским персоналом и немедицинскими специалистами (психологом, социальным работником, специалистом по патронажу). Продолжительность консультации составляет от 5 до 30 мин и может проводиться лицом к лицу или дистанционно – посредством телефонных звонков и обмена электронными сообщениями. Принципами КПК является пациенто-ориентированное, бесконфликтное общение с пациентом, основанное на принципах сопереживания (эмпатии). Методика не направлена на лиц с алкогольной зависимостью, однако ее применение оправдано в рамках контроля за специализированным лечением на амбулаторном этапе и направления к специалисту в случае необходимости [3].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных эффективности кратких психологических консультаций в снижении количества употребляемого алкоголя, работ, анализирующих целесообразность применения данной методики у пациентов с АБП, крайне мало. В основном данные исследования касаются пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, что, безусловно, важно, но не охватывает основной массив пациентов с АБП.

В связи с этим целью настоящего исследования было доказать эффективность КПК, проводимых врачом-интернистом, в достижении и поддержании абстиненции у пациентов с АБП. Для реализации поставленной цели было сформулировано три задачи:

1) провести сравнительный анализ частоты достижения абстиненции среди пациентов группы КПК и группы контроля;

2) провести сравнительный анализ частоты срывов абстиненции среди пациентов группы КПК и группы контроля;

3) определить факторы, ассоциированные с достижением и поддержанием абстиненции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 65 пациентов с алкогольной болезнью печени (29 пациентов исследуемой группы и 36 пациентов группы исторического контроля), находившихся на обследовании и лечении в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии УКБ № 2 ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Диагноз «алкогольная болезнь печени» был поставлен на основании жалоб пациента, анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Скрининг злоупотребления алкоголем проводился с использованием опросника AUDIT-C. Пациентам, набравшим более 5 баллов по опроснику AUDIT-C, было предложено заполнить полный опросник AUDIT.

В исследуемую группу вошли 29 пациентов с АБП в возрасте от 18 до 75 лет, употреблявших алкоголь в дозе более 20 г/сут для женщин и более 30 г/сут для мужчин (в пересчете на этанол) более 3-х раз в неделю, не менее 6 месяцев, последний прием алкоголя не более 60 дней до госпитализации, количество баллов по шкале AUDIT ≥ 8 , подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были: неконтролируемые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; резистентные к проводимой терапии инфекционные заболевания; тромбоз в системе воротной и нижней полой вен на фоне цирроза печени и нецирротическая портальная гипертензия; новообразования печени и других органов; тяжелая декомпенсация хронических заболеваний других систем и органов; состояние после трансплантации печени; сочетанные заболевания печени (за исключением неалкогольной жировой болезни печени); тяжелые психические заболевания; печеночная энцефалопатия 3–4 степени; беременность.

С пациентами исследуемой группы на протяжении 12 месяцев проводились повторные КПК с контролем абстиненции по данным дневников самоотчета и непрямым

маркеров употребления алкоголя (АЛТ, АСТ, ГГТ, МСV). Продолжительность одной КПК составляла от 5 до 30 мин. Кратность проведения устанавливалась индивидуально, но не реже 1 раза в 3 месяца в виде очных консультаций и дистанционного общения с использованием любого доступного пациенту средства связи. В случае декомпенсации функции печени было рекомендовано незамедлительное обращение к врачу. Схема первичного КПК представлена на рисунке 1.

КПК проводились врачом отделения гепатологии, прошедшим три специальных тематических тренинга, организованных Российским обществом по изучению печени (РОПИП) и Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Москве в 2014, 2015 и 2017 гг.

Через 12 месяцев после окончания периода активно-го амбулаторного контроля абстиненции пациентам было предложено повторно обратиться в клинику с целью отчета об успешности самостоятельного контроля абстиненции на протяжении указанного периода.

В контрольную группу были включены 36 пациентов, соответствовавших критериям включения в исследование, находившихся на обследовании и лечении до начала настоящего исследования и у которых было возможно подробно собрать алкогольный анамнез на протяжении двух лет наблюдения в клинике. Данные пациенты после каждой алкоголь-индуцированной госпитализации получали «простой совет» об отказе от употребления алкоголя, и с ними никогда не проводились КПК.

Проведение исследования было одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ.

Статистическая обработка данных была произведена с использованием статистического пакета «SPSS», Ver. 25.0. С целью проверки данных распределения на нормальность применен одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова. По результатам анализа получено ненормальное распределение данных, в связи с чем применялись непараметрические методы статистики. Результаты обработки данных представлены в виде медианы (М) и межквартильного интервала (МКИ). Качественные характеристики выборки представлены в виде таблицы частот, сравнение между двумя независимыми группами по номинальным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 . При сравнении двух независимых выборок с непрерывными данными применялся U-критерий Манна – Уитни. С целью проведения многофакторного анализа показателей, достоверно ассоциированных с достижением и поддержанием абстиненции, проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым включением или исключением переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, характеру, количеству употребляемого алкоголя, продолжительности злоупотребления, а также стадии и степени тяжести заболевания печени, проявлениям и осложнениям основного заболевания (табл. 1).

При сравнении двух групп пациентов по частоте достижения абстиненции получены статистически достоверные отличия через 6, 9, 12 и 24 месяцев с момента включения в исследования ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,017$ соответственно; критерий χ^2 ; рис. 2).

- **Рисунок 1.** Схема краткого психологического консультирования: начало беседы с пациентом, злоупотребляющим алкоголем, начинается с разрешения пациента на беседу об алкоголе
- **Figure 1.** Scheme of brief psychological intervention: A conversation with an alcohol-abusing patient begins with the patient's permission to talk about alcohol.



После заполнения опросника AUDIT необходимо проинформировать пациента о значении полученного результата. В случае, если пациент набрал от 8 до 15 баллов по шкале AUDIT, необходимо сообщить пациенту, что его характер употребления алкоголя сопряжен с риском для здоровья и ему необходимо уменьшить количество или полностью отказаться от алкоголя. Если пациент набрал от 16 до 20 баллов по шкале AUDIT и готов к изменению своего питьевого поведения, необходимо поддержать его решение и совместно спланировать конкретные действия по отказу от алкоголя и договориться о следующем визите. Если пациент не готов к изменениям и врач встречает серьезное сопротивление его усилиям по достижению абстиненции, необходимо отложить беседу об алкоголе на другое время. Если пациент набрал более 20 баллов по шкале AUDIT, у него имеются возможные признаки зависимости, в связи с чем ему необходимо рекомендовать обратиться к психиатру/наркологу.

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристики пациентов, включенных в исследование

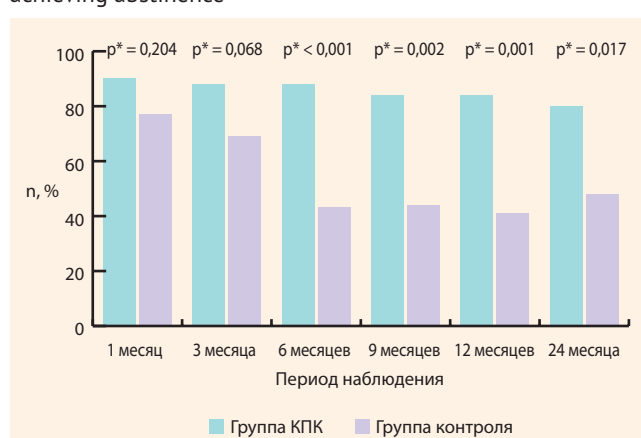
● **Table 1.** Comparative characteristics of patients included in the study

Признак	Группа КПК (n = 29)	Контрольная группа (n = 36)	Статистическая значимость (p)
Пол, м/ж, n (%)	19/10 (66/34)	28/8 (78/22)	0,272*
Возраст, лет, М (МКИ)	48 (39,5–58)	45 (39–59)	0,731**
Заболевание, цирроз/гепатит, n (%)	25/4 (86/14)	33/3 (92/8)	0,48*
Цирроз печени, n (%)			
• Child – Pugh A	11 (44%)	19 (58%)	0,306*
• Child – Pugh B	8 (32%)	6 (18%)	0,223*
• Child – Pugh C	6 (24%)	8 (24%)	0,983*
• Child – Pugh B+C	14 (56%)	14 (43%)	0,306*
ВРВП, n (%)			
• 1 ст.	6 (21%)	7 (19%)	0,901*
• 2 ст.	16 (55%)	12 (34%)	0,077*
• 3 ст.	2 (7%)	7 (19%)	0,145*
Асцит, n (%)			
• 1 ст.	7 (24%)	3 (8%)	0,079*
• 2 ст.	8 (28%)	5 (14%)	0,170*
• 3 ст.	4 (14%)	6 (17%)	1,000*
Желтуха, n (%)	13 (45%)	10 (28%)	0,153*
Энцефалопатия (1–2 стадии по West-Haven), n (%)	6 (21%)	7 (20%)	0,901*
ОПП (ГРС 1), n (%)	0	1 (3%)	0,366*
ГРС 2, n (%)	0	1 (3%)	0,366*
Инфекционные осложнения, n (%)	4 (14%)	4 (11%)	0,744*
Maddrey, баллы М (МКИ)	53 (27,5–69)	35 (23–55)	0,103**
Maddrey >32, n (%)	21 (72%)	21 (58%)	0,238*
MELD, баллы М (МКИ)	15 (13–18,5)	13 (11–17,5)	0,128**
MELD >21, n (%)	5 (17%)	6 (17%)	0,951*
MELD >21 + Maddrey >32, n (%)	5 (17%)	4 (11%)	0,477*
AUDIT, баллы М (МКИ)	16 (13–21)	17 (14–22)	0,596**
СД _{нед} М (МКИ)	33 (22–48,5)	45,5 (21–60)	0,401**
Крепость алкоголя, % об. М (мин-макс)	40 (5–40)	40 (5–40)	0,537**
Продолжительность употребления алкоголя, лет М (МКИ)	7 (5–10)	10 (5,5–15)	0,239**

* Критерий χ^2 ; **критерий Манна – Уитни; М – медиана; МКИ – межквартильный интервал; мин-макс – минимальное и максимальное значение; n – абсолютное количество; КПК – краткая психологическая консультация; м – мужчины; ж – женщины; ВРВП – варикозное расширение вен пищевода; ОПП – острое повреждение почек; ГРС – гепаторенальный синдром; СД_{нед} – стандартные дозы за неделю.

● **Рисунок 2.** Сравнительный анализ частоты достижения абстиненции

● **Figure 2.** Comparative analysis of the frequency of achieving abstinence



КПК – краткие психологические консультации; *критерий χ^2 ; p – статистическая значимость. При сравнении частоты достижения абстиненции в группе КПК и группе контроля отмечается статистически достоверное отличие по данному показателю через 6 мес после алкогольно-индуцированной декомпенсации, которое сохраняется на протяжении всего периода наблюдения.

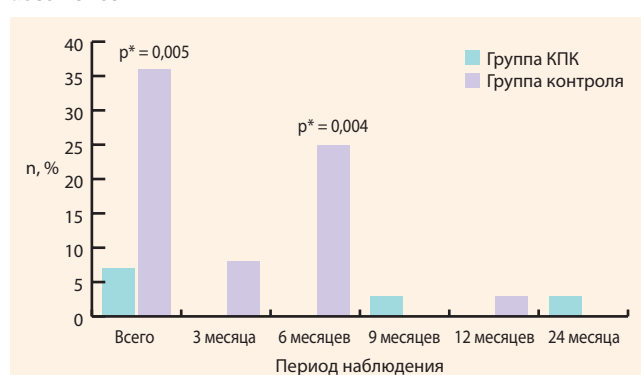
Среди пациентов группы КПК, завершивших участие в исследовании, не достигли полной абстиненции 3 (12%) пациента, у 2 (8%) произошел срыв абстиненции, который привел к декомпенсации функции печени и летальному исходу у одного из пациентов.

В группе контроля 8 (22%) пациентов не соблюдали полную абстиненцию после выписки. У 13 (36%) пациентов произошел срыв после кратковременной абстиненции, что статистически достоверно отличалось от количества срывов в группе КПК через 6 месяцев и в целом за весь период наблюдения ($p = 0,004$, $p = 0,005$ соответственно; критерий χ^2 ; рис. 3).

С целью выявления показателей, ассоциированных с достижением и поддержанием абстиненции на протяжении двухлетнего периода, проведен однофакторный анализ следующих переменных: пол, возраст, продолжи-

● **Рисунок 3.** Сравнительная характеристика срывов абстиненции

● **Figure 3.** Comparative characteristics of failures to achieve abstinence



КПК – краткие психологические консультации; *критерий χ^2 ; p – статистическая значимость. При сравнении частоты срывов абстиненции отмечается статистически достоверное преобладание срывов в группе контроля по сравнению с группой КПК через 6 мес после алкогольно-индуцированной декомпенсации и в целом за весь период наблюдения.

тельность злоупотребления алкоголем, стандартные дозы алкоголя в неделю, принадлежность к группе ААН, суммы баллов по шкалам AUDIT, Child-Pugh и MELD (табл. 2). Единственным фактором, достоверно ассоциированным с достижением полной абстиненции на протяжении 24 месяцев, является проведение КПК на протяжении 12 месяцев после алкоголь-индуцированной декомпенсации ($p = 0,001$, критерий χ^2).

● **Таблица 2.** Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с достижением абстиненции в течение всего периода наблюдения

● **Table 2.** Univariate analysis of indicators associated with achieving abstinence throughout the observation period

Показатель	Абстиненция		Статистическая значимость (p)
	Не достигнута	Достигнута	
Мужской пол, n (%)	22 (47)	25 (53)	0,07**
Возраст, М (МКИ)	48 (39–60)	44 (39–56)	0,220*
Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, М (МКИ)	10 (6,5–15)	8 (5–10)	0,181*
СД _{нед} , М (МКИ)	37 (23–54)	34 (21–54)	0,678*
Проведение КПК, n (%)	5 (17)	24 (83)	0,001**
AUDIT, М (МКИ)	17 (15–24)	16 (13–21)	0,340*
Child – Pugh B+C, n (%)	11 (39)	17 (61)	0,837**
MELD, М (МКИ)	13 (11–17)	15 (12–20)	0,078*

* Критерий Манна – Уитни; ** критерий χ^2 ; М – медиана; МКИ – межквартильный интервал; n – абсолютное число; СД_{нед} – стандартные дозы алкоголя за неделю, КПК – краткая психологическая консультация.

По результатам логистического регрессионного анализа факторами, достоверно связанными со срывом абстиненции на протяжении 24 месяцев, были сумма баллов по шкале AUDIT ($p = 0,007$), декомпенсированный цирроз печени ($p = 0,009$) и отсутствие программы КПК ($p = 0,005$; табл. 3). При проведении корреляционного анализа получена статистически достоверная слабая положительная корреляция между суммой баллов по шкале AUDIT и срывом абстиненции (AUDIT: $\rho = 0,339$, $p = 0,006$). При проведении многофакторного регрессионного анализа методом пошагового включения переменных получена статистически достоверная связь между наличием декомпенсированного цирроза печени (ОШ: 10,72 [95% ДИ 2,17–52,81]; $p = 0,004$), нахождением в группе КПК (ОШ: 0,80 [95% ДИ 0,14–0,479]; $p = 0,006$) и срывом абстиненции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным литературы, основным фактором, определяющим долгосрочный прогноз пациентов, является соблюдение полной абстиненции [2; 4]. Отказ от употребления алкоголя является единственным этиотропным воздействием на АБП на любой стадии заболевания [5].

В работе, проведенной на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко совместно с Московским клиническим научным центром, показано, что к наркологу обращается не более 10,4% пациентов, злоупотребляющих алкоголем, большинство врачей-интернистов не назначают самостоятельно психотропные препараты и более чем у половины врачей нет плана маршрутизации пациента, злоупотребляющих алкоголем [6].

Важным аспектом достижения и поддержания абстиненции от алкоголя является психологическая поддержка и мотивация пациента на отказ от употребления алкоголя. По данным проведенных рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, проведение кратких психологических консультаций (КПК) врачами-психиатрами, интернистами и средним медицинским персоналом позволяет снизить уровень употребления алкоголя, повысить частоту достижения полной абстиненции и снизить частоту срывов абстиненции [7]. Международный опыт внедрения данной методики говорит об успешном опыте ряда стран в снижении бремени злоупотребления алкоголем на популяционном уровне. Данные экономического анализа эффективности КПК показывают положительную тенденцию снижения алкоголь-индуцированной заболеваемости, травматизации и инвалидизации, прежде всего трудоспособного населения [8]. Необходимость внедрения КПК в повседневную практику врачей поликлинического звена, стационаров не вызывает сомнений и является принципиальным пунктом рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по снижению бремени злоупотребления алкоголя на популяционном уровне [9].

Характеристика приверженности пациентов абстиненции включает в себя анализ достижения и поддержа-

● **Таблица 3.** Однофакторный анализ показателей, ассоциированных со срывом абстиненции

● **Table 3.** Univariate analysis of indicators associated with a failure to achieve abstinence

Показатель	Срыв абстиненции		Статистическая значимость (p)
	Не произошел	Произошел	
Мужской пол, n (%)	34 (72,4)	13 (27,6)	0,156**
Возраст, М (МКИ)	45 (40–57)	46 (39–60)	0,876*
Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, М (МКИ)	10 (5–10)	10 (7–15)	0,317*
СД _{нед} , М (МКИ)	31 (21–52)	54 (34–62)	0,057*
Проведение КПК, n (%)	27 (93,2)	2 (6,8)	0,005**
AUDIT, М (МКИ)	16 (13–20)	20 (17–24)	0,007*
Child – Pugh B+C, n (%)	17 (61)	11 (39)	0,009**
MELD, М (МКИ)	14 (12–17)	14 (11–18)	0,950*

* Критерий Манна – Уитни; ** критерий χ^2 ; М – медиана; МКИ – межквартильный интервал; n – абсолютное число; СД_{нед} – стандартные дозы алкоголя за неделю, КПК – краткая психологическая консультация.

ния абстиненции. При сравнительном анализе частоты достижения абстиненции получены статистически достоверные отличия между группой КПК и группой контроля через 6 месяцев после алкоголь-индуцированной декомпенсации ($p < 0,001$; критерий χ^2). Это различие оставалось достоверным на протяжении всего периода наблюдения и через 12 месяцев после окончания. Таким образом, мы можем сделать следующие выводы: 1) повторные краткие психологические консультации повышают приверженность пациентов с АБП абстиненции; 2) эффективность кратких психологических консультаций необходимо оценивать не ранее чем через 6 месяцев после начала работы с пациентом; 3) полная абстиненция в течение 6 месяцев сохраняется в течение года после окончания психологической поддержки. Последний вывод согласуется с доминирующей концепцией необходимости 6-месячной абстиненции пациентов с АБП перед трансплантацией печени [10].

Несмотря на то, что частота достижения абстиненции в группе ААН через 1 и 3 месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации была высокой (90 и 88% соответственно), мы не получили статистически достоверного отличия этого показателя при сравнении с группой контроля ($p = 0,204$ и $p = 0,068$ соответственно). Высокая частота абстиненции в обеих группах может быть связана с близостью недавнего эпизода декомпенсации, который удерживает пациента от употребления алкоголя в краткосрочной перспективе. В задачи нашего исследования не входил поиск причин данного феномена, однако факт недавней госпитализации и алкоголь-индуцированной декомпенсации были одними из основных инструментов убеждения пациента сократить употребление алкоголя.

Частота срывов абстиненции была статистически достоверно выше в группе контроля через 6 месяцев после госпитализации – 25% – и за весь период наблюдения – 36% в группе контроля против 7% в группе КПК ($p = 0,004$ и $p = 0,005$ соответственно). Таким образом, достоверная разница между сравниваемыми группами по приверженности абстиненции через 6 месяцев обусловлена прежде всего более высокой частотой срывов абстиненции в группе контроля.

Полученные данные находят подтверждение в схожих работах, посвященных изучению роли психологической поддержки пациентов с АБП в достижении и поддержании абстиненции. В большинстве этих работ изучалась эффективность методики психологической поддержки пациентов с АБП, ожидающих трансплантацию печени. В частности, в работе [11] показано, что применение методики мотивационной поддерживающей терапии пациентов с АБП приводит к снижению частоты и количества употребляемого алкоголя в предтрансплантационном периоде. В данном исследовании сравнивались две группы больных: первая получала помощь в соответствии со стандартами ведения пациентов в предтрансплантационном периоде («treatment as usual»), второй группе больных была оказана мотивационная психологическая поддержка, основные принципы которой идентичны методи-

ке КПК. По результатам данного исследования, пациенты группы мотивационной поддержки употребляли достоверно меньшее количество алкоголя ($p = 0,003$) за один алкогольный эпизод и у них было достоверно меньше «дней выпивки» ($p = 0,004$) по сравнению с группой контроля в течение года наблюдения [11].

Последний метаанализ работ, посвященных эффективности кратких психологических консультаций, опубликованный в 2018 г. Кохрановским сообществом, показал, что пациенты, которым проводилась КПК, через 12 месяцев употребляли на 20 г/нед. алкоголя меньше, чем пациенты, которым не проводилось КПК или те, кто получил только совет от лечащего врача по отказу от употребления алкоголя (ДИ 95% -28, -12) (95% ДИ 12–28?) [7]. Несмотря на то, что клинические исследования, включенные в данный метаанализ, были основаны на выборке больных без АБП, результаты метаанализа наиболее полно отражают эффект КПК на популяционном уровне. В отличие от работ, включенных в данный метаанализ, нами был выбран более строгий критерий абстиненции, предполагающий только полное прекращение приема алкоголя. Соответственно, мы не оценивали снижение дозы алкоголя (частичную абстиненцию), поскольку большинство пациентов, вошедших в исследуемую группу, были с циррозом печени. Согласно доминирующей позиции, только полный отказ от употребления алкоголя является фактором, улучшающим долгосрочный прогноз пациента [12]. По результатам нашей работы, для достижения полной абстиненции не имеют значения исходные демографические характеристики, паттерн употребления алкоголя, тяжесть и степень декомпенсации функции печени, в то время как определяющее значение приобретает проведение КПК.

Анализ факторов, ассоциированных с высокой частотой срывов абстиненции, позволил установить наличие положительной корреляционной связи между срывом абстиненции и суммой баллов по шкале AUDIT, а также значимое влияние факта декомпенсации цирроза печени (Child – Pugh B/C, $p = 0,009$) и отсутствие КПК после выписки ($p = 0,005$). При этом при проведении многофакторного анализа выявлено, что только наличие декомпенсированного цирроза печени и отсутствие КПК являются независимыми факторами риска срыва абстиненции на протяжении 24 месяцев (ОШ декомпенсированный цирроз печени: 10,72 [95% ДИ 2,17–52,81]; $p = 0,004$), (ОШ КПК: 0,80 [95% ДИ 0,14–0,479]; $p = 0,006$). Таким образом, группой риска срыва абстиненции на протяжении двух лет после алкоголь-индуцированной госпитализации являются пациенты с высоким результатом по шкале AUDIT, пациенты с декомпенсированным циррозом печени и пациенты без психологической поддержки.

В работе [13] также сравнивалась частота срыва абстиненции среди пациентов, стоящих в листе ожидания трансплантации печени. Согласно полученным данным, в течение 6 месяцев у 16,4% пациентов группы психологической поддержки произошел срыв абстиненции по сравнению с 35,1% группы контроля ($p = 0,038$).

Основным отличием данного исследования является комбинация психологической поддержки и медикаментозной терапии Баклофеном. По всей вероятности, данная тактика является оптимальной для данной подгруппы больных в отношении профилактики срывов абстиненции. В то же время, согласно данным нашего исследования, достаточным условием профилактики срывов у пациентов не в листе ожидания трансплантации печени является активное амбулаторное ведение пациента с проведением повторных кратких психологических консультаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторные краткие психологические консультации, оказываемые врачом-интернистом пациентам с алкогольной болезнью печени после алкогольно-индуцированной декомпенсации, являются эффективным методом достижения и поддержания полной абстиненции в долгосрочном периоде.



Поступила / Received 02.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019

Принята в печать / Accepted 18.12.2019

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Маслеников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Y.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164>.
- Louvet A., Labreuche J., Artru F., Bouthors A., Rolland B., Saffers P., et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017;66(5):1464–1473. doi: 10.1002/hep.29240.
- Fitzgerald N., Molloy H., MacDonald F., McCambridge J. Alcohol brief interventions practice following training for multidisciplinary health and social care teams: a qualitative interview study. *Drug Alcohol Rev*. 2015;34(2):185–193. doi: 10.1111/dar.12193.
- Crabb D., Bataller R., Chalasani N.P., Kamath P.S., Lucey M., Mathurin P., et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785–790. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.042.
- Khan A., Tansel A., White D.L., Kayani W.T., Bano S., Lindsay J., et al. Efficacy of Psychosocial Interventions in Inducing and Maintaining Alcohol Abstinence in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2016;14(2):191–202.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.047.
- Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):24–35. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/69>.
- Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Y.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):24–35 (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/69>.
- Kaner E.F.S., Beyer F.R., Muirhead C., Campbell F., Pienaar E.D., Bertholet N., et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. doi: 10.1002/14651858.CD004148.pub4.
- Sassi F. (ed.) Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy. OECD report. 2015. 236 p. DOI: 10.1787/9789264181069-en.
- Shield K.D., Rylett M., Rehm J. Public health successes and missed opportunities Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/319122/Public-health-successes-and-missed-opportunities-alcohol-mortality-19902014.pdf.
- Dew M.A., Dimartini A.F., Steel J., De Vito Dabbs A., Myaskovsky L., Unruh M., Greenhouse J. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl*. 2008;14(2):159–172. doi: 10.1002/lt.21278.
- Weinrieb R.M., Van Horn D.H., Lynch K.G., Lucey M.R. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17(5):539–547. doi: 10.1002/lt.22259.
- Addolorato G., Mirijello A., Barrio P., Gual A. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. *J. Hepatol*. 2016;65(3):618–630. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.029.
- Addolorato G., Mirijello A., Leggio L., Ferrulli A., D'Angelo C., Vassallo G., et al. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(9):1601–1608. doi: 10.1111/acer.12117.

Информация об авторах:

Луньков Валерий Дмитриевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, к. 1; e-mail: vdunkov@gmail.com

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, к. 1; e-mail: mvmaevskaya@me.com

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, к. 1; e-mail: ivashkin.v.t@gmail.com

Information about the authors:

Valeriy D. Lunkov, Postgraduate Student, Chair for Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1/1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: vdunkov@gmail.com

Marina V. Maevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1/1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: mvmaevskaya@me.com

Vladimir T. Ivashkin, Academism of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1/1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: ivashkin.v.t@gmail.com

Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности

Ю.Ш. Халимов✉, e-mail: yushkha@gmail.com

В.Г. Кузьмич

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

Резюме

В статье обсуждаются потенциальные возможности влияния противодиабетических препаратов из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (рГПП-1) на риски развития, прогрессирования и развития кардио-васкулярных осложнений у лиц с сахарным диабетом второго типа (СД2) и их возможная роль в увеличении продолжительности и качества жизни пациентов. Имеющиеся различия между лекарственными препаратами данного класса следует учитывать при персонализированном подходе в терапии, а также при разработке и внедрении в клиническую практику новых рекомендаций по оказанию специализированной медицинской помощи больным СД2. Приводятся данные об эффективности и безопасности применения агонистов рГПП-1, обсуждаются данные о возможных механизмах реализации негликемических эффектов, лежащих в основе их кардио- и нефропротекции. Рассматриваются особенности фармакологических характеристик, влияющие на клиническую эффективность и развитие побочных эффектов. Приводятся данные рандомизированных клинических исследований различных агонистов ГПП-1, демонстрирующие положительное влияние препаратов данного класса на сердечно-сосудистые и нефрологические исходы у больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ожирение, кардиоваскулярный риск, сердечно-сосудистые осложнения, почечные осложнения

Для цитирования: Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г. Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности. *Медицинский совет*. 2019;(21):189-197. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-189-197.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidence-based cardiovascular safety studies

Yuriy Sh. Khalimov✉, e-mail: yushkha@gmail.com

Vladimir G. Kuzmich

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The article discusses the potential opportunities for impact of antidiabetic drugs from the group of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists on the risks of development and progression of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their possible role in increasing the patients' expectancy and quality of life. The existing differences between the drugs of this class should be taken into account in using personalized approach to therapy, developing and introducing new guidelines for specialized medical care for patients with type 2 diabetes into clinical practice. The article presented data on the efficacy and safety of the use of GLP-1 receptor agonists and discusses data on the possible mechanisms of non-glycemic effects underlying their cardio and nephroprotection. The features of pharmacological characteristics affecting the clinical efficacy and development of side effects are considered. The article also provides data from randomized clinical trials of various GLP-1 receptor agonists that demonstrate the positive effect of drugs of this class on cardiovascular and nephrological outcomes in patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, incretins, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, obesity, cardiovascular risk, cardiovascular complications, renal complications

For citation: Khalimov Yu.Sh., Kuzmich V.G. Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidence-based cardiovascular safety studies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):189-197. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-189-197.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные цели в снижении бремени сахарного диабета

В 2014 г. среди 9 добровольных глобальных целей для противодействия эпидемии неинфекционных заболеваний ВОЗ утвердила относительное сокращение на 25% общей смертности от СД, прекращение роста числа случаев СД и ожирения, обеспечение не менее чем для 50% людей, имеющих соответствующие показания, надлежащей лекарственной терапии и консультирования (включая контроль гликемии) для профилактики инфарктов и инсультов к 2020 г.¹

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его осложнения в виде микро- и макроангиопатий: нефропатии, ретинопатии, поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Именно сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД. Подавляющее число пациентов с СД2 (до 75–80%) в РФ умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): у 28,6% больных причиной смерти является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 12,2% – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 9,7% – другие сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок), а в 4,46% причиной летального исхода является инфаркт миокарда. В 2017 г. в РФ зарегистрировано 102 965 случаев смерти пациентов с СД, из них 98 653 (95,8%) пациента имели СД2 [1].

В настоящее время оценка деятельности системы здравоохранения Российской Федерации проводится в том числе по показателю роста численности населения и повышению ожидаемой продолжительности жизни. Увеличение этого показателя к 2024 г. до 78 лет (а к 2030 г. – до 80 лет)² потребует дополнительных усилий для достижения этих целевых показателей. В национальном проекте «Здравоохранение» определено, что для этого требуется достичь снижения смертности населения трудоспособного возраста до 350 случаев на 100 тыс. населения, в том числе за счет снижения смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения³. По мнению экспертного кардиологического и эндокринологического сообщества, дальнейшее снижение смертности среди пациентов с ССЗ возможно при улучшении контроля за течением коморбидной патологии, которая значимо модифицирует риски развития фатальных кардиоваскулярных событий [2].

Наиболее перспективным по потенциалу влияния на риски развития этих событий является применение для лечения пациентов с СД2 современных высокоэффективных лекарственных средств, реализующих концепцию многоцелевой терапии, позволяющих контролировать уровень гликемии при минимальном риске развития гипогликемий и обладающих негликемическими эффектами в виде дополнительного снижения массы тела, АД и улучшения показателей липидного спектра, а также кардио- и нефропротективным действием [3]. Приоритетными показателями при выборе сахароснижающих препаратов для лечения пациентов с ССЗ и СД2 с учетом максимального снижения риска сосудистых осложнений являются эффективность и безопасность для пациента (как краткосрочная, так и отдаленная) и способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время на основании результатов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) инновационных противодиабетических препаратов удалось показать, что некоторые из них способны достоверно снизить риски развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

В ПОИСКАХ «ИДЕАЛЬНОГО» САХАРОСНИЖАЮЩЕГО СРЕДСТВА ДЛЯ ТЕРАПИИ СД2

Отсутствие «идеального» препарата для лечения больных СД2 заставляет продолжать поиски новых способов воздействия на причину возникновения и прогрессирования этого заболевания. Актуальным направлением оптимизации терапии СД2 с начала 90-х гг. стало применение инкретинов (агонистов рецепторов гормонов желудочно-кишечного тракта), вырабатываемых в ответ на прием пищи и вызывающих стимуляцию секреции инсулина, среди которых наиболее изучена роль глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) [4].

В 1902 г. У. Бэйлис и Э. Старлинг в статье «Механизм панкреатической секреции» опубликовали результаты экспериментальных наблюдений за стимулированной экзокринной секрецией поджелудочной железы денервированным кишечником при пищеварении, в которых показали, что кишечная слизь содержит гормон, который они назвали «секретин». Первая попытка применить это открытие в целях лечения СД2 была предпринята уже в 1906 г. В. Моог с соавт. [5].

ГИП был впервые выделен в 1971 г. J. Brown с соавт. [6], а в 1983 г. G. Bell и соавт. был выделен ГПП-1. В настоящее время известно, что помимо ГИП и ГПП-1 в семейство глюкагоновых пептидов входят также ГПП-2 (инсулиотропной активностью не обладает), глюкагон и эксендин-4 [7, 8]. По данным экспериментальных исследований, пропорциональный вклад ГПП-1 и ГИП в инкретиновый эффект все еще остается предметом дискуссий [9, 10], что создает предпосылки для дальнейшего развития данного направления терапии СД2.

¹ Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. 1. Chronic diseases. 2. Cardiovascular diseases. 3. Neoplasms. 4. Respiratory tract diseases. 5. Diabetes mellitus. 6. Health planning. 7. International cooperation. I. World Health Organization. 2014. p. 114. Available at: http://africahelthforum.afro.who.int/first-edition/IMG/pdf/global_action_plan_for_the_prevention_and_control_of_ncds_2013-2020.pdf.

² Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

³ Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году и задачах на 2019 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Федеральное медико-биологическое агентство. М., 2019. С. 131.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ГПП-1

В настоящее время известно, что ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина клетками поджелудочной железы, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию мРНК внутриклеточных транспортеров глюкозы – глюкокиназы и GLUT2, обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы; стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; подавляет апоптоз β -клеток, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровождается увеличением массы β -клеток; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на панкреатические альфа-клетки, так и за счет увеличения синтеза соматостатина, что приводит к снижению выделения глюкозы из печени [11].

Секретированный клетками слизистой оболочки кишечника ГПП-1 подвергается расщеплению ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) уже на поверхности эндотелиальных клеток капилляров его слизистой оболочки. При внутривенном введении ГПП-1 здоровым добровольцам и больным СД период полужизни ГПП-1 составляет 1–2 минуты [12].

Рецепторы ГПП-1 обнаружены в α - и β -клетках островков поджелудочной железы, почках, сердце, желудке, легких, периферической и центральной нервной системе. Активация рецептора ГПП-1 вызывает его конформацию с активацией G-белка и способствует увеличению уровня циклического АМФ в эффекторной клетке [13].

В моделях на животных показано, что ГПП-1 способен приостанавливать естественную гибель β -клеток [14], стимулировать пролиферацию β -клеток у животных и способствовать образованию функционально активных β -клеток из недифференцированных панкреатических клеток-предшественников, действуя на них как вектор дифференцировки [15]. Имеются исследования, позволяющие предположить участие ГПП-1 в стимуляции неогенеза новых β -клеток у пациентов с СД2 при сниженном количестве функционально активных клеток островков Лангерганса [16].

Рецепторы ГПП-1 присутствуют в кардиомиоцитах, клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов [10]. В экспериментальных исследованиях показано, что агонисты рецепторов ГПП-1 при СД оказывают эндотелиопротективное, а при ишемически-реперфузионном поражении миокарда – кардиопротективное действие. Накопленные к настоящему времени результаты исследований (клинических и с использованием лабораторных животных) позволяют говорить о плейотропных эффектах инкретиномиметиков, в частности кардио- и эндотелиопротективных [17]. Также установлена связь данного рецептора с важнейшими внутриклеточными сигнальными каскадами (через активацию протеинкиназы A и B), посредством чего реализуется влияние ГПП-1 на функционирование, а также на процессы апоптоза и регенерации клеток-мишеней [15].

Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о способности агонистов рецепторов

ГПП-1 оказывать протективный эффект в отношении эндотелиоцитов, который может реализоваться путем активации эндотелиальной синтазы оксида азота, подавления ФНО- α , ингибитора активатора плазминогена-1, различных ростовых факторов и молекул адгезии (eNOS) [18].

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 В ЛЕЧЕНИИ СД2

Создание нового класса сахароснижающих препаратов для пациентов с СД2, поддерживающих или имитирующих действие инкретинных, было основано на том, что более благоприятный спектр действия имеют гомологи ГПП-1 (по сравнению с ГИП) за счет «экономного» инсулинотропного эффекта [7].

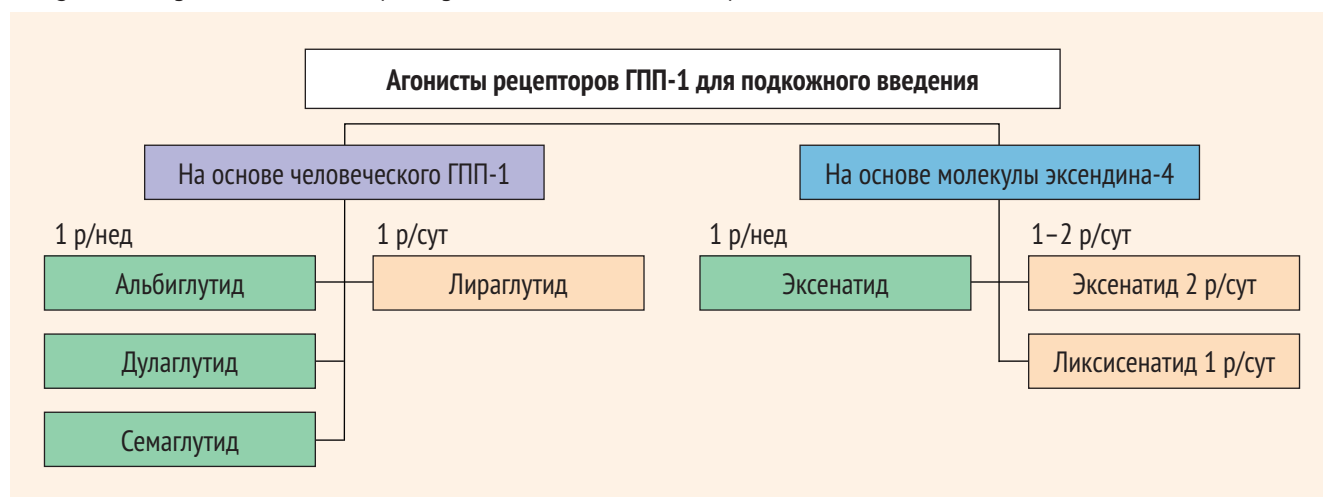
Синтез рекомбинантного аналога ГПП-1 не решает задачу создания эффективного лекарственного средства ввиду высокой скорости его расщепления под действием фермента ДПП-4. В связи с этим важной вехой в поиске искомой молекулы стало обнаружение в 1992 г. в слюне ящерицы семейства ядозубов *Heloderma suspectum* молекулы-агониста рецепторов ГПП-1 в виде полипептида эксендина-4, имеющего 53%-ное совпадение последовательности аминокислотных остатков с ГПП-1 человека [19]. Устойчивость эксенатида к действию ДПП-4 удлиняла период его полувыведения приблизительно до 2,4 ч при подкожном введении. В 2005 г. первый препарат агонистов рецепторов ГПП-1 эксенатид (эксендин-4) получил одобрение FDA для клинического применения для пациентов с СД2, не способных контролировать гликемию приемом пероральных сахароснижающих препаратов⁴.

К настоящему времени в клинической практике используются различные лекарственные препараты из класса агонистов рецепторов ГПП-1 (рис. 1), которые можно условно разделить на группы препаратов *короткого действия* (имеющих разные периоды полувыведения, но требующих введения 1–2 раза в сутки) и *длительного действия*, кратность введения которых составляет 1 раз в неделю [20].

Все препараты из группы агонистов ГПП-1 характеризуются глюкозозависимым потенцированием секреции инсулина и угнетением синтеза глюкагона, а также субъективным пролонгированием чувства насыщения в течение длительного времени после приема пищи. При монотерапии больных СД2 препараты данного класса демонстрируют низкий риск гипогликемии, снижают массу тела, риск развития сердечно-сосудистых и почечных событий. Особенности агонистов ГПП-1 короткого действия являются более выраженное замедление опорожнения желудка и преимущества в отношении контроля постпрандиальной гликемии. Агонисты ГПП-1 длительного действия в целом характеризуются более высокой эффективностью контроля гликемии и достижения целевых показателей HbA_{1c}. Они также снижают колебания постпрандиальной гликемии, для некоторых препаратов характерно улучшение конечных показателей в точке MACE и снижение

⁴ CDER Drug and Biologic Approvals for Calendar Year 2005, from the U.S. Food and Drug Administration. Accessed August 28, 2008.

- **Рисунок 1.** Лекарственные препараты класса агонистов рецепторов ГПП-1, используемые в клинической практике
- **Figure 1.** Drugs of the GLP-1 receptor agonist class used in clinical practice



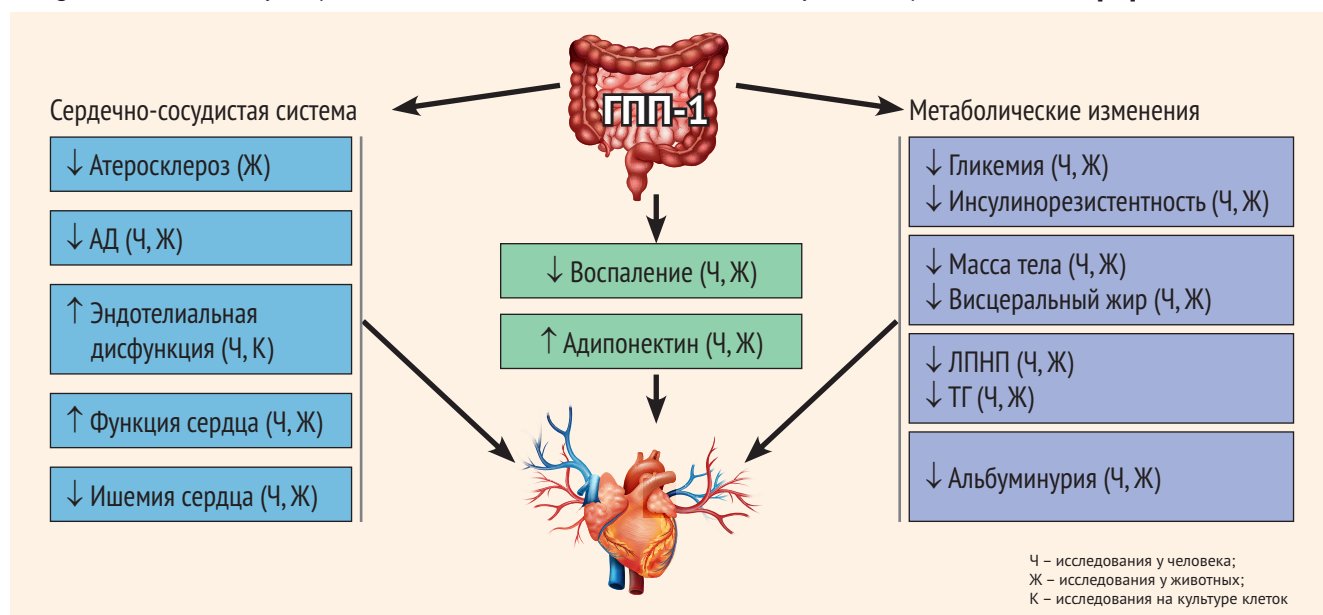
выраженности альбуминурии. Кроме того, эта группа препаратов более эффективно уменьшает уровень тощаковой гликемии, чем короткодействующие агПП-1.

В целом применение в клинической практике препаратов из группы агонистов ГПП-1 характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой нежелательных явлений. Последние в основном характеризуются тахикардией и различными диспепсическими явлениями, такими как тошнота, дискинезия желчевыводящих путей, в редких случаях отмечены случаи развития острого панкреатита. При назначении терапии следует проводить обучение пациентов, а также учитывать, что хронические заболевания почек могут для отдельных представителей класса быть причиной корректировки дозы либо отмены препарата [21].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1

Широкое клиническое применение агонистов рГПП-1 способствовало накоплению научных данных о целом ряде позитивных негликемических эффектов препаратов данного класса [22]. Агонисты рГПП-1, помимо выраженного гипогликемического действия, показали способность положительно влиять на важные факторы сердечно-сосудистого риска. При их назначении у пациентов с СД2 наблюдалось умеренное снижение артериального давления, массы тела и жировой ткани (преимущественно за счет висцерального жира), а также отмечено улучшение липидного профиля в виде снижения уровня триглицеридов и холестерина ЛПНП (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Потенциальные пути положительного влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему. Адаптировано по Lim S. с соавт. [24]
- **Figure 2.** Potential ways of positive effect of GLP-1 on the cardiovascular system. Adapt. on Lim S. et al. [24]



Кроме того, агонисты рГПП-1 вызывали снижение уровня факторов воспаления (фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1 и 6, С-реактивного протеина), а также повышали уровень адипонектина, положительно влияющего на метаболический профиль больных СД2 [23].

В связи с этим большой практический интерес представляли результаты масштабных исследований сердечно-сосудистой безопасности различных агонистов рГПП-1, анализ которых позволил, с одной стороны, говорить о достоверном положительном влиянии препаратов данного класса на некоторые сердечно-сосудистые и почечные конечные точки у больных СД2, а с другой, указывал на отсутствии классового эффекта исследованных препаратов (рис. 3).

Так, показано, что такие агонисты рГПП-1, как эксенатид пролонгированного действия (ПД), лираглутид, албиглутид и семаглутид у пациентов с СД2, значительная часть которых относилась к категории высокого сердечно-сосудистого риска, снижали сердечно-сосудистую и/или общую летальность, а также (кроме эксенатида ПД) частоту достижения комбинированной сердечно-сосудистой точки. Кроме того, практически все обозначенные препараты оказывали положительное влияние на частоту развития вторичных почечных точек, что указывало на значимый нефропротективный потенциал класса в целом. Лишь при изучении сердечно-сосудистой безопасности ликсисенатида в исследовании ELIXA у пациентов с СД2 и острым коронарным синдромом данный препарат показал нейтральный эффект на первичные и вторичные конечные точки, то есть не оказывал влияния на риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо [28].

В исследовании EXSCEL на фоне длительного назначения больным СД2 эксенатида ПД отмечалась тенденция к снижению частоты достижения 3-MACE в сравне-

нии с группой плацебо, однако разница не достигла статистической значимости для подтверждения гипотезы превосходства препарата над плацебо. Вместе с тем эксенатид ПД достоверно снижал риск смерти от всех причин на 14% в сравнении с группой плацебо, что демонстрировало способность данного препарата улучшать прогноз больных СД2. Кроме того, исследование EXSCEL продемонстрировало хорошую безопасность препарата: частота развития острого панкреатита, рака поджелудочной железы и медуллярного рака ЦЖ была редка и не различалась в группах лечения и плацебо [26].

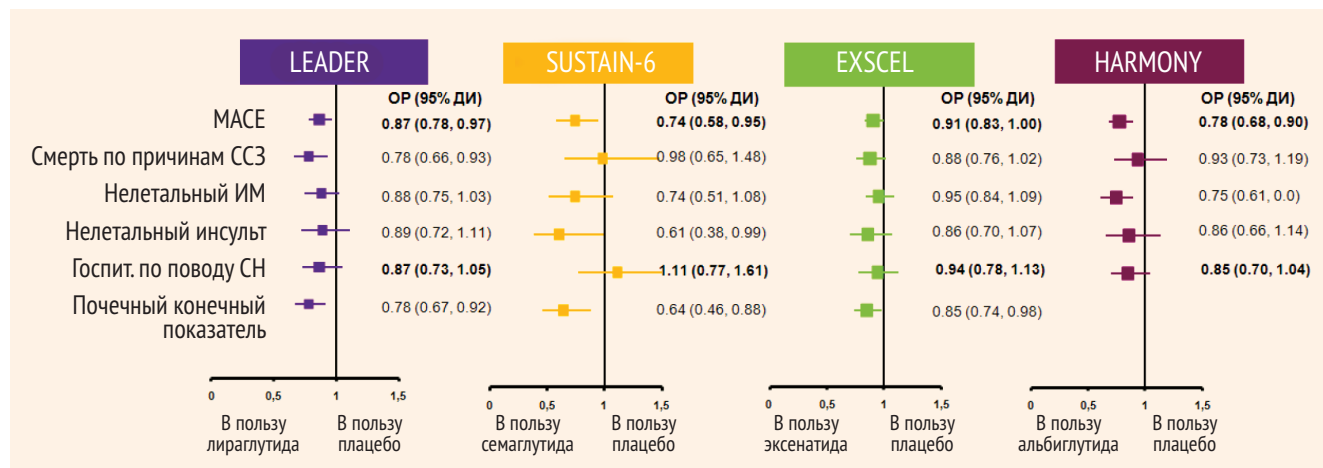
В исследовании HARMONY альбиглутид продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо (ОР 0,78 (95% ДИ 0,68–0,90), $p = 0,0006$). Статистически значимые вторичные исходы включали достоверное снижение расширенного комбинированного исхода (смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт или срочная реваскуляризация при нестабильной стенокардии (ОР 0,78 (95% ДИ 0,69–0,90), $p = 0,0005$) и снижение нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,75 (95% ДИ 0,61–0,90), $p = 0,003$) [27].

В исследовании LEADER терапия лираглутидом на протяжении в среднем 3,8 лет привела к достоверному снижению риска наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки 3-MACE на 13%, смертности от ССЗ на 22% и общей смертности на 15% [22], прежде всего за счет снижения частоты декомпенсации хронической сердечной недостаточности. При этом максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наблюдалось у более тяжелых пациентов, которые перенесли сердечно-сосудистое событие ранее и имели хроническую болезнь почек 3-й стадии.

В исследовании SUSTAIN-6 (лечение семаглутидом более 1 600 больных СД2 в течение в среднем около 2

● **Рисунок 3.** Относительные риски развития сердечно-сосудистых и почечных событий при применении агонистов рецепторов ГПП-1 по результатам исследований сердечно-сосудистой безопасности [22, 25–27]

● **Figure 3.** Relative risks of development of cardiovascular and renal events when using GLP-1 receptor agonists based on the results of cardiovascular safety studies [22, 25–27]



лет) также было достигнуто значимое снижение – на 26% частоты 3-MACE относительно плацебо [25]. Наблюдавшиеся в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 позитивные изменения факторов кардиоваскулярного риска: снижение массы тела, АД, частоты сердечных сокращений – были сравнительно невелики и, по мнению исследователей, не могли в полной мере объяснить достигнутое снижение частоты ССО и смертности в группе обследованных. По-видимому, наряду с коррекцией факторов кардиоваскулярного риска, лираглутид и семаглутид обладают прямым кардио- и нефропротективным эффектами. Эти свойства в совокупности с удобством использования (многие препараты вводятся один раз в неделю) позволили включить лираглутид (семаглутид пока не зарегистрирован в РФ) в число приоритетных противодиабетических препаратов у пациентов с СД2, имеющих сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях.

Вместе с тем до настоящего времени отсутствовала доказательная база, подтверждающая кардиопротективные эффекты агонистов рГПП-1 у пациентов без предшествующей кардиальной патологии атеросклеротического генеза (ИБС, заболевания периферических артерий). В этой связи большой клинический интерес представляли результаты недавно завершившегося многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования REWIND (**R**esearching cardiovascular **E**vents with a **W**eekly **I**Ncretin in **D**iabetes), проведенного с целью оценки влияния агониста рГПП-1 пролонгированного действия дулаглутида в еженедельной дозе 1,5 мг на риск развития ССО у взрослых пациентов с СД2 по сравнению с плацебо [29]. Первичной комбинированной конечной точкой исследования было развитие летального исхода от кардиоваскулярного события или нефатальных инфаркта миокарда и инсульта. Вторичная комбинированная конечная точка включала микрососудистые осложнения в виде развития заболевания сетчатки или почек, госпитализацию при нестабильной стенокардии, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, требующую госпитализации, или развитие острой сердечной недостаточности, а также смертность от всех причин.

В исследование было включено 9 901 пациент с СД2 со средней продолжительностью заболевания около 10 лет, медиана наблюдения составила 5,4 лет. Особенностью исследования REWIND было то, что лишь 31% пациентов исходно имели сердечно-сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильную стенокардию, операции по реваскуляризации коронарных, сонных или периферических сосудов, госпитализацию по поводу ИБС с нестабильной стенокардией или зарегистрированной ишемией миокарда). Мультинациональный характер исследования REWIND, высокая доля женщин, а также лиц без установленных сердечно-сосудистых заболеваний (почти 70%), средний невысо-

кий исходный уровень HbA_{1c} позволяют считать, что изученная популяция пациентов в значительной мере соответствует больным СД2 в реальной клинической практике.

Анализ результатов исследования REWIND показал достоверное положительное влияние дулаглутида на уровень HbA_{1c} в среднем на 0,61% ($p < 0,0001$), систолического АД – на 1,7 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), массы тела – на 1,5 кг ($p < 0,0001$), ХС-ЛПНП в крови – на 0,05 ммоль/л ($p < 0,001$). Кроме того, дулаглутид значительно снижал частоту развития первичной композитной сердечно-сосудистой точки 3-MACE на 12% ($p < 0,026$), преимущественно за счет нефатального инсульта, риск которого снизился на 24% ($p < 0,017$). Также отмечалась тенденция к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти на 9% ($p = 0,21$). Субанализ данных REWIND с целью оценки влияния на эффективность дулаглутида различных факторов показал, что данный препарат снижал частоту 3-MACE у больных СД2 независимо от наличия у них в анамнезе сердечно-сосудистого заболевания ($p = 0,97$). Дулаглутид также продемонстрировал достоверное снижение на 15% ($p = 0,0004$) частоты достижения композитной почечной точки, включавшей новые случаи макроальбуминурии, снижение на 30% СКФ или начало заместительной почечной терапии (рис. 4).

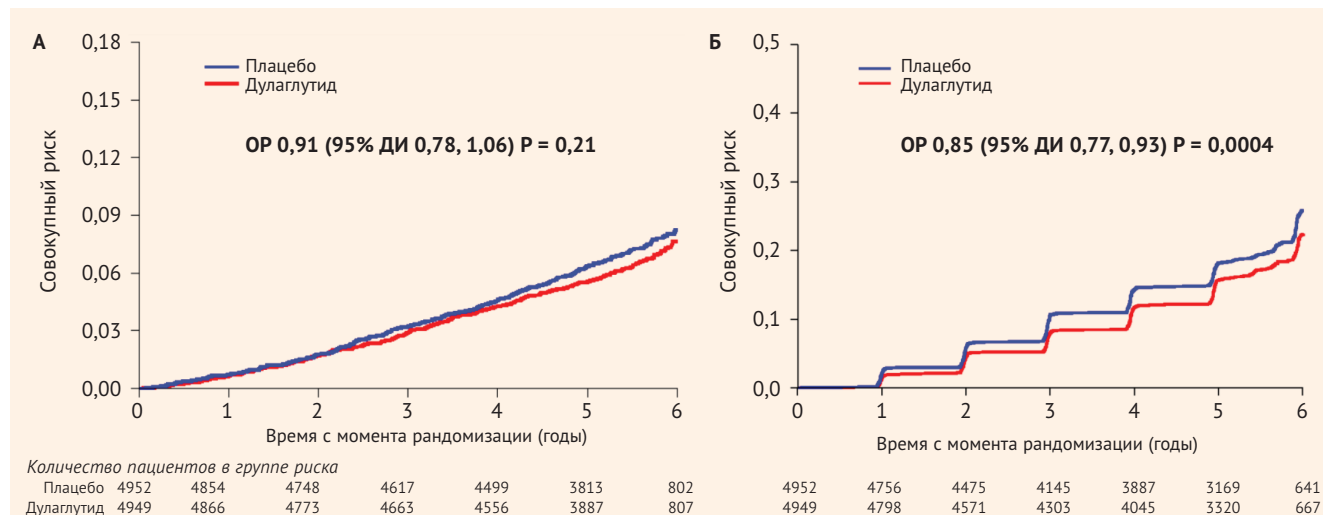
Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у дулаглутида отчетливых кардио- и нефропротективных эффектов, которые данный препарат продемонстрировал впервые из всех представителей класса агонистов рГПП-1 в популяции больных СД2, основная часть которых ранее не имела сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза [30]. Следует ожидать включения дулаглутида в клинические рекомендации, регламентирующие порядок применения противодиабетических препаратов у больных СД2, в качестве препарата как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений [31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, агонисты рГПП-1 являются инновационным классом противодиабетических препаратов, оказывающих помимо глюкозоснижающего действия положительное влияние на факторы сердечно-сосудистого риска, а также обладающих целым спектром негликемических эффектов, совокупностью которых можно объяснить положительное влияние некоторых представителей данного класса, преимущественно пролонгированного действия, на течение сосудистых и почечных осложнений у больных СД2. Результаты масштабных исследований сердечно-сосудистой безопасности агонистов рГПП-1 продемонстрировали неоднородность клинических преимуществ препаратов данного класса. Сердечно-сосудистые и почечные позитивные эффекты зарегистрированных в нашей стране лираглутида и дулаглутида позволяют рекомендовать

● **Рисунок 4.** Влияние дулаглутида на частоту достижения комбинированной сердечно-сосудистой (а) и почечной (б) конечных точек [29]

● **Figure 4.** Effect of dulaglutide on the rates of reaching the combined cardiovascular (a) and renal (b) end points [29]



их более широкое клиническое применение у лиц с кардиоваскулярной патологией и диабетической болезнью почек. Вместе с тем в настоящее время дулаглутид является единственным представителем класса агонистов рГПП-1, который может обоснованно назначаться для более широкой популяции пациентов с СД2

с целью как первичной, так и вторичной профилактики развития у них диабетических макро- и микрососудистых осложнений.

Поступила / Received 25.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019
Принята в печать / Accepted 18.12.2019

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159. doi: 10.14341/DM9686.
- Шляхто Е.В., Шестакова М.В. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2018;9(9):58-64. doi: 10.15829/1560-4071-2018-9-58-64.
- Htay T., Soe K., Lopez-Perez A., Doan A.H., Romagosa M.A., Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(6):45. doi: 10.1007/s11886-019-1133-9.
- Никонова Л.В., Дорошкевич И.П. Физиологические эффекты инкретинов при сахарном диабете 2 типа. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;1(1):18-21. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/4037>.
- Moore B., Edie E., Abram J. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucosa membrane. *Biochem J*. 1906;1(1):28-38. doi: 10.1042/bj0010028.
- Brown J., Dryburgh J. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*. 1971;49(8):867-872. doi: 10.1139/o71-122.
- Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
- Vilsbøll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004;47(3):357-366. doi: 10.1007/s00125-004-1342-6.
- Hare K.J., Knop F.K., Asmar M. et al. Preserved inhibitory potency of GLP-1 on glucagon secretion in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4679-4687. doi: 10.1210/jc.2009-0921.
- Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):747-754. doi: 10.1055/s-2004-826158.
- Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;91(1):301-307. doi: 10.1172/JCI116186.
- Elrick H., Stimmler L., Hlad Jr. C.J., Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24(10):1076-1082. doi: 10.1210/jcem-24-10-1076.
- Gault V.A., O'Harte F.P., Harriott P. et al. Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin(9-39)amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin. *Diabetologia*. 2003;46(2):222-230. doi: 10.1007/s00125-002-1028-x.
- Kim W., Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60(4):470-512. doi: 10.1124/pr.108.00604.
- Bulotta A., Farilla L., Hui H. et al. The role of GLP-1 in the regulation of islet cell mass. *Cell Biochem Biophys*. 2004;40(1):65-77. doi:10.1385/CBB:40:3:65.
- Shu L., Matveyenko A.V., Kerr-Conte J., Cho J.H., McIntosh C.H., Maedler K. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Genet*. 2009;18(13):2388-2399. doi: 10.1093/hmg/ddp178.
- Аметов А.С., Карпова Е.В. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;8(40):10-15. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/25195>.
- Kumari P., Nakata M., Zhang B.Y., Otgon-Uul Z., Yada T. GLP-1 receptor agonist liraglutide exerts central action to induce β -cell proliferation through medulla to vagal pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(3):618-625. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.199.

19. Raufman J.P. Bioactive peptides from lizard venoms. *Regulatory Peptides*. 1996;61(1):1–18. doi: 10.1016/0167-0115(96)00135-8.
20. Madsbad S., Kielgast U., Asmar M., Deacon C.F., Torekov S.S., Holst J.J. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists—available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):394–407. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01357.x.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
22. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;(375):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
23. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. 2018;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
24. Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(4):238–248. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011.
25. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
26. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
27. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr., Granger C.B., Jones N.P., et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
28. Seferovic J.P., Bentley-Lewis R., Claggett B., Diaz R., Gerstein H.C., Kober L.V. et al. Retinopathy, neuropathy, and subsequent cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes and acute coronary syndrome in the ELIXA: the importance of disease duration. *J Diabet Res*. 2018;1631263. doi: 10.1155/2018/1631263.
29. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):42–49. doi: 10.1111/dom.13028.
30. Kugler A.J., Thimman M.L. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;(11):187–197. doi: 10.2147/DMSO.S134960.
31. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
32. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):131–138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3): 144–159. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9686.
2. Shlyakhto E.V., Shestakova M.V. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9):58–64. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-9-58-64.
3. Htay T., Soe K., Lopez-Perez A., Doan A.H., Romagosa M.A., Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(6):45. doi: 10.1007/s11886-019-1133-9.
4. Nikonova L.V., Doroshkevich I.P. Physiological effects of incretins in type 2 diabetes. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;(1):18–21. (In Russ.) Available at: <http://elib.grsmu.by/handle/files/4037>.
5. Moore B., Edie E., Abram J. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucosa membrane. *Biochem J*. 1906;1(1):28–38. doi: 10.1042/bj0010028.
6. Brown J., Dryburgh J. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*. 1971;49(8):867–872. doi: 10.1139/o71-122.
7. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
8. Vilsbøll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004;47(3):357–366. doi: 10.1007/s00125-004-1342-6.
9. Hare K.J., Knop F.K., Asmar M. et al. Preserved inhibitory potency of GLP-1 on glucagon secretion in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4679–4687. doi: 10.1210/jc.2009-0921.
10. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004;36(11–12):747–754. doi: 10.1055/s-2004-826158.
11. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;91(1):301–307. doi: 10.1172/JCI116186.
12. Elrick H., Stimmiller L., Hlad Jr C.J., Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;(24):1076–1082. doi: 10.1210/jcem-24-10-1076.
13. Gault V.A., O'Harte F.P., Harriott P. et al. Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin(9–39)amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin. *Diabetologia*. 2003;46(2):222–230. doi: 10.1007/s00125-002-1028-x.
14. Kim W., Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60(4):470–512. doi: 10.1124/pr.108.006004.
15. Bulotta A., Farilla L., Hui H. et al. The role of GLP-1 in the regulation of islet cell mass. *Cell Biochem Biophys*. 2004;(40):65–77. doi:10.1385/CBB:40:3:65.
16. Shu L., Matveyenko A.V., Kerr-Conte J., Cho J.H., McIntosh C.H., Maedler K. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Genet*. 2009;18(13):2388–2399. doi: 10.1093/hmg/ddp178.
17. Ametov A.S., Karpova E.V. A new opportunity to achieve the treatment goal in patients with type 2 diabetes. *Mezhdunarodnyy ehndokrinologicheskii zhurnal = International journal of endocrinology*. 2011;8(40):10–15. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/25195>.
18. Uul Z., Yada T. GLP-1 receptor agonist liraglutide exerts central action to induce β -cell proliferation through medulla to vagal pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(3):618–625. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.199.
19. Raufman J.P. Bioactive peptides from lizard venoms. *Regulatory Peptides*. 1996;61(1):1–18. doi: 10.1016/0167-0115(96)00135-8.
20. Madsbad S., Kielgast U., Asmar M., Deacon C.F., Torekov S.S., Holst J.J. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists—available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):394–407. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01357.x.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
22. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;(375):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
23. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. 2018;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.

24. Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(4):238-248. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011.
25. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
26. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
27. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr., Granger C.B., Jones N.P., et al; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
28. Seferovic J.P., Bentley-Lewis R., Claggett B., Diaz R., Gerstein H.C., Kober L.V. et al. Retinopathy, neuropathy, and subsequent cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes and acute coronary syndrome in the ELIXA: the importance of disease duration. *J Diabet Res*. 2018;1631263. doi: 10.1155/2018/1631263.
29. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):42-49. doi: 10.1111/dom.13028.
30. Kugler A.J., Thimman M.L. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;(11):187-197. doi: 10.2147/DMSO.S134960.
31. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
32. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.

Информация об авторах:

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н. профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6; e-mail: yushkha@gmail.com

Кузьмич Владимир Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры военно-полевой терапии, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

Information about the authors:

Yuriy Sh. Khalimov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Military Field Therapy, Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; 6, Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: yushkha@gmail.com

Vladimir G. Kuzmich, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Military Field Therapy, Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; 6, Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia

Современные схемы медикаментозного лечения акромегалии

В.С. Пронин^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru
Е.В. Пронин², ORCID: 0000-0001-6094-3623

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

² Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Резюме

Сохраняющаяся сложность курации акромегалии обусловлена запоздалым характером диагностики, множественностью патоморфологических вариантов ГР-секретирующих аденом, преимущественным наличием осложненных форм заболевания, а также отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии.

В настоящее время, когда появилось много разнонаправленных лечебных средств, позволяющих добиться целевых значений в зависимости от специфики патоморфологического строения опухолевой ткани, основная проблема заключается в создании адекватных алгоритмов, обеспечивающих скорейшее достижение и поддержание биохимической ремиссии. В связи с совершенствованием хирургического пособия медикаментозная терапия акромегалии, как правило, используется в качестве второй линии лечения, назначаемой при сохраняющейся активности заболевания после нерадикальной аденомэктомии. С внедрением в широкую клиническую практику пролонгированных аналогов соматостатина, преимущественно влияющих на 2-й октреотид, ланреотид или 5-й (пасиреотид) подтип соматостатиновых рецепторов, селективных агонистов дофамина (каберголин), а также антагонистов рецептора гормона роста (пегвисомант), пациенты получили большие возможности для достижения стойкого биохимического контроля акромегалии независимо от секреторной активности и рецепторного фенотипа опухолевой ткани.

В работе указаны механизмы действия и характеристики наиболее распространенных фармакологических препаратов, а также показания для их использования в комплексном лечении акромегалии. Обсуждается тема лечебного пособия при резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации. Представлены результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований относительно эффективности и безопасности аналогов соматостатина, а также современные международные рекомендации оптимальных схем лечебного пособия при акромегалии. Подчеркнута необходимость разработки дифференцированного подхода к лечению с учетом клинко-патоморфологических особенностей соматотропином и индивидуальной чувствительности пациентов к используемым медикаментам.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозное лечение, аналоги соматостатина, индивидуальная чувствительность

Для цитирования: Пронин В.С., Пронин Е.В. Современные схемы медикаментозного лечения акромегалии. *Медицинский совет*. 2019;(21):198-205. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-198-205.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern methods of medical treatment of acromegaly

Vyacheslav S. Pronin^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru
Eugenii V. Pronin², ORCID: 0000-0001-6094-3623

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Endocrinology Dispensary; 37, b. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

Abstract

The continuing difficulty of treatment of acromegaly depends on: late diagnosis of the disease, the multiplicity of pathological variants of GH-secreting adenomas, the presence of complicated forms of the disease, and the lack of differentiated approach when choosing a treatment strategy.

At the present time, when there are many divergent therapeutic tools to achieve the target values depending on the specific structure of the pathological tumor tissue, the main problem lies in the establishment of adequate algorithms to ensure prompt achievement and maintenance of biochemical remission. Due to the improvement of surgical aids medical therapy for acromegaly is generally used as a second line treatment, assignable at continuing disease activity after non-radical adenomectomy. With the introduction of prolonged analogs of somatostatin, mostly affecting the 2nd (octreotide, lanreotide), or 5th (pasireotide) subtypes of the somatostatin receptors, selective dopamine agonists (cabergoline), and growth hormone receptor antagonist (pegvisomant) into wide clinical practice patients received a great opportunity to achieve a stable biochemical control of acromegaly regardless of secretory activity and receptor phenotype of the tumor tissue.

The present paper reveals the mechanisms of action and the characteristics of the most common pharmacological agents, as well as the indications for their use in the combined treatment of acromegaly. It discusses the topic of therapeutic benefit with resistance to somatostatin analogues of the 1st generation. The results of a multicenter randomized clinical trials on the effectiveness and safety of somatostatin analogs, as well as current international recommendations of optimal schemes of therapeutic benefit in acromegaly are also presented here. It stressed the need for a differentiated approach to the treatment based on the clinical and pathological features of somatotropinomas and the individual sensitivity of patients to drugs used.

Keywords: acromegaly, medical treatment, somatostatin analogues, individual sensitivity

For citation: Pronin V.S., Pronin E.V. Modern methods of medical treatment of acromegaly. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):198-205. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-198-205.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является тяжелым инвалидизирующим полиорганным заболеванием, обусловленным длительным негативным воздействием на организм избыточных концентраций гормона роста (ГР) и гормона посредника – инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I), приводящих к развитию широкого спектра соматических, системных и обменных нарушений, способствующих ранней утрате работоспособности и преждевременной смерти пациентов. Доминирующей причиной акромегалии является мутagenное образование моноклональных ГР-секретирующих аденом, отличающихся по патоморфологическому строению, выраженности гормональной и пролиферативной активности, рецепторному фенотипу, а также чувствительности к предлагаемому лечебному пособию [1].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность патологии по обращаемости в разных странах колеблется от 28 до 137 случаев на 1 млн жителей. Пик sporadической формы заболевания приходится на средний возраст (45–60 лет), женщины заболевают несколько чаще, чем мужчины (61%). Доказана связь заболевания с экологическими условиями проживания. Согласно данным итальянского регистра, в отдельных регионах страны с минимальной или крайне высокой загрязненностью распространенность акромегалии колебалась от 26 до 210 больных на 1 млн жителей. Средний временной промежуток от появления первых симптомов до диагностики заболевания колеблется от 3 до 15 лет и определяется возрастом дебюта, интенсивностью гормональной секреции, выраженностью соматических проявлений, а также качеством диспансерного обследования и уровнем врачебной квалификации. В связи с запоздалой диагностикой у пациентов, как правило, выявляется макроаденома гипофиза с экстраселлярным ростом [2–4].

Акромегалия отличается поступательным характером формирования системных и обменных нарушений, которые зачастую носят необратимый характер. При отсутствии адекватного лечения заболевание отличается высокими показателями морбидности и преждевременной летальности, связанной с развитием сердечно-сосудистых, респираторных, метаболических и неопластических нарушений. Несмотря на постоянное совершенствование способов лечения, смертность больных акромегалией остается высокой, в 2–4 раза превышая популяционные значения. По данным разных авторов, к независимым предикторам преждевременной смерти относят кардиоваскулярные нарушения, артериальную гипертензию, сахарный диабет, сохраняющиеся, несмотря на проводимое лечение, высокие уровни ГР и ИРФ-I, большую продолжительность активной стадии, пожилой возраст пациентов [5, 6].

Сохраняющаяся сложность курации данной патологии обусловлена запоздалым характером диагностики, множественностью патоморфологических вариантов ГР-секретирующих аденом, преимущественным наличием осложненных форм заболевания, а также отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии. Лечение заболевания направлено на нормализацию уров-

ней ГР и ИРФ-I, удаление или контроль опухолевой массы (без повреждения функции гипофиза), снижение выраженности осложнений, повышение качества жизни и снижение летальности. В свете современных требований приоритетной целью лечения акромегалии является скорейшее достижение клинико-биохимической ремиссии как обязательного условия для повышения качества и продолжительности жизни пациентов. Доказано, что достижение и поддержание клинико-биохимической ремиссии, адекватная коррекция имеющихся органических и обменных нарушений способствуют существенному улучшению качества жизни и увеличению выживаемости пациентов [7–9].

К современным методам лечения акромегалии относятся эндоскопическая аденомэктомия трансназальным транссфеноидальным доступом, медикаментозная терапия и лучевое лечение. Согласно последним международным рекомендациям, селективная аденомэктомия является первой линией лечения, поскольку в случае радикального удаления опухоли гипофиза у больных акромегалией очень быстро наступает нормализация уровней ГР и ИРФ-I, что сопровождается существенным улучшением их самочувствия и регрессом клинических проявлений заболевания. По данным метаанализа, послеоперационная биохимическая ремиссия акромегалии наблюдается при микроаденоме в 75–80% случаев, при макроаденоме: интраселлярной – в 74%; параселлярной (или в сторону сфеноидального синуса) – в 42%; с супраселлярным ростом (без зрительных нарушений) – в 45%; с супраселлярным ростом и нарушением зрительных функций – в 33%; при гигантской аденоме – в 10% случаев [10, 11].

Что касается медикаментозной терапии акромегалии, то в связи с совершенствованием и распространением хирургического пособия она преимущественно применяется в качестве второй линии лечения, назначаемой при сохраняющейся активности заболевания после нерадикальной аденомэктомии. Список лекарственных препаратов, контролирующих избыточную секрецию и биологическое действие ГР, включает аналоги соматостатина 1-й (АС1) (октреотид, ланреотид) и 2-й (АС2) (пасиреотид) генерации, селективный агонист дофамина (каберголин), а также антагонист рецепторов к гормону роста (пегвисомант). При недостаточной эффективности практикуется комбинированная лекарственная терапия. Пролонгированные формы АС в качестве первичного метода лечения рекомендуют в тех случаях, когда отсутствуют прямые показания к операции (хиазмальный или диафрагмальный синдромы), имеются противопоказания к проведению нейрохирургического вмешательства (невозможность интубации, непереносимость наркоза, выраженные кардиоваскулярные и респираторные нарушения) или при отказе пациента от операции [12].

Из существующих средств медикаментозного контроля наибольшей распространенностью пользуются пролонгированные формы октреотида и ланреотида, в течение длительного времени успешно используемые при акромегалии в качестве первичной или вторичной лекарственной терапии. Если коснуться истории вопроса, то начало для разработки нового класса лекарственных средств

было положено в 1972 г. благодаря открытию соматостатина человека, представляющего собой циклический пептид, состоящий из 14 аминокислот с одной дисульфидной связью. Последующие исследования доказали его способность подавлять базальную и стимулированную секрецию ГР, в меньшей степени ТТГ, АКТГ, пролактина, ингибировать продукцию глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина. В 1973 г. Hall с соавт. обнаружили, что соматостатин может эффективно снижать уровень ГР у больных акромегалией. Биологический эффект соматостатина реализуется через набор специфических рецепторов, ассоциированных с нуклеотидрегуляторным G_i -белком. Механизмы передачи гормонального сигнала в соматостатиновых рецепторах (ССР) в последние годы интенсивно изучаются. В результате образования комплекса соматостатина с внеклеточным доменом специфического рецептора его трансмембранные и внутриклеточные домены меняют свою конфигурацию, приобретая, таким образом, способность взаимодействовать с ингибирующим нуклеотидрегуляторным G_i -белком, тормозящим превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ). В дальнейшем происходит диссоциация G_i -комплекса, приводящая к ингибированию каталитической субъединицы рецептора. Блокирование активности аденилатциклазы приводит к «открытию» калиевых каналов, что способствует повышению концентрации ионов калия в цитоплазме, поляризации клеточной мембраны и блокированию внутриклеточного доступа ионов кальция. Результатом такого взаимодействия является уменьшение внутриклеточного содержания цАМФ и концентрации Ca^{2+} , что в итоге приводит к снижению синтеза и скорости секреции ГР. К настоящему времени выявлено 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (ССР), которые экспрессированы в различных органах и тканях. В гипофизе преимущественно представлены 2-й и 5-й подтипы, в меньшей степени 1, 3 и 4-й подтипы [13–15].

Помимо антисекреторного действия, нативный соматостатин ингибирует пролиферацию гормональнозависимых как нормальных, так и опухолевых клеток путем приостановки клеточного цикла, индукции апоптоза, снижения продукции ростовых факторов и блокирования ангиогенеза. Отмечено, что активация 1, 2, 4 и 5-го лигандов вызывает остановку клеточного цикла, тогда как воздействие на 2-й и 3-й лиганды стимулирует процесс апоптоза. Ингибирование ангиогенеза может осуществляться как прямо – путем задержки роста эндотелиальных клеток, так и опосредованно – путем подавления продукции фактора роста эндотелия сосудов [16].

Поскольку возможность клинического использования нативного соматостатина ограничена коротким периодом его полужизни (менее 3 минут), то дальнейшее развитие этого лечебного направления было направлено на создание синтетических аналогов соматостатина, обладавших значительной степенью устойчивости к ферментативному расщеплению, а следовательно, более выраженным и продолжительным терапевтическим действием. В 1982 г. был синтезирован первый АС – октреотид, который уже с 1988 г. стал эффективно применяться при

лечении акромегалии в качестве короткодействующего препарата с 3-кратным ежедневным п/к введением. В 1995 г. в клиническую практику была внедрена пролонгированная форма октреотида (октреотид ЛАР) с сохранением терапевтической концентрации активного вещества в крови в течение 28 дней. Увеличение продолжительности супрессивного действия на секрецию ГР достигалось путем включения октреотида в микросферы, состоящие из особого поли-DL-лактид-коглицерид-глюкозного полимера, обеспечивающего постепенное высвобождение препарата из внутримышечного депо. К октреотид-содержащим препаратам, зарегистрированным в настоящее время в РФ, относятся оригинальный препарат Сандостатин ЛАР и дженерики Октреотид-Депо и Октреотид-Лонг. Согласно предложенному алгоритму, октреотид длительного высвобождения назначают в/м в стартовой дозе 20 мг/28 дней. Через 3 месяца лечения в зависимости от динамики уровня ИРФ-I дозу препарата либо увеличивают до 30 мг, либо уменьшают до 10 мг с прежней частотой введения. Результаты многолетнего использования пролонгированных лекарственных форм октреотида убедительно доказали, что препараты способствуют снижению содержания ИРФ-I у 67–75% больных, а также статистически значимому уменьшению размеров аденомы гипофиза примерно у 75% больных [17].

Вторым активно используемым синтетическим октапептидным аналогом природного соматостатина является ланреотид, который, подобно соматостатину, является ингибитором ряда эндокринных, нейроэндокринных, экзокринных и паракринных механизмов. Благодаря своему химическому составу ланреотид принципиально отличается от октреотида. Введение в структуру соединения D-триптофана существенно увеличило стабильность, а D-аланина – избирательность действия молекулы. Первая лекарственная форма ланреотида (Соматулин) стала использоваться в клинической практике с 1995 г. Для пролонгации действия ланреотид был инкапсулирован в специальные биополимерные микросферы из кополимера полилактид-гликолида методом микрокапсулирования, что обуславливало особенность фармакокинетики. Препарат вводился в/м 1 раз в 7–14 дней.

В 2001 г. появилась оригинальная лекарственная форма пролонгированного ланреотида – Ланреотид Аутожель (Соматулин® Аутожель®) 120 мг, представляющая перенасыщенный водный раствор ланреотида и молекул воды с образованием геля. После однократной инъекции фармакологически эффективная концентрация ланреотида сохраняется более 28 дней. Популяционное исследование фармакокинетики продленного ланреотида подтвердило возможность использования препарата в дозе 120 мг с увеличенными интервалами до 56 дней.

К достоинствам препарата относятся отсутствие фармакологического носителя, большая длительность действия (до 56 дней) за счет медленной диффузии кристаллов из подкожного депо, равномерность фармакокинетического профиля с отсутствием первоначальных пиков гиперконцентрации, наличие готовой к применению лекарственной формы, малый объем вводимого вещества

и подкожный способ введения. Все это обеспечивает не только стабильный лечебный эффект, но и комфорт для пациентов. При этом простота инъекций исключает необходимость привлечения квалифицированного персонала и позволяет вводить препарат в домашних условиях самостоятельно или с помощью близких. Положительным отличием препарата Соматулин® Аутожель® также является возможность (по показаниям) увеличения интервала между инъекциями до 8 недель, что, безусловно, повышает степень свободы и качество жизни больных. Помимо акромегалии, убедительно доказана эффективность использования препарата при метастатических гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолях [18–20].

Соматулин® Аутожель® отличается хорошей переносимостью. Из побочных эффектов наблюдались диарея (37%), боли в животе (19%). Обычно эти симптомы сохраняются в течение короткого периода времени и уменьшаются по мере продолжения терапии. Были зарегистрированы камни в желчном пузыре в отсутствие клинической симптоматики, застой желчи, расширение желчного протока, что обусловлено снижением моторики желчевыводящих путей. В незначительном числе случаев наблюдались боли и высыпания в месте инъекции. Значимых нарушений со стороны жирового и углеводного обмена у большинства пациентов на фоне лечения Ланреотидом Аутожелем не обнаружено, за исключением относительно малой группы больных с небольшим нарушением гликемического контроля [21].

К настоящему времени убедительно доказано, что использование АС1 в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии в избирательной выборке способствует скорому достижению биохимической ремиссии и уменьшению объема опухолевой ткани. Так, в многоцентровом международном клиническом исследовании PRIMARYS (2016) оценивалась клиническая эффективность 12-месячного приема препарата Ланреотид Аутожель (120 мг каждые 4 недели) у 90 пациентов в качестве первичной медикаментозной терапии. Помимо биохимических параметров, использовались опросники для пациентов по выраженности клинических симптомов и качеству жизни. В ходе исследования было продемонстрировано уменьшение объема опухоли на 20% и более у 75% пациентов при применении препарата Соматулин Аутожель, а также быстрое и устойчивое снижение уровней ГР и ИРФ-I на 71 и 57% соответственно. Отмечено, что клиническое улучшение наблюдалось у пациентов в период от 12-й до 48-й недели лечения. Несмотря на то что полный биохимический контроль был достигнут только у 34% больных, однако, по данным опросников, уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания и субъективное улучшение наблюдались у всех пациентов, но в большей степени качество жизни повысилось в группе биохимического контроля. Авторы подчеркивают, что первичное лечение препаратом Соматулин Аутожель в максимально допустимой дозе (120 мг/28 дней) у пациентов с ГР-секретирующими макроаденомами гипофиза обеспечивает скорое и устойчивое снижение опухолевого объема, уровней ГР и ИРФ-I, а также клинических проявлений с повышением качества жизни [22, 23].

В работе S. Khairi и соавт. в 2017 г. также было отмечено, что продолжительное 8-летнее лечение больных акромегалией препаратом Соматулин Аутожель обеспечивало стойкое поддержание биохимической ремиссии, уменьшение объема опухоли, снижение выраженности осложнений и повышение качества жизни [24].

В 2017 г. был опубликован отчет американских ученых о результатах 2-летнего использования Ланреотида Депо у 241 пациента, включенного в SODA-регистр (Somatuline® Depot for Acromegaly). В итоге мультицентрового наблюдательного исследования было показано, что на фоне лечения Ланреотидом Депо нормализация уровня ИРФ-I через 12 месяцев лечения была достигнута у 71%, а через 24 месяца – у 74% больных. Снижение уровня ГР менее 2,5 нг/мл наблюдалось у 83 и 80% через 12 и 24 месяца лечения соответственно. Нормализация обоих биохимических показателей зарегистрирована у 51,7 и 42,9% больных соответственно. Авторами отмечена клиническая эффективность, хорошая толерантность и переносимость препарата [25]. Эти отзывы согласуются с результатами проведенного в Польше открытого проспективного мультицентрового исследования, посвященного оценке предпочтительности для пациентов использования препарата Ланреотид Аутожель по сравнению с другими АС. Было отмечено, что клиническое использование препарата Ланреотид Аутожель имело «полную или частичную» предпочтительность у 95,1% больных по критериям клинической эффективности, простоты и безопасности введения [26].

Потенциальная возможность препарата сокращать частоту проводимых инъекций была изучена в клиническом исследовании «LEAD», в ходе которого была принята попытка оценить возможность перевода больных акромегалией с препарата октреотид ЛАР (в дозе 10–20 мг/28 дней) на Ланреотид Аутожель 120 мг с увеличенными межинъекционными интервалами. Как показали результаты, из 107 включенных в исследование пациентов, ранее получавших октреотид ЛАР в ежемесячной дозе 10–20 мг/28 дней и переведенных на Ланреотид Аутожель, у 88,7% сохранялся нормальный уровень ИРФ-I через 24 недели лечения с 6- и 8-недельными интервалами. У 90% больных уровень ГР через 24 и 48 недель был менее 2,5 нг/мл. По итогам исследования большинство пациентов предпочло в дальнейшем использовать Ланреотид Аутожель 120 мг каждые 6 или 8 недель вместо приема октреотида ЛАР каждые 4 недели [27].

Анализируя результативность клинического использования АС1, нельзя обойти тему частичной или полной резистентности к препаратам. Следует отметить, что клиническая эффективность при назначении АС1 в немалой степени зависит от особенностей рецепторного фенотипа опухолевых клеток. Как показали лабораторные исследования, аналоги соматостатина 1-й генерации преимущественно связываются со 2-м и в меньшей степени с 5-м подтипами ССР, контролирующими секрецию ГР. Клетки ГР-секретирующих аденом гипофиза также преимущественно экспрессируют 2-й и 5-й подтипы ССР, аффинность к которым может отличаться в различных морфологических типах опухолей. Так, в клетках густо гранулиро-

ванных аденом выше относительная экспрессия 2-го подтипа ССР, тогда как в слабо гранулированных аденомах больше представленность 5-го подтипа ССР. Установлено, что ССР кодируются генами, расположенными на различных хромосомах: ген рецептора 1-го подтипа локализуется на 14-й хромосоме, 2-го подтипа – на 17-й, 3-го подтипа – на 22-й, 4-го подтипа – на 20-й и 5-го подтипа – на 16-й хромосоме. Это указывает на то, что точечные генные мутации способны изменять видовую структуру рецепторного аппарата клеток и, соответственно, их чувствительность как к нативному, так и ятрогенному соматостатину [28–30]. По мнению Pisarek с соавт., наблюдаемая большая вариабельность экспрессии отдельных подтипов ССР свидетельствует, прежде всего, о том, что соматотропиномы представляют собой разнородную группу гипофизарных опухолей с различной рецепторной архитектурой. Поэтому представляется важным попытаться предварительно определить индивидуальный рецепторный профиль для каждой опухоли для того, чтобы выработать адекватную лечебную стратегию [31].

Выявленные при иммуногистохимическом исследовании измененные соотношения между 2-м и 5-м подтипами ССР ГР-секретирующих аденом лежат в основе феномена чувствительности или резистентности к используемым формам АС. Как показывает клиническая практика, хорошая и стабильная чувствительность к АС1 наблюдается примерно у 40–50% больных акромегалией, в остальных случаях фиксируется либо частичная, либо полная резистентность. Поэтому в связи с реальными особенностями рецепторного фенотипа в различных опухолях гипофиза оптимальной терапевтической нишей для АС1 являются наиболее часто встречающиеся густо гранулированные аденомы, отличающиеся наибольшей чувствительностью к этим препаратам [32].

Несмотря на то что в клинических исследованиях АС1 обеспечивают нормализацию уровней ГР и ИРФ-1 примерно у 50–65%, в реальной жизни эффективность при их использовании ниже, поскольку биохимический контроль достигался у менее чем 50% больных. При этом следует отметить, что определенная группа пациентов, не достигшая биохимического контроля, не являлась полностью резистентной, поскольку у некоторых наблюдалось достоверное (более 50%) снижение уровней ГР и ИРФ-1. Современные руководства рекомендуют оптимизацию дозы АС1 у частично резистентных пациентов до подключения других лечебных процедур. Данные рекомендации основаны на результатах клинического исследования, в которых титрация дозы выше обычных режимов способствует улучшению биохимического контроля акромегалии. В работе A. Giustina с соавт. (2017) была проведена оценка эффективности и безопасности Ланреотида Аутожеля в 2 режимах (120 мг/21 день и 180 мг/28 дней). Проведенное рандомизированное исследование показало, что увеличение дозы или частоты инъекций способствовало нормализации уровня ИРФ-1 примерно у 30% больных с частичной резистентностью. При этом наибольшей эффективностью обладал режим увеличения дозы, чем снижения межинъекционных интервалов [33].

В работе M. Puig-Domingo с соавт. (2016) в случаях недостаточной эффективности использования монотерапии препаратом Ланреотид Аутожель рекомендуется сочетание препарата с каберголином или пегвисомантом. Как резюмируют авторы, биохимический контроль на препаратах Ланреотид Аутожель и Каберголин наблюдался в 48% случаев, тогда как комбинация Ланреотид Аутожель и Пегвисомант способствовала нормализации уровня ИРФ-1 в 70% случаев [34].

Тем не менее наличие феномена резистентности и ограничение терапевтических возможностей АС1 активизировало дальнейшие научные изыскания и способствовало созданию новой мультирецепторной лекарственной формы АС – пасиреотида, открывшего список аналогов соматостатина 2-й генерации. При сравнении с октреотидом, пасиреотид обладает в 40, 30 и 5 раз более высокой связывающей способностью с 5, 1 и 3-м подтипами ССР и в 2,5 раза меньшей аффинностью ко 2-му подтипу ССР. Благодаря этому пасиреотид оказывает значимое антисекреторное и антипролиферативное воздействие у октреотид-резистентных больных, поскольку преимущественно воздействует на слабо гранулированные и смешанные соматотропиномы, экспрессирующие преимущественно 5-й подтип ССР. Отмечено, что использование пасиреотида ЛАР в дозе 40–60 мг/28 дней в течение года способствовало достижению биохимического контроля у подавляющего числа больных из группы ранее плохо компенсированных пациентов, получавших АС 1-й генерации. Несмотря на удовлетворительную переносимость, следует отметить, что у 65% больных, получавших пасиреотид ЛАР, наблюдалось нарушение углеводного обмена по сравнению с 18,4% пациентов, получавших октреотид ЛАР, что снижает перспективы его широкого использования за пределами резистентной группы [35, 36].

Дополнительной опцией при отсутствии контроля акромегалии является использование пегвисоманта. Антагонист рецепторов гормона роста – Пегвисомант (Сомаверт) представляет собой генно-инженерный аналог эндогенного ГР. Благодаря произведенным аминокислотным заменам, препарат путем конкурентного ингибирования блокирует биологическое действие нативного ГР в периферических тканях и органах, способствуя терапевтическому снижению уровня ИРФ-1 в крови и профилактике осложнений. В результате проведенных клинических исследований (ACROSTADY) было отмечено, что использование пегвисоманта в течение 12 месяцев обеспечивало нормализацию уровня ИРФ-1 у 97% больных и регресс многих клинических симптомов. Отмечены положительные результаты совместного использования АС (или каберголина) и пегвисоманта, позволяющие повысить чувствительность к АС и уменьшить терапевтическую дозу обоих препаратов. Начальная доза препарата составляет 10 мг/сут, п/к, максимальная суточная доза – 30 мг/сут. В настоящее время разработана пролонгированная форма препарата с частотой введения 80 мг в/м 1 раз в неделю [37].

Ниже представлены современные международные рекомендации по лечению акромегалии (2018) и алго-

ритм действий у пациентов, неадекватно контролируемых при использовании аналогов соматостатина 1-й генерации.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическая резекция аденомы гипофиза опытным нейрохирургом рекомендуется там, где это возможно и представляется оптимальным методом лечения заболевания. Первичная терапия АС может обсуждаться, если операция противопоказана или имеет слабые перспективы в связи с соматическим статусом или особенностями опухолевого роста. Для пациентов с сохраняющейся активностью заболевания после хирургического вмешательства рекомендуются АС 1-й генерации в качестве первого этапа лечения. Выбор между октреотидом ЛАР и Ланреотидом Аутожел зависит от доступности, удобства и предпочтения пациентом. Каберголин может быть рекомендован в качестве первичной терапии у больных акромегалией с небольшим повышением уровня ИРФ-1 (с превышением менее 2,5 раз от верхней границы нормы).

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

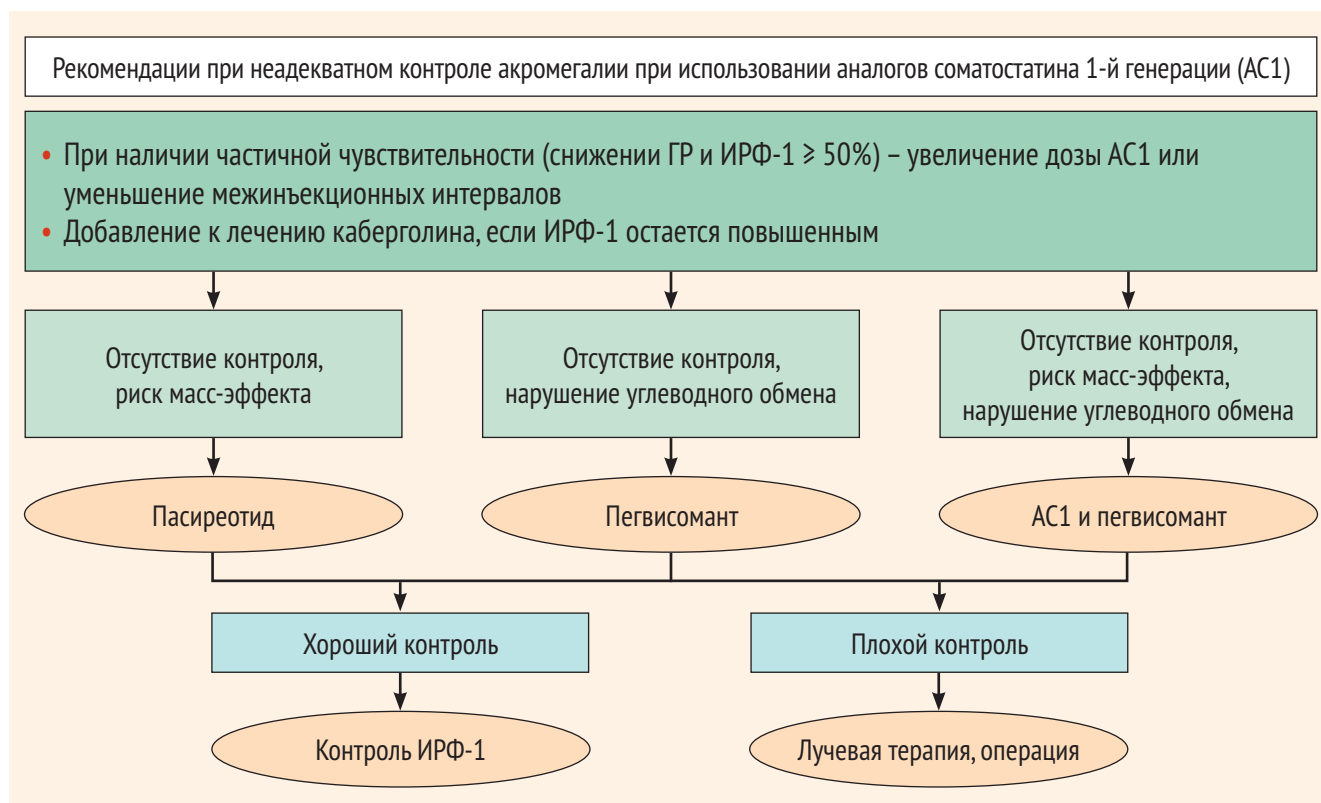
Дополнительная терапия является желательной, если первые действия не привели к нормализации уровня ИРФ-1. Для пациентов с частичной чувствительностью к

АС1 (снижение ГР и/или ИРФ-1 $\geq 50\%$) рекомендуется увеличение дозы АС или уменьшение межинъекционных интервалов. Также рекомендуется дополнительное назначение каберголина к аналогам соматостатина. Если оставшаяся опухолевая ткань может быть оперативно удалена, то рекомендуется повторная хирургическая резекция до инициации лечения АС.

В случае если биохимический контроль не достигается на фоне максимальных доз АС1, то эксперты рекомендуют индивидуализированное лечение с учетом наличия (или отсутствия) клинических признаков остаточной ткани или состояния углеводного обмена. Если остаточная опухоль не подходит для резекции, то рекомендуется перевод пациента на АС 2-й генерации (пасиреотид ЛАР). При наличии симптоматического сахарного диабета или при развитии ятрогенной гипергликемии (на пасиреотид) рекомендуется перевод на лечение пегвисомантом. Если остаточная ткань опухоли небольших размеров и изначально имеется нарушение углеводного обмена, то к АС 1-й генерации рекомендуется добавление пегвисоманта.

Если при подключении второй линии терапии биохимический контроль не достигается, то рекомендуется стереотаксическая радиохирургия или хирургическая интервенция. Использование темозоламида показано пациентам с необычайно агрессивным или злокачественным течением опухолевого процесса. В таких случаях требуется тесная кооперация с нейроонкологами (рисунок).

- **Рисунок.** Предлагаемый алгоритм для лечения акромегалии у пациентов, неадекватно контролируемых при использовании аналогов соматостатина 1-й генерации (АС1)
- **Figure.** Proposed algorithm for the treatment of acromegaly in patients who are inadequately controlled when using 1st generation somatostatin analogues (SA1)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящие рекомендации по лечению акромегалии значительно изменены по сравнению с 2014 г. С внедрением в широкую клиническую практику пасиреотида ЛАР и пегвисоманта пациенты получили большие возможности для лечения и достижения биохимического контроля в случаях выявленной резистентности к АС1. Клиницистам следует быть бдительными относительно

выбора лечения, направленного на весь клинический спектр, включая биохимический контроль, опухолевый профиль и состояние углеводного обмена. Дальнейшее изучение используемых и новых агентов позволит проводить дифференцированное и персонализированное лечение [38].



Поступила / Received 23.10.2019
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2019
Принята в печать / Accepted 12.11.2019

Список литературы / References

1. Syro L.V., Rotondo F., Serna C.A., Ortiz L.D., Kovacs K. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and G cell hyperplasia of the pituitary. *Pituitary*. 2017;20(1):84-92. doi: 10.1007/s11102-016-0748-8.
2. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A., Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
3. Burton T., Le Nestour E., Neary M., Ludlam W.H. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2.
4. Cannavo S., Ferrau F., Ragonese V., Curto L., Torre M.L., Magistri M. et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):509-513. doi: 10.1530/EJE-10-0465.
5. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A., Vandenbroucke J.P. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:61-67. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
6. Holdaway I.M., Rajasoorya R.C., Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-674. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
7. Varadhan L., Reulen R.C., Brown M., Clayton R.N. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. *Pituitary*. 2016;19(3):251-261. doi: 10.1007/s11102-015-0700-3.
8. Colao A., Auriemma R.S., Pivonello R., Galdiero M., Lombardi G. Medical consequences of acromegaly: what are the effects of biochemical control? *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):21-31. doi: 10.1007/s11154-007-9062-0.
9. Matta M.P., Couture E., Cazals L., Vezzosi D., Bennet A., Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):305-10. doi: 10.1530/EJE-07-0697.
10. Phan K., Xu J., Reddy R. Endoscopic endonasal versus microsurgical transsphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas – systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2017;(97):398-406. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.029.
11. Starnoni D., Daniel R.T., Marino L., Pitteloud N., Levivier M., Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(11):2109-2121. doi: 10.1007/s00701-016-2903-4.
12. Broder M.S., Chang E., Ludlam W.H., Neary M.P., Carmichael J.D. Patterns of pharmacologic treatment in US patients with acromegaly. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(5):799-805. doi: 10.1185/03007995.2015.1125870.
13. Hall R., Besser G.M., Schally A.V., Coy D.H., Evered D., Goldie D.J. et al. Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet*. 1973;2(7829):581-584. doi: 10.1016/s0140-6736(73)92413-6.
14. Meriney S.D., Gray D.B., Pilar G.R. Somatostatin-induced inhibition of neuronal Ca^{2+} current modulated by cGMP-dependent protein kinase. *Nature*. 1994;369:336-339. doi: 10.1038/369336a0.
15. Maffezzoni F., Formenti A.M., Mazziotti G., Frara S., Giustina A. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;12:631-642. doi: 10.1080/14656566.2016.1199687.
16. Bevan J.S.J. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856-1863. doi: 10.1210/jc.2004-1093.
17. Melmed S., Colao A., Barcan A., Molitch M., Grossman A.B., Kleinberg D. et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-1517. doi: 10.1210/jc.2008-2421.
18. Melmed S., Cook D., Schopohl J., Goth M.I., Lam K.S., Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010;13(1):18-28. doi: 10.1007/s11102-009-0191-1.
19. Shimatsu A., Teramoto A., Yizuka N., Kitai K., Ramis J., Chihara K. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism. *Endocr J*. 2013;60(5):651-663. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0624.
20. Öberg K., Lamberts S.W. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):551-566. doi: 10.1530/ERC-16-0151.
21. Caron P.J., Petersenn S., Houchard A., Sert C., Bevan J.S. Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naïve patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):541-551. doi: 10.1111/cen.13285.
22. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Flanagan D., Tabarin A., Prevost G. et al. Tumor Shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282-1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.
23. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Houchard A., Sert C., Webb S.M. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary*. 2016;19(2):149-157. doi: 10.1007/s11102-015-0693-y.
24. Khairi S., Sagvand B.T., Pulaski-Liebert K.J., Tritos N.A., Klibanski A., Nachtigall L.B. Clinical outcomes and self-reported symptoms in patients with acromegaly: an 8-year follow-up of a lanreotide study. *Endocr pract*. 2017;23(1):56-65. doi: 10.4158/EP161439.OR.
25. Salvatori R., Gordon M.B., Woodmansee W.W., Ioachimescu A.G., Carver D.W., Mirakhor B., Cox D., Molitch M.E. A multicenter, observational study of lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with acromegaly in the United States: 2-year experience from the SODA registry. *Pituitary*. 2017;20(6):605-618. doi: 10.1007/s11102-017-0821-y.
26. Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endocrinol Pol*. 2016;67(6):572-579. doi: 10.5603/EP.2016.0066.
27. Neggers S.J., Pronin V., Balcer I., Lee M.K., Rozhinskaya L., Bronstein M.D. et al. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):313-323. doi: 10.1530/EJE-15-0215.
28. Plöckinger U., Albrecht S., Mawrin C., Saeger W., Buchfelder M., Petersenn S., Schulz S. Selective loss of somatostatin receptor 2 in octreotide-resistant growth hormone-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1203-1210. doi: 10.1210/jc.2007-1986.
29. Tulipano G., Bonfanti C., Milani G., Billèci B., Bollati A., Cozzi R. et al. Differential inhibition of growth hormone secretion by analogs selective for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in human growth-hormone-secreting adenoma cells in vitro. *Neuroendocrinology*. 2001;73(5):344-351. doi: 10.1159/000054651.
30. Paragliola R.M., Corsello S.M., Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*. 2017;20(1):109-115. doi: 10.1007/s11102-016-0768-4.
31. Pisarek H., Pawlikowski M., Kunert-Radek J., Radek M. Expression of somatostatin receptor subtypes in human pituitary adenomas – immunohistochemical studies. *Endocrinol Pol*. 2009;60(4):240-251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753537>.

32. Domingo M.P. Treatment of acromegaly in the era of personalised and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):3-14. doi: 10.1111/cen.12731.
33. Giustina A., Mazziotti G., Cannavò S., Castello R., Arnaldi G., Bugari G. et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2454-2464. doi: 10.1210/jc.2017-00142.
34. Puig-Domingo M., Soto A., Venegas E., Vilchez R., Blanco C., Córdido F. et al. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):397-408. doi: 10.1016/j.endonu.2016.05.010.
35. Cuevas-Ramos D., Fliseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:227-239. doi: 10.2147/DDDT.S77999.
36. Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T., Coculescu M., Fliseriu M., Pronin V. et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):875-884. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
37. Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M.R. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):89-100. doi: 10.1530/EJE-17-1006.
38. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva FF, Wass JAH. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.

Информация об авторах:

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: vspronin@yandex.ru

Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Information about the authors:

Vyacheslav S. Pronin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: vspronin@yandex.ru

Evgenii V. Pronin, endocrinologist, State Budgetary Healthcare Institute of Moscow «Endocrinology Dispensary» of the Moscow Health Department; 37, b. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

Гипотиреоз в практике врача-терапевта: сложности диагностики и лечения

А.Ф. Вербовой, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Ю.А. Долгих , ORCID: 0000-0001-6678-6411, e-mail: yulyadoll@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Гипотиреоз является самым распространенным эндокринным заболеванием после сахарного диабета. Частота его зависит от возраста, пола и потребления йода. Максимальная распространенность гипотиреоза наблюдается у женщин старшего возраста. Наиболее часто к данному состоянию приводит хронический аутоиммунный тиреоидит. Особенностью гипотиреоза является стертая клиническая картина, разнообразие и неспецифичность симптомов. Это затрудняет диагностику заболевания, приводит к ошибочному диагнозу и более позднему выявлению тиреоидной недостаточности. В данной статье рассматриваются различные «маски» гипотиреоза и особенности клинических проявлений. Основными «масками» являются: кардиологические, дерматологические, урологические, гастроэнтерологические, нарушения эндокринной и репродуктивной систем, неврологические, психиатрические, гематологические, ревматологические. В качестве диагностики гипотиреоза используют определение свободного тироксина и тиреотропного гормона, а также определение титра антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину для выявления хронического аутоиммунного тиреоидита. В качестве заместительной терапии используют препараты левотироксина. Доза препарата зависит от возраста пациента и наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам моложе 50 лет без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии доза левотироксина составляет 1,6 мкг на кг массы тела. У лиц старше 50 лет, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы, дозу препарата назначают из расчета 0,9 мкг на кг массы тела. При этом терапию начинают с малых доз, медленно увеличивая ее под контролем электрокардиографии. При появлении или усилении симптомов стенокардии дозу левотироксина уменьшают до предыдущей и корректируют сердечно-сосудистую терапию. Оценку эффективности проводимого лечения проводят по уровню тиреотропного гормона.

Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, «маски» гипотиреоза, заместительная терапия, препараты левотироксина

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: сложности диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2019;(21):206-212. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-206-212.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypothyroidism in a physician's practice: difficulties of diagnostics and treatment

Andrey F. Verbovoy, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Yuliya A. Dolgikh , ORCID: 0000-0001-6678-6411, e-mail: yulyadoll@mail.ru

Samara State Medical University; 89 Chapaevskaya Street, 443099 Samara, Russia

Abstract

Hypothyroidism is the most common endocrine disease after diabetes mellitus. Its frequency depends on age, sex and iodine intake. The highest prevalence of hypothyroidism is observed in older women. Chronic autoimmune thyroiditis is the most common cause of this condition. The peculiarity of hypothyroidism is an erased clinical picture, diversity and nonspecific symptoms. This makes it difficult to diagnose the disease, leads to an erroneous diagnosis and later detection of thyroid insufficiency. This article discusses the various «masks» of hypothyroidism and peculiarities of clinical manifestations. The main «masks» are: cardiological, dermatological, urological, gastroenterological, endocrine and reproductive system disorders, neurological, psychiatric, hematological, rheumatological. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone are used to diagnose hypothyroidism, as well as antibody titer to thyroid peroxidase and thyroglobulin to detect chronic autoimmune thyroiditis. Levothyroxine preparations are used as a substitution therapy. The dose of the drug depends on the age of the patient and the presence of cardiovascular disease. Patients under 50 years of age without a severe concomitant cardiovascular disease are given 1.6 µg of levothyroxine per kg of body weight. In persons over 50 years of age with cardiovascular diseases, the drug dose is prescribed at the rate of 0.9 µg per kg of body weight. The therapy starts with small doses, slowly increasing it under the control of electrocardiography. At occurrence or strengthening of symptoms of angina a dose of levothyroxine is reduced to the previous one and the cardiovascular therapy is corrected. Evaluation of the effectiveness of the treatment is carried out on the level of thyroid hormone.

Keywords: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, «masks» of hypothyroidism, substitution therapy, levothyroxine preparations

For citation: Verbovoy A.F., Dolgikh YU.A. Hypothyroidism in a physician's practice: difficulties of diagnostics and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):206-212. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-206-212.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – это клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Распространенность его среди других эндокринных заболеваний относительно велика и зависит от пола, возраста и уровня потребления йода. Так, манифестный гипотиреоз встречается с частотой 0,2–2,0%. Частота субклинического гипотиреоза несколько выше и составляет от 3% у мужчин до 10% у женщин [1]. Максимальная распространенность снижения функции ЩЖ наблюдается у женщин старшего возраста.

Выделяют три основных вида гипотиреоза: первичный, вторичный и периферический. Первичный гипотиреоз возникает вследствие поражения самой ЩЖ. Вторичный гипотиреоз развивается в результате воздействия на гипофиз (травмы, облучение, кровоизлияния, нейроинфекции и др.), его распространенность намного ниже, чем первичного. Периферический гипотиреоз (или тканевой) встречается крайне редко и обусловлен нарушением чувствительности тканей к гормонам ЩЖ.

Наиболее часто к первичному гипотиреозу приводит хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

АИТ – хроническое органоспецифическое заболевание аутоиммунной природы, которое приводит к развитию клинического гипотиреоза вследствие разрушения ткани ЩЖ через активацию Т- и В-клеточного иммунитета с образованием аутоантител к различным компонентам тиреоидной ткани. При АИТ чаще всего выявляются антитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), которые относятся к иммуноглобулинам класса G [2].

Различают гипертрофическую форму АИТ (тиреоидит Хашимото) и атрофическую.

ПАТОГЕНЕЗ АИТ

В основе патогенеза АИТ лежит разрушение ткани ЩЖ под действием аутоиммунного воспаления. Главным механизмом поражения является антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность. Т-хелперы воздействуют на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и образуют АТ к ТГ и АТ к ТПО. Эти антитела кооперируются на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-киллерами и оказывают цитотоксическое действие на гормонально активные клетки ЩЖ, вызывая их деструкцию. Т-киллеры также выделяют цитотоксические вещества, вызывающие разрушение клеток. Таким образом, происходит постепенное уменьшение массы и снижение функции щитовидной железы. В ответ на повреждающее действие аутоантител наблюдается гипертрофия ЩЖ, что необходимо для поддержания эутиреоза. Длительная аутоагрессия приводит к постепенному снижению функции ЩЖ и развитию гипотиреоза.

Определенную роль в патогенезе АИТ играют антитела к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). Они образуются у 10% пациентов с АИТ. Могут образовываться как

ТТГ-стимулирующие антитела (их титр при АИТ меньше, чем при диффузном токсическом зобе), так и ТТГ-блокирующие антитела. При наличии последних происходит развитие атрофической формы АИТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПОТИРЕОЗА. «МАСКИ» ГИПОТИРЕОЗА

Гормоны ЩЖ оказывают свое влияние на все органы и системы, что и обуславливает разнообразие симптомов заболевания. Патогномоничным симптомом гипотиреоза является мексидема. Мексидематозный отек обусловлен тем, что в условиях недостаточности тиреоидных гормонов происходит накопление в интерстициальных тканях гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов, которые задерживают воду. Из-за отека изменяется лицо пациента – оно становится округлым, вследствие периорбитального отека и отека век сужаются глазные щели. Язык увеличивается в размерах, в связи с чем на нем появляются отпечатки зубов. Отечность голосовых связок приводит к изменению голоса – он становится низким и хриплым. Отек слизистой оболочки носа может проявляться затруднением носового дыхания, а отек слуховой трубы и органов среднего уха – нарушением слуха.

Симптомы тиреоидной недостаточности неспецифичны и могут «маскироваться» под различные заболевания, что затрудняет своевременную диагностику и лечение. Доминирование симптомов поражения какой-либо одной системы органов может приводить к ошибочному диагнозу. Возможна и другая ситуация – у больного врачами разных специальностей диагностируется множество заболеваний, основной причиной которых является невыявленная гипофункция ЩЖ.

Кардиологические «маски». Поражение сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе является наиболее значимым. Изменения со стороны сердца обусловлены как прямым воздействием тиреоидных гормонов, так и опосредованным за счет уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижения сердечного выброса, ударного объема и сократимости миокарда [3]. На первый план в этом случае выходят жалобы и симптомы, сходные с таковыми при нейроциркуляторной дистонии или ишемической болезни сердца (ИБС). Среди жалоб, предъявляемых пациентами со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее распространены: боли в области сердца, нарушения ритма, уменьшение ЧСС. При осмотре и инструментальном обследовании выявляют брадикардию, симптомы сердечной недостаточности, снижение сердечного выброса. На электрокардиограмме (ЭКГ) наблюдают низкий вольтаж, отрицательный зубец Т, удлинение интервала Р–Q [4]. При эхокардиографии выявляют увеличение размеров сердца, снижение фракции выброса. Может наблюдаться диастолическая дисфункция, которую выявляют даже при субклиническом гипотиреозе [5, 6]. Гидроперикард выявляют, как правило, при тяжелой тиреоидной недостаточности.

Возможна гипотония или, напротив, гипертензия. У данной категории больных повышение артериального давления встречается чаще, чем в общей популяции. Показано,

что наличие гипотиреоза увеличивает риск развития артериальной гипертензии у пациентов с ИБС [7].

Гормоны ЩЖ оказывают влияние на функцию сердца посредством различных механизмов: прямое воздействие тиреоидных гормонов на миокард, повышение чувствительности организма к катехоламинам (адреналину и норадреналину), гемодинамические эффекты, оказываемые на периферии. При гипотиреозе отмечается повышение системного сосудистого сопротивления на 50–60%. Это объясняется недостатком трийодтиронина, т.к. данный гормон вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки [3]. Кроме того, при гипотиреозе снижается образование оксида азота, вследствие чего ухудшается эндотелийзависимая дилатация сосудов [8].

Гипотиреоз сопровождается недостаточностью коронарного кровотока, а также нарушением обмена веществ в миокарде, что приводит к дистрофическим изменениям сердечной мышцы. Клинически эти нарушения проявляются кардиалгиями и дилатацией полостей сердца.

Кроме того, при гипотиреозе часто выявляют дислипидемию. У большинства пациентов наблюдается увеличение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и небольшое повышение триглицеридов, что свидетельствует об атерогенной направленности нарушений липидного обмена [6, 9]. Более выражены изменения липидного профиля при уровне ТТГ > 10 мЕд/л, хотя и субклинический гипотиреоз также сопровождается аналогичными нарушениями. Среди пациентов с дислипидемией от 1 до 11% страдают субклиническим гипотиреозом. Вероятно, это связано с дефицитом тиреоидных гормонов в периферических тканях [10].

Следует, однако, заметить, что компенсация тиреоидного статуса хотя и улучшает показатели липидного обмена, но не всегда приводит к его полной нормализации. По данным отечественных работ, у пациенток репродуктивного возраста с компенсированным послеоперационным гипотиреозом распространенность гиперхолестеринемии составляет 47%, несмотря на поддержание низконормального уровня ТТГ [11]. Таким образом, дислипидемия может наблюдаться даже у пациентов с компенсированным гипотиреозом. При нелеченом гипотиреозе частота дислипидемии увеличивается [12].

Механизм дислипидемии при гипофункции ЩЖ состоит в следующем. При клинически выраженном гипотиреозе снижается синтез липидов, но в то же время количество рецепторов ЛПНП, которые экспрессируются на поверхности фибробластов, клеток печени и других тканей и органов, снижается еще в большей степени, что приводит к накоплению ЛПНП в сыворотке крови [3]. Кроме того, в развитии гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии важную роль играет снижение активности липопротеинлипазы.

Дерматологические «маски». При гипотиреозе пациенты могут предъявлять жалобы на сухость кожи, наличие гиперкератоза (особенно на стопах), ломкость и выпадение волос. Такие изменения вызваны снижением перфузии кожи, которая обусловлена компенсаторной вазоконстрикцией в ответ на понижение температуры тела из-за замедления термогенеза и основного обмена. К сухости

кожи приводит также снижение секреции потовых и сальных желез. Волосы становятся тусклыми, сухими. Замедленный рост волос и их выпадение наблюдаются не только на голове, но и на лице (брови, ресницы) и в местах вторичного оволосения (подмышечные впадины, лобковая область). Ногтевые пластины становятся ломкими, замедляется их рост, наблюдается продольная и поперечная исчерченность.

Урологическая «маска». Гипотония мышц мочевого пузыря и его гипокинезия приводят к замедлению оттока мочи, в связи с чем пациенты с гипотиреозом часто страдают инфекционными заболеваниями мочевыделительной системы: уретриты, циститы, воспаления мочеточников и лоханок почек [13].

Гормоны щитовидной железы оказывают прямое действие на почки, а именно на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тубулярную секрецию, реабсорбцию и физиологию почечных канальцев [14].

При гипотиреозе наблюдается снижение экскреторной функции почек и СКФ, а также повышение уровней мочевины и креатинина сыворотки крови [13, 15]. Это объясняется уменьшением объема перфузии почек кровью, что приводит к снижению фильтрационного давления. Снижение СКФ происходит также вследствие утолщения базальной мембраны клубочков и сужения афферентных почечных артериол [14]. Стоит отметить, что снижение СКФ при гипотиреозе является обратимым при приеме препаратов тиреоидных гормонов [16].

Гипотиреоз сопровождается снижением реабсорбции различных растворов в канальцах почек. Повышается экскреция натрия, а экскреция калия снижается, что может сопровождаться гипонатриемией. Развитию гипонатриемии при гипотиреозе способствует также повышение чувствительности почек к вазопрессину, снижение СКФ и уменьшение поступления количества первичной мочи в канальцевую систему почек [14].

Гастроэнтерологические «маски». В ряде случаев тиреоидная недостаточность может сопровождаться жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): снижение аппетита, тошнота, запоры, дискомфорт в эпигастриальной области. Это связано с тем, что при гипотиреозе нарушается как моторная, так и секреторная функции ЖКТ.

Одним из первых симптомов снижения функции ЩЖ является снижение моторики ЖКТ. Снижается двигательная активность пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника. Происходит замедление перистальтики сигмовидной и прямой кишки и, как следствие, запоры. Причинами данных нарушений могут быть автономная нейропатия, ишемия и миопатия кишечника, нарушения трансмиссии нервных импульсов в мионевральных соединениях. Снижение моторной функции ЖКТ приводит к растяжению желудка, замедлению его опорожнения, что сопровождается тошнотой, а иногда и рвотой. При прогрессировании заболевания и нарушений моторики кишечника возможно развитие синдрома псевдонепроходимости кишечника, формирование мегаколона и паралитической непроходимости.

При гипотиреозе развивается недостаточность переваривающей функции желудка и кишечника, что приводит к расстройствам полостного и мембранного пищеварения [3]. У лиц с гипотиреозом наблюдается атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, а также мексидематозная инфильтрация стенки толстого кишечника, которая может приводить к синдрому мальабсорбции [1]. Имеются данные, что при АИТ чаще наблюдается поражение *H. pylori*. Указанные изменения приводят к гипоацидному гастриту.

Функция печени, как правило, не нарушена, хотя у некоторых пациентов может наблюдаться гепатомегалия, умеренное повышение креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) [1]. Также частым проявлением является дискинезия желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

Нарушения эндокринной и репродуктивной систем.

При гипотиреозе происходит снижение потребления кислорода тканями и уменьшение расхода энергии. При этом уровень основного обмена снижается на 35–40%. Это может способствовать умеренному набору веса. Однако увеличение массы тела может быть невыраженным, если у пациента резко снижен аппетит.

В ряде случаев возникает необходимость дифференциального диагноза гипотиреоза и акромегалии, что обусловлено изменениями черт лица при тиреоидной недостаточности за счет мексидематозного отека.

При тиреоидной недостаточности может наблюдаться снижение секреции и метаболизма кортизола. Скорость распада кортизола уменьшается из-за снижения активности печеночного фермента 11-β-гидроксистероидной дегидрогеназы 1-го типа. Это приводит к уменьшению экскреции 17-гидроксикортикостероидов. Также снижается образование кортизола из неактивного кортизона, хотя его уровень в крови при этом остается в норме.

Повышение уровня пролактина встречается у 40% больных гипотиреозом. При длительном гипотиреозе происходит гиперпродукция тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, что приводит к стимуляции синтеза и секреции аденогипофизом не только ТТГ, но и пролактина. Это проявляется гиперпролактинемией как у мужчин, так и у женщин. Синдром гиперпролактинемии проявляется олигоопсоменореей, аменореей, галактореей и вторичным поликистозом яичников [4].

Гипотиреоз вследствие АИТ может сочетаться с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями и входить в состав аутоиммунных полигланулярных синдромов. Так, в состав аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа, наряду с гипопаратиреозом и надпочечниковой недостаточностью аутоиммунного генеза, в 30% случаев входит и гипотиреоз вследствие АИТ. Также в этот синдром входят неэндокринные нарушения – кандидоз кожи и слизистых оболочек, пернициозная анемия, синдром мальабсорбции, тотальная алопеция [17].

При аутоиммунном полигланулярном синдроме 2-го типа в сочетании с атрофической формой АИТ и гипотиреозом наблюдается аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (синдром Шмидта) и/или сахарный диабет (СД) 1-го типа (синдром Карпентера) [18]. Кроме того,

компонентами этого синдрома могут быть первичный гипогонадизм, целиакия, миастения, алопеция и т.д. Данный синдром является полигенным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и встречается чаще у женщин в возрасте 20–60 лет.

Нарушения репродуктивной функции при гипотиреозе характерны как для мужчин, так и для женщин. Мужчины предъявляют жалобы на снижение потенции и либидо. Указанные изменения могут быть следствием гиперпролактинемии, а также результатом нарушения функции половых желез. У мужчин наблюдается уменьшение концентрации общего тестостерона, тогда как свободный тестостерон может оставаться в норме. Это объясняется снижением образования в печени глобулина, связывающего половые гормоны.

Среди женщин репродуктивные нарушения встречаются достаточно часто. Основные жалобы предъявляются на нарушение менструального цикла, бесплодие. Возможны дисфункциональные маточные кровотечения. Гиперандрогения, нередко встречающаяся при гипотиреозе, проявляется, помимо дисменореи, легким или умеренным гирсутизмом и может являться одной из причин повышения массы тела. Механизм состоит в том, что при гипотиреозе снижается активность ароматазы, вследствие чего тормозится синтез эстрадиола из тестостерона, концентрация которого увеличивается [19].

Компенсация тиреоидного статуса позволяет нормализовать состояние пациентов.

Неврологические «маски». Нарушения со стороны нервной системы при гипотиреозе могут быть довольно разнообразными: парестезии, боли в мышцах, полинейропатия, снижение сухожильных рефлексов, возможно развитие туннельных синдромов: карпального канала и канала локтевого нерва. Синдром карпального канала обусловлен сдавлением отечными тканями срединного нерва в канале запястья. Пациенты предъявляют жалобы на онемение, покалывание и боль в области иннервации нерва: ладонной поверхности большого, указательного, среднего и медиального края безымянного пальцев [1]. Частота встречаемости указанных нарушений по данным разных авторов тоже очень различна. Так, частота полинейропатии – 3,2–90%, миопатии – 4,4–80%, миотонического феномена – 15,9–96,8% [20]. При длительно существующем тяжелом гипотиреозе происходит атрофия нейронов, глиоз, очаги дегенерации, а также скопление муцинозного материала и нейрональных мексидематозных телец.

Миопатия характеризуется слабостью проксимальных мышц тазового пояса, которая сопровождается замедлением сокращения и релаксации мышц, а также их напряженностью, что может расцениваться как скованность. Миотонический феномен заключается в замедленном расслаблении мышц. У трети пациентов может наблюдаться отечность мышц. Дистальная сенсорная или сенсомоторная полинейропатия проявляется парестезиями в конечностях по типу «перчаток» и «носков». При неврологическом осмотре можно обнаружить выпадение ахилловых рефлексов и нарушения вибрационной и мышечно-суставной чувствительности [20].

Психиатрические «маски». Психозомоциональные нарушения и расстройства когнитивной функции нередко могут выступать на первый план в клинической картине гипотиреоза. При этом у пожилых пациентов когнитивные нарушения более выражены, чем у молодых, и их легко спутать с деменцией. Данные нарушения проявляются повышенной утомляемостью, сонливостью, заторможенностью, снижением памяти и внимания [11]. Часто наблюдаются депрессии, возможно развитие пароксизмов панических атак с периодически возникающими приступами тахикардии [1]. Депрессия при гипотиреозе имеет некоторые особенности: она характеризуется отсутствием чувства вины и низкой самооценки, которые имеют место при других типах депрессии [21]. Отмечена различная выраженность симптомов при гипотиреозе вследствие АИТ и послеоперационном гипотиреозе. Более выраженные симптомы усталости отмечены у пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ по сравнению с пациентками после тиреоидэктомии [22]. Отмечено, что у пациенток с гипотиреозом вследствие АИТ даже при компенсации заболевания уровни тревожности и депрессии были выше, чем у пациенток с послеоперационным гипотиреозом, а концентрация внимания ниже.

Тем не менее компенсация тиреоидной функции очень важна для таких пациентов и позволяет улучшить как когнитивные функции, так и их психозомоциональное состояние. Отмечена обратимость депрессии при достижении эутиреоза [21].

Гематологические нарушения. Изменения в системе кроветворения проявляются различными видами анемий: нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, реже – B_{12} -дефицитная (пернициозная) анемия (примерно у 10% пациентов с гипотиреозом) [4]. Механизм возникновения этих состояний при гипотиреозе до конца не выяснен. Считается, что важную роль в развитии названных анемий играют дефицит железа, фолиевой кислоты и витамина B_{12} из-за снижения всасываемости в кишечнике, а также уменьшение выработки эритропоэтина почками. При отсутствии заместительной терапии гематологические нарушения могут прогрессировать. Назначение терапии L-тироксинном улучшает показатели гемограммы [23].

Ревматологические «маски». Клиническая картина ревматологического заболевания обусловлена наличием полисиновитов, полиартритов, остеоартрозом.

Ряд ревматологических синдромов может предшествовать проявлениям тиреоидной недостаточности со стороны других органов и систем, например синдром Рейно, который встречается у 6% пациентов с гипотиреозом [17]. Распространенным проявлением гипотиреоза является артропатия, частота которой достигает 20–25%. Поражение суставов чаще всего симметричное и затрагивает коленные суставы, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы кистей, плюснефаланговые суставы [17, 24]. Клинически артриты при тиреоидной недостаточности проявляются отечностью и болями в суставах, ограничением объема движений, скованностью, нестабильностью связочного аппарата, утолщением синовиальной оболочки, наличием невоспалительного выпота в суставные полости. На рентгенограмме, как правило,

патологических изменений не выявляют, редко возможен деструктивный артрит.

У 25–60% больных с гипотиреозом встречаются миопатии различной степени выраженности [25]. Описаны случаи гипотиреоидной рабдомиопатии, которая проявляется мышечной слабостью, болями в мышцах. При этом отмечается повышение уровня креатинфосфокиназы, миоглобина и трансаминазы [26].

Респираторные нарушения. Вследствие отека слизистой дыхательных путей могут возникать затруднение носового дыхания, осиплость голоса и симптомы хронического ларингита. Возможен выпот в плевральную полость. Также частым проявлением тиреоидной недостаточности является синдром апноэ во сне [4].

ДИАГНОСТИКА ГИПОТИРЕОЗА

Для постановки диагноза необходимо прежде всего гормональное обследование, включающее определение уровней ТТГ и свободного тироксина (T_4 св). Определение титра антител к ТПО и ТГ проводят для выявления АИТ. По результатам исследования возможны следующие варианты:

- манифестный гипотиреоз: ТТГ повышен, T_4 св снижен;
- субклинический гипотиреоз: ТТГ повышен, T_4 св в норме;
- вторичный гипотиреоз: ТТГ снижен, T_4 св снижен.

При проведении УЗИ щитовидной железы при наличии АИТ выявляют зоны пониженной эхогенности, неоднородность структуры. Размеры щитовидной железы в ряде случаев могут быть нормальными, но также возможно как уменьшение объема органа (атрофическая форма АИТ), так и его увеличение (гипертрофическая форма АИТ).

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА

Для лечения данного состояния используется заместительная гормональная терапия L-тироксинном. Доза назначаемого препарата зависит от возраста пациента, массы тела, причины гипотиреоза и сопутствующей патологии. При первичном гипотиреозе у лиц моложе 50 лет без тяжелой сердечно-сосудистой патологии дозу L-тироксина назначают из расчета 1,6 мкг на кг массы тела, при выраженном ожирении ориентируются на идеальную массу тела. Таким образом, ориентировочная доза препарата у женщин составляет 75–100 мкг/сут, у мужчин – 100–150 мкг/сут. Первоначальная доза составляет 50 мкг, далее следует ее увеличение до полной заместительной. Лечение послеоперационного гипотиреоза должно назначаться сразу после операции и с полной заместительной дозы [27].

Адекватность заместительной терапии гипотиреоза оценивают по содержанию ТТГ через 2–3 месяца после назначения полной дозы. Если уровень ТТГ пришел в норму, дальнейшее его исследование проводят через 4–6 месяцев. Далее, при достижении эутиреоидного состояния, контроль ТТГ производится ежегодно.

Особое внимание стоит уделить адекватному подбору дозы пациентам старше 50 лет или имеющим сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Правильное назначение заместительной гормональной терапии в этой

категории пациентов позволяет снизить риски развития нежелательных явлений, связанных с влиянием тиреоидных гормонов на миокард. Дело в том, что тиреоидные гормоны увеличивают частоту и силу сердечных сокращений, увеличивая потребность миокарда в кислороде. В условиях уже имеющейся коронарной недостаточности это может приводить к ухудшению кровоснабжения миокарда. Доза L-тироксина у таких пациентов составляет 0,9 мкг на кг массы тела. Терапию начинают с малых доз – 12,5–25 мкг/сут. Затем дозу увеличивают по 25 мкг/сут каждые 2 мес. под контролем ЭКГ до нормализации ТТГ. Период подбора дозы таких пациентов может достигать 6 мес. Если происходит появление или ухудшение кардиальной патологии (появление или усиление симптомов стенокардии), исследуют коронарный кровоток и корректируют сердечно-сосудистую терапию. Дозу препарата при этом уменьшают до предыдущей. Для улучшения адаптации к терапии тиреоидными гормонами при появлении тахикардии назначают небольшие дозы β -блокаторов. Повышение дозы L-тироксина возможно только при отсутствии болей в области сердца, повышения артериального давления и отрицательной динамики на ЭКГ. У пожилых

пациентов при трудности компенсации функции щитовидной железы уровень ТТГ может находиться в пределах до 10 мЕд/л, так как целью терапии гипотиреоза является уменьшение симптомов недостаточности тиреоидных гормонов без ухудшения состояния сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует множество «масок» гипотиреоза, что может приводить к ошибочному диагнозу. Тщательный сбор жалоб, анамнеза и осмотр пациента помогает установить правильный диагноз и вовремя назначить лечение. Особенно внимательно необходимо подходить к назначению заместительной терапии L-тироксином лицам пожилого возраста с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Доза препарата у таких пациентов ниже, и ее увеличение осуществляется под контролем самочувствия пациента, а также под контролем ЭКГ.



Поступила / Received 17.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 01.11.2019

Принята в печать / Accepted 07.11.2019

Список литературы

- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартирисян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(4):40–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25694491>.
- Zhang J., Zhao L., Gao Y., Liu M., Li T., Huang Y., et al. A classification of Hashimoto's thyroiditis based on immunohistochemistry for IgG4 and IgG. *Thyroid*. 2014;24(2):364–370. doi: 10.1089/thy.2013.0211.
- Sharma A.K., Arya R., Mehta R., Sharma R., Sharma A.K. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20(35):4411–4418. doi: 10.2174/09298673113206660255.
- Вернигородский В.С., Власенко М.В., Паламарчук А.В., Нежинская-Остапенко З.П., Литвинова С.В., Вильчинская Н.В., Шкаровская С.В. Терапевтические маски гипотиреоза. *Международный эндокринологический журнал*. 2018;14(5):503–507. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(2):16–21. doi: 10.14341/ket2014216-21.
- Капранова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;2(7):60–63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/pokazatel-lipidnogo-profila-i-funktsionalnoe-sostoyanie-miokarda-u-zhenshin-s-gipotireozom>.
- Волкова А.Р., Беркович О.А., Дора С.В., Дыгун О.Д. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):409–415. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24859718>.
- Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy. *JCEM*. 2003;88(8):3731–3737. doi: 10.1210/jc.2003-030039.
- Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):74–81. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
- Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Фескова А.А. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии. *Клиническая медицина*. 2015;93(1):13–17. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2015/issue-1/276-subclinical-hypothyroidism-as-a-cause-of-dyslipidemia/>.
- Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., Насимов Б.Т., Ипполитов Л.И. Особенности клинической картины, показателей качества жизни и когнитивных функций у пациентов с гипотиреозом разной этиологии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(1):44–54. doi: 10.14341/ket20140144-54.
- Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Н.А. Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами. *Клиническая и экспериментальная эндокринология*. 2014;10(4):26–33. doi: 10.14341/ket2014426-33.
- Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):61–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17700825>.
- Мельник А.А. Дисфункция щитовидной железы и заболевания почек. *Почки*. 2019;8(1):68–78. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157798.
- Орлова М.М., Родионова Т.И. Функциональное состояние почек у больных манифестным гипотиреозом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(2):333–338. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18211813>.
- Petkov Stoyanov V., Martin Navarro J.A., Mérida Herrero E., Gutiérrez Sánchez M.J. Decrease in renal function associated with hypothyroidism. *Nephrologia*. 2010;30(3):378–380. doi: 10.3265/Nephrologia.pre2010.apr.10350.
- Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А. Ревматические проявления гипотиреоза. *Современная ревматология*. 2017;11(2):47–53. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартирисян Н.С. Клинический случай аутоиммунного полигланулярного синдрома второго типа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013;9(1):47–50. Режим доступа: <https://cet-endojournals.ru/ket/article/view/6347>.
- Иловойская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. *Доктор.Ру*. 2018;6(150):49–55. doi: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55.
- Романенкова Ю.С., Кузьминова Т.И., Кызымко М.И. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;8-3(62):143–148. doi: 10.23670/IRL.201762058.
- Smith C.D., Grondin R., LeMaster W., Martin B., Gold B.T., Ain K.B. Reversible Cognitive, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism. *Thyroid*. 2015;25(1):28–36. doi: 10.1089/thy.2014.0371.
- Lepoutre T., Diebiche F., Gruson D., Daumerie C. Reduction of Miscarriages through Universal Screening and Treatment of Thyroid Autoimmune Diseases. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012;74:265–273. doi: 10.1159/000343759.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. *Клиническая медицина*. 2013;91(9):29–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20295989>.
- Radu L., Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120(2):244–251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483700>.
- Муравьева Г.В., Девликамова Ф.И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. *Практическая медицина*. 2013;1(38–41). Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18947202>.
- Кулагина Т.И., Корякова Н.В., Родионова О.А., Везикова Н.Н., Канноева И.И. Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(2):186–194. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: начало заместительной терапии. *Терапия*. 2016;(6):68–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28129087>.

References

- Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;(4):40-44. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_25694491_71034219.pdf.
- Zhang J., Zhao L., Gao Y., Liu M., Li T., Huang Y., et al. A classification of Hashimoto's thyroiditis based on immunohistochemistry for IgG4 and IgG. *Thyroid*. 2014;24(2):364-370. doi: 10.1089/thy.2013.0211.
- Sharma A.K., Arya R., Mehta R., Sharma R., Sharma A.K. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20(35):4411-4418. doi: 10.2174/09298673113206660255.
- Vernigorodsky V.S., Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V., Nezhinskay-Astapenko Z.P., Litvinova S.V., Vilchinskaya N.V., Shkarivska S.V. Therapeutic 'masks' of hypothyroidism. *Mіжнародний ендокринологічний журнал = International Journal of Endocrinology*. 2018;14(5):503-507. (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V., Kasakova L.V. The Relationship between TSH Values and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Subclinical Hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya = Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(2):16-21. (In Russ.) doi: 10.14341/ket20141216-21.
- Kapralova I.Yu. Indexes of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2014;2(7):60-63. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/pokazateli-lipidnogo-profilya-i-funktsionalnoe-sostoyanie-miokarda-u-zhenshin-s-gipotireozom>
- Volkova A.R., Berkovich O.A., Dora S.V., Dygun O.D. Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):409-415. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24859718>.
- Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy. *JCEM*. 2003;88(8):3731-3737. doi: 10.1210/jc.2003-030039.
- Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):74-81. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
- Budnevskiy A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva Ye.S., Fes'kova A.A. Subclinical hypothyroidism as one of the causes of dyslipidemia. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2015;93(1):13-17. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinical-medicine/view/journal/2015/issue-1/276-subclinical-hypothyroidism-as-a-cause-of-dyslipidemia/>
- Madiyarova M.Sch., Morgunova T.B., Fadeyev V.V., Nasimov B.T., Ippolitov L.I. Comparative Effectiveness of Replacement Therapy with L-thyroxine in Women with Postoperative and Autoimmune Hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya = Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(1):44-54. (In Russ.) doi: 10.14341/cet201410144-54.
- Petrov A.V., Lugovaya L.A., Strongin L.G., Nekrasova N.A. Undiagnosed hypothyroidism as risk factor of statin-induced rhabdomyolysis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya endokrinologiya = Clinical and experimental endocrinology*. 2014;10(4):26-33. (In Russ.) doi: 10.14341/ket2014426-33.
- Litvitskiy P.F. Endocrine pathology. Etiology and pathogenesis of endocrinopathy: dysfunction of thyroid and parathyroid glands. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(1):61-75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17700825>.
- Melnik A.A. Thyroid dysfunction and kidney diseases. *Pochki = Kidneys*. 2019;8(1):68-78. (In Russ.) doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157798
- Orlova M.M., Rodionova T.I. Functional state of kidneys in patients with clinical manifestations of hypothyroidism. *Saratovskiy Nauchno-meditsinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;8(2):333-338. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18211813>.
- Petkov Stoyanov V., Martín Navarro J.A., Mérida Herrero E., Gutiérrez Sánchez M.J. Decrease in renal function associated with hypothyroidism. *Nephrologia*. 2010;30(3):378-380. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Apr.10350.
- Teplova L.V., Ereemeva A.V., Baykova O.A., Suvorova N.A. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):47-53. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53.
- Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. A clinical case of autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya = Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(1):47-50. (In Russ.) Available at: <https://cet-endojournals.ru/ket/article/view/6347>
- Ilovaiskaya I.A. Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches. *Doctor.Ru*. 2018;6(150):49-55. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55.
- Romanenkova Yu.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I. Differential diagnostics of neurological deficiency in case of hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2017;8-3(62):143-148. (In Russ.) doi: 10.23670/IRL.2017.62.058.
- Smith C.D., Grondin R., LeMaster W., Martin B., Gold B.T., Ain K.B. Reversible Cognitive, Motor, and driving impairments in severe hypothyroidism. and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism. *Thyroid*. 2015;25(1):28-36. doi: 10.1089/thy.2014.0371.
- Lepoutre T., Debieve F., Gruson D., Daumerie C. Reduction of Miscarriages through Universal Screening and Treatment of Thyroid Autoimmune Diseases. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74:265-273. doi: 10.1159/000343759.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(9):29-33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20295989>.
- Radu L., Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120(2):244-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483700>.
- Muravieva G.V., Devlikamova F.I. Neuromuscular complications at thyroid diseases. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2013;1(1):38-41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18947202>.
- Kulagina T.I., Koriakova N.V., Rodionova O.A., Vezikova N.N., Kannoeva I.I. Severe depression and rhabdomyolysis as «masks» of primary hypothyroidism: clinical cases. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):186-194. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
- Morgunova T.B., Fadeev V.V. Hypothyroidism: initiation of replacement therapy. *Terapiya = Therapy*. 2016;(6):68-70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28129087>.

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: yulyadoll@mail.ru

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya Street, 443099 Samara, Russia; e-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru

Yuliya A. Dolgikh, Cand. of Sci. (Med), assistant of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya Street, 443099 Samara, Russia; e-mail: yulyadoll@mail.ru

Опыт применения сибутрамина в комбинации с микрокристаллической целлюлозой в клинической практике

Н.А. Петунина, ORCID: 0000-0001-9390-1200, e-mail: napetunina@mail.ru

М.Э. Тельнова✉, ORCID: 0000-0001-8007-9721, e-mail: milena.telnova@mail.ru

Е.В. Гончарова, ORCID: 0000-0001-7025-8427, e-mail: goncharova_ev@inbox.ru

Л.В. Трухина, ORCID: 0000-0001-8997-4984, e-mail: lvtruhina@gmail.com

Н.С. Мартиросян, ORCID: 0000-0002-0202-1257, e-mail: narinarine@list.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Интерес к проблеме ожирения не угасает на протяжении многих лет, поскольку ожирение в настоящее время является одной из наиболее распространенных патологий в мире, напрямую влияющих на качество и продолжительность жизни. Известно, что у пациентов с ожирением даже небольшое снижение массы тела (на 5–10% от исходных значений) улучшает метаболизм и снижает риск целого ряда сопутствующих заболеваний.

В статье отражена важность комплексного лечения ожирения, представлен положительный опыт применения препарата Редуксин (сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой) для снижения массы тела и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на конкретном клиническом примере у пациента с экзогенно-конституциональным ожирением и нарушением пищевого поведения.

При этом представлен случай ожирения у молодого человека 24 лет, когда еще другие составляющие метаболического синдрома (кроме артериальной гипертензии) не сформировались. Так, по итогам 24-недельного комплексного лечения у пациента было отмечено клинически значимое снижение массы тела (на 21,7% от исходных значений). Данные психологических исследований показали, что у пациента на фоне лечения не отмечено повышения уровня тревоги и депрессии, но в то же время улучшились показатели качества жизни согласно результатам тестирования опросника здоровья.

Представленный клинический случай согласуется с данными результатов программы «ПримаВера» и демонстрирует то, что снижение веса на фоне терапии препаратом сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой оказывает положительное влияние на параметры общего самочувствия и эмоциональный статус пациентов и приводит к улучшению качества жизни пациентов.

Следовательно, успешное лечение ожирения и удержание других достигнутых результатов являются залогом профилактики поражения сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: ожирение, пищевое поведение, качество жизни, сибутрамин, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Опыт применения сибутрамина в комбинации с микрокристаллической целлюлозой в клинической практике. *Медицинский совет*. 2019;(21):214-218. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-214-218.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using sibutramine in combination with microcrystalline cellulose in clinical practice

Nina A. Petunina, ORCID: 0000-0001-9390-1200, e-mail: napetunina@mail.ru

Milena E. Telnova✉, ORCID: 0000-0001-8007-9721, e-mail: milena.telnova@mail.ru, e-mail: milena.telnova@mail.ru

Ekaterina V. Goncharova, ORCID: 0000-0001-7025-8427, e-mail: goncharova_ev@inbox.ru

Lyubov V. Trukhina, ORCID: 0000-0001-8997-4984, e-mail: lvtruhina@gmail.com

Narine S. Martirosyan, ORCID: 0000-0002-0202-1257, e-mail: narinarine@list.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

Abstract

For many years, interest in the issue of obesity has not faded, as obesity is now one of the most common pathologies in the world that directly affects quality of life and lifespan. Even a slight weight loss (5-10% of baseline values) in obese patients is known to improve metabolism and reduce the risk of a range of comorbidities.

The article reflects the importance of comprehensive treatment of obesity, presents positive experience of using Reduxin (sibutramine in combination with microcrystalline cellulose) to reduce body weight and risk factors for cardiovascular disease in a specific clinical example in a patient with exogenous-constitutional obesity and eating disorders.

The case of obesity in a young man of 24 years old is presented, when other components of the metabolic syndrome (except for arterial hypertension) were not formed. Thus, following the results of 24-week complex treatment, clinically significant reduction

of body weight (by 21.7% of initial values) was observed in the patient. The data of psychological researches have shown that the patient has no increase of anxiety and depression level during treatment, but at the same time the indicators of quality of life according to the results of health questionnaire testing have improved.

This clinical case corresponds to the results of the PrimaVera program and demonstrates that weight loss during sibutramine therapy in combination with microcrystalline cellulose has a positive impact on the overall health and emotional status of patients and leads to improved quality of life.

Therefore, successful treatment of obesity and the maintenance of other outcomes are key to preventing cardiovascular disease.

Keywords: obesity, eating behavior, quality of life, sibutramine, cardiovascular system

For citation: Petunina N.A., Tel'nova M.E., Goncharova E.V., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. Experience of using sibutramine in combination with microcrystalline cellulose in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):214-218. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-214-218.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение является не только распространенной патологией, но и одной из важнейших социально значимых проблем здравоохранения. Согласно эпидемиологическим прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. ожирением будут страдать 33% мужчин и 26% женщин¹.

Тяжесть ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и некоторые виды онкологических заболеваний, только усиливают важность данной проблемы на современном этапе [1].

В то же время установлено, что при ожирении даже небольшое снижение массы тела примерно на 5–10% от исходного улучшает метаболизм и снижает риск целого ряда сопутствующих заболеваний [2].

Следовательно, борьба с избыточной массой тела и ожирением остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Однако использование для снижения массы тела только модификации образа жизни (диетотерапия, физические упражнения) часто не приносит клинически значимого и долгосрочного результата [3].

Установлено, что у пациентов, которым удалось снизить массу тела благодаря только немедикаментозным методам лечения, в дальнейшем редко удается удержать достигнутые результаты в течение года, а примерно в 65–70% случаев масса тела может стать даже больше исходных параметров [4]. Поэтому важно, чтобы программы по снижению массы тела были комплексными и содержали как модификацию образа жизни, коррекцию поведенческих аспектов жизни пациентов, так и фармакотерапию и были направлены не только на этап удержания массы тела, но и на удержание достигнутого результата.

Известно, что ожирение развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии. Следовательно, в основе патогенеза заболевания может лежать нарушение энергетического баланса.

В то же время в настоящий момент появляется ряд источников, которые представляют новые данные о пато-

генетических механизмах развития ожирения. Изучаются как центральные механизмы регуляции потребления и расхода энергии, так и роль непосредственно самой жировой ткани на развитие и прогрессирование ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Новые данные, которые получены в области изучения биологии адипоцита, позволяют считать жировую ткань не пассивным депо энергии, а важным эндокринным органом, играющим ключевую роль в энергетическом гомеостазе. В ней синтезируется большое количество биологически активных веществ (адипоцитокинов), которые рассматриваются в качестве возможных медиаторов метаболических нарушений эндотелиальной дисфункции [5].

Назначение фармакологических препаратов для лечения ожирения рекомендуется при ИМТ ≥ 30 кг/м или ИМТ 27–29,9 кг/м при наличии ассоциированных с ожирением состояний и факторов риска [5].

В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, лираглутид (3,0 мг), сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ).

Так, сибутрамин относят к селективному ингибитору обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы, он непосредственно воздействует на изменения типов пищевого поведения (ПП). Активация серотонинергических систем мозга приводит не столько к снижению аппетита, сколько к усилению и пролонгации чувства насыщения, что, в свою очередь, способствует уменьшению количества потребляемой пищи, включая перекусы, снимает пищевую зависимость, нормализует различные нарушения ПП, а также корректирует состояние психовегетативной сферы, что, безусловно, положительно влияет на снижение массы тела в целом. Сибутрамин действует на патогенетическое звено развития компульсивного переедания (нормализует активность лобной части мозга, особенно в области передней поясной извилины), увеличивая количество серотонина в синаптической щели. Достоинством сибутрамина перед другими аноректиками является незначительное влияние на допаминергическую систему, в связи с чем он не вызывает привыкания, синдрома отмены и лекарственной зависимости [6, 7].

Представляют интерес данные Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата сибутрамин в ком-

¹ Report on modelling adulthood obesity across the WHO European Region, prepared by consultants (led by T. Marsh and colleagues) for the WHO Regional Office for Europe in 2013, prepared by consultants (led by T. Marsh and colleagues) for the WHO Regional Office for Europe in 2013. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0015/243321/Russian-Federation-WHO-Country-Profile.pdf.

бинации с микрокристаллической целлюлозой для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике «ПримаВера».

Наблюдательная программа «ПримаВера» проводилась с ноября 2012 г. по июль 2015 г., в ней приняли участие 3 095 врачей и 98 774 больных из 142 городов РФ. Среди включенных в программу пациентов с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение» были мужчины (17,7%) и женщины (82,3%) в возрасте от 18 до 72 лет. Возможность включения пациента в программу определялась данными скрининга, позволившего оценить наличие или отсутствие противопоказаний к применению сибутрамина + МКЦ и свести к минимуму возможные риски терапии препаратом центрального действия [8].

Было показано, что 64,5% пациентов достигли клинически значимого снижения массы тела на 10% и более в течение 6 месяцев терапии, при этом 17,5% пациентов снизили массу тела более чем на 20%. Согласно дизайну исследования, часть пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела, но не достигших целевых значений, определенных лечащим врачом, продолжили медикаментозное лечение до 12 месяцев. В результате терапия в течение года у 37,6% пациентов обеспечила клинически значимое снижение массы тела на 10–20% и 20% и более у 52,1% и 42,1% пациентов соответственно. Важно отметить, что в рамках программы «ПримаВера» было подтверждено положительное действие препарата на динамику веса пациентов и отсутствие серьезных рисков проводимой терапии и серьезных нежелательных явлений при применении под наблюдением врача [8].

В связи с рассмотренными ранее данными мы хотим представить опыт ведения пациента с экзогенно-конституциональным ожирением и нарушением пищевого поведения. Предлагаем рассмотреть на конкретном клиническом примере эффективность применения лекарственного препарата для лечения ожирения – сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Л., 24 года, обратился на кафедру эндокринологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с жалобами на избыточный вес, повышенный аппетит, одышку при ходьбе.

По данным анамнеза: избыточный вес с детского возраста. При рождении вес 2 900 кг, рост 52 см.

Выраженную прибавку массы тела пациент отмечал с 15 лет, тогда начал предпринимать попытки к снижению веса (стал активно заниматься спортом). Однако в дальнейшем, примерно в возрасте 20 лет, после того, как прекратил занятия спортом, вес вновь стал активно увеличиваться.

В последующем вновь предпринимались попытки снижения веса на фоне немедикаментозного лечения (низкокалорийных диет) с положительным эффектом: максимальное снижение веса на 10 кг за 6 месяцев, однако поддержание веса было недолгосрочное. В дальнейшем на

фоне возвращения к исходному режиму питания и низкой физической активности отмечал повторный набор веса.

Наследственный анамнез отягощен по ожирению по материнской и отцовской линиям, а по СД2 и гипертонической болезни – по отцовской линии.

Пациент работает программистом. Ежедневная физическая активность низкая. Режим питания нерегулярный – прием пищи 1–2 раза в день, преимущественно во второй половине дня, завтраки отсутствуют, последний прием пищи – в 23.00–01.00. Со слов пациента, перед сном возможен прием продуктов. Пищевые предпочтения – жареное, легкоусвояемые углеводы (сладости), фастфуд.

На момент осмотра, а также данных анамнеза никакой медикаментозной терапии не получал.

Объективно при поступлении:

Состояние удовлетворительное, рост 176 см, вес 119 кг, ИМТ 38,4 кг/м².

Кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные, теплые на ощупь. На коже живота, бедер – светлые стрии. Распределение подкожно-жировой клетчатки преимущественно по абдоминальному типу. Окружность талии (ОТ) – 119 см, окружность бедер (ОБ) – 127 (соотношение ОТ/ОБ 0,93).

Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет, ЧД – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумов нет, АД – 135/80 мм рт. ст., ЧСС – 66 ударов в минуту. Пульсация периферических артерий сохранена в полном объеме.

Язык влажный, не обложен. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги.

Поколачивание по поясничной области безболезненно.

Щитовидная железа расположена в типичном месте, не увеличена (0 степени, ВОЗ, 2001), безболезненная, мягкоэластической консистенции, узловые образования не определялись.

Данные лабораторных методов исследования: общий холестерин – 4,22 ммоль/л (норма 0–5,30), липопротеиды низкой плотности (0,00–3,30) – 1,96 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (0,90–1,90) – 1,1 ммоль/л, триглицериды (0,00–1,70) – 1,11 ммоль/л, АЛТ – 15 Ед/л (0,0–34,0), АСТ – 22 Ед/л (0,0–31,0), глюкоза – 4,6 ммоль/л.

Уровень гликированного гемоглобина – 4,8%.

Уровень гормонов крови: пролактин 89 мЕд/л (73–407). ТТГ – 2,4 мЕд/л (0,4–4,0 мЕд/л), инсулин – 28,3 мкЕд/мл (3,0–25,0), общий тестостерон – 19,2 нмоль/л (12,1–30,2), индекс НОМА – 5,8 (норма < 2,77).

Анализ суточной мочи на экскрецию свободного кортизола: 132,8 нмоль/сут (120–400).

Таким образом, по данным клинических, биохимических и инструментальных методов обследования имеют место признаки гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, «мягкой» артериальной гипертензии у пациента с экзогенно-конституциональным ожирением II степени, по ВОЗ. По результатам проведенного гормонального обследования у пациента исключены эндокринные (вторичные) причины возникновения ожирения: гиперкортицизм, гипотиреоз, гиперпролактинемия.

По данным инструментальных методов исследования: На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 70 уд/мин, горизонтальная ЭОС.

УЗИ брюшной полости: патологии не выявлено.

Консультации специалистов:

Окулист: патологии не выявлено.

Пациенту было проведено анкетирование с использованием голландского опросника нарушений пищевого поведения (DEBQ) для оценки типов пищевого поведения. Для оценки социальной дезадаптации и фобии: шкала Либовица и шкала тревоги Шихана. Для оценки эмоционального состояния пациента использовалась «Шкала депрессии» Бека и «Шкала тревоги» Бека. Для оценки качества жизни использовался опросник здоровья (SF-36).

При интерпретации данных, полученных в ходе тестирования с использованием шкалы депрессии Бека, у пациента выявлена легкая депрессия. Так, суммарный балл по данному опроснику составил 16 (норма 0–13 баллов). Качество жизни пациента было протестировано с применением опросника здоровья (SF-36).

При оценке типов ПП с использованием опросника нарушений пищевого поведения (DEBQ) у пациента отмечено наличие экстернального пищевого поведения.

Так, при экстернальном типе ПП прием пищи может быть спровоцирован внешними стимулами, такими как накрытый стол, запах пищи, реклама продуктов, вид людей, принимающих пищу [9].

Учитывая современный подход к лечению ожирения, пациенту была рекомендована комплексная терапия, которая включала низкокалорийное питание, расширение/увеличение физической активности, изменение пищевого поведения и медикаментозную терапию: назначен препарат сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой в дозе 10 мг/сут.

Также проведено индивидуальное обучение пациента правилам питания, рекомендовано увеличение и расширение объема физической активности.

В ходе всего лечения у пациента регулярно осуществлялся контроль за уровнем АД и ЧСС. Пациент регулярно заполнял дневник питания и данные о ежедневной физической активности.

На фоне проводимой комплексной терапии (через 4 недели) отмечено снижение массы тела примерно на 7,5 кг и уменьшение ОТ на 6 см.

В течение первого месяца лечения пациент отмечал умеренную сухость во рту, но данный побочный эффект носил транзиторный характер, а следовательно, отмены фармакотерапии не потребовалось. В то же время, поскольку по результатам 4-недельного лечения выявлено снижение массы тела более чем на 5% от исходных значений, дозировку фармакопрепарата увеличивать нецелесообразно.

В дальнейшем через 12 и 24 недели комплексного лечения осуществлялось динамическое клинико-лабораторное и психологическое обследование пациента.

По итогам 24-недельного лечения снижение массы тела достигло 25,7 кг, что составило 21,7% от исходных значений массы тела, то есть после лечения вес пациента составил 92,3 кг, ИМТ – 29,8 кг/м², ОТ – 101 см, окруж-

ность бедер – ОБ – 117 (ОТ /ОБ 0,86). Следовательно, исходно у пациента диагностировано ожирение II степени, а после 24-недельного лечения удалось снизить массу тела до 29,8 кг/м², что соответствует избыточной массе тела (предожирению). Также клинически заметно изменились показатели ОТ и соотношения ОТ/ОБ.

На фоне проведенного 24-недельного лечения изменились показатели уровня инсулина и индекса НОМА, на фоне терапии Редуксином отмечалось снижение уровня инсулина до 17,1 мкЕд/мл, индекса НОМА – до 3,4. Другие лабораторные показатели сохранялись в референсных значениях, установленных для данных параметров.

Важно обратить внимание на то, что в процессе динамического наблюдения у пациента отмечалось постепенное снижение показателей АД, которое при измерении через 3 месяца было в пределах 130/72 мм рт. ст., при небольшом увеличении ЧСС до 70 ударов в минуту. Показатели уровня АД через 24 недели находились в пределах 126/70 мм рт. ст., а ЧСС – 66 ударов в минуту.

Результаты психологических исследований, которые были проведены через 24 недели после начала терапии, показали, что у пациента не отмечено повышения уровня тревоги и депрессии, но в то же время улучшились показатели качества жизни согласно результатам тестирования опросника здоровья (SF-36).

Таким образом, учитывая клинически значимый эффект, полученный в результате медикаментозного лечения, и хорошую переносимость препарата в дозе 10 мг/сут, пациенту можно рекомендовать прием фармакопрепарата в прежней дозе в течение года с целью удержания долгосрочного результата лечения, закрепления выработанных правильных привычек питания и улучшения качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример показывает важность использования в лечении ожирения именно комплексного подхода к проблеме снижения массы тела. При этом представлен случай ожирения у молодого человека 24 лет, когда еще другие составляющие метаболического синдрома, кроме наиболее раннего – артериальной гипертензии – не сформировались. Успешное лечение ожирения и удержание других достигнутых результатов являются залогом профилактики поражения сердечно-сосудистой системы.

Следует отметить, что большое значение имеют строго координированные взаимные усилия врача и больного. Представленный нами клинический случай согласуется с данными результатов программы «ПримаВера» и демонстрирует то, что снижение веса на фоне терапии препаратом сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой оказывает положительное влияние на параметры общего самочувствия и эмоциональный статус пациентов и приводит к улучшению качества жизни [8].



Поступила / Received 08.07.2019
Поступила после рецензирования / Revised 25.07.2019
Принята в печать / Accepted 20.09.2019

Список литературы

- Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Collins R., Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-332. doi: 10.1111/dom.12596.
- Loveman E., Frampton G.K., Shepherd J., Picot J., Cooper K., Bryant J., Welch K., Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011;15(2):1-182. doi: 10.3310/hta15020.
- Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14. doi: 10.1161/01.HYP.0000151325.83008.b4.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е. и соавт. Лечение морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70. doi: 10.14341/omet2018153-70.
- Логвинова О.В., Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Место препаратов центрального действия в алгоритмах лечения экзогенно-конституционального ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(2):18-23. doi: 10.14341/omet2017218-23.
- Фадеева М.И., Савельева Л.В., Голубкина Ю.Ю., Морозова Е.В., Моткова С.И. Коррекция нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):51-59. doi: 10.24411/2304-9529-2018-12005.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «Примавера». *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):36-44. doi: 10.14341/OMET2016136-44.
- Вознесенская Т.Г. Ожирение. Глава 9. Типология нарушений ПП и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. В кн.: *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты*. Москва: Медицинское информационное агентство; 2004:236-256.

References

- Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Collins R., Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-332. doi: 10.1111/dom.12596.
- Loveman E., Frampton G.K., Shepherd J., Picot J., Cooper K., Bryant J., Welch K., Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011;15(2):1-182. doi: 10.3310/hta15020.
- Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14. doi: 10.1161/01.HYP.0000151325.83008.b4.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A., Yashkov Yu.I., Neimark A.E. et al. Morbid obesity treatment in adults. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2018153-70.
- Logvinova O.V., Galieva M.O., Mazurina N.V., Troshina E.A. Logvinova O.V., Galieva M.O., Mazurina N.V., Troshina E.A. The place of central-acting drugs in the algorithms of treatment of primary obesity. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):18-23. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2017218-23.
- Fadeeva M.I., Savelyeva L.V., Golubkina Yu.Yu., Morozova E.V., Motkova S.I. Correction of eating disorders in obese patients. *Ehndokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):51-59. (In Russ.) doi: 10.24411/2304-9529-2018-12005.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program «Primavera». *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2016136-44.
- Voznesenskaya T.G. Obesity. Chapter 9. Typology of PP disorders and emotional-personality disorders in primary obesity and their correction. In the book: *Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects*. Moscow: Medical Information Agency; 2004:236-256. (In Russ.)

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: napetunina@mail.ru; eLibrary SPIN-код 9784-3616

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: milena.telnova@mail.ru; eLibrary SPIN-код 1007-4617

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: goncharova_ev@inbox.ru; eLibrary SPIN-код 7148-4669

Трухина Любовь Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: lvtruhina@gmail.com; eLibrary SPIN-код 2388-3053

Мартirosyan Нарине Степановна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: narinarine@list.ru; eLibrary SPIN-код 1893-8030

Information about the authors:

Nina A. Petunina, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Endocrinology at the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: napetunina@mail.ru; eLibrary SPIN 9784-3616

Milena E. Telnova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Endocrinology at the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: milena.telnova@mail.ru; eLibrary SPIN 1007-4617

Ekaterina V. Goncharova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Endocrinology at the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: goncharova_ev@inbox.ru; eLibrary SPIN 7148-4669

Lyubov V. Trukhina, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Endocrinology at the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: lvtruhina@gmail.com; eLibrary SPIN 2388-3053

Narine S. Martirosyan, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Endocrinology at the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: narinarine@list.ru; eLibrary SPIN 1893-8030

Опыт применения натрия фосфата в подготовке пациентов к исследованиям толстой кишки и выполнению оперативных вмешательств

С.Е. Каторкин✉, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru

П.С. Андреев, e-mail: pashaandreev@yandex.ru

С.Ю. Березкина, e-mail: berezkinasju@mail.ru

О.Е. Давыдова, e-mail: davidova77@yandex.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443079, Россия, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б

Резюме

В статье приведен опыт применения натрия фосфата у пациентов, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» в 2019 г. **Цель исследования:** оценить качество подготовки пациентов к исследованию толстой кишки препаратом натрия фосфат в условиях хирургического стационара. **Материал и методы.** Всего в исследовании приняли участие 50 пациентов, которые поступили в клинику госпитальной хирургии в 2019 г. по экстренным показаниям. Все пациенты были поделены на две группы. В исследование вошли пациенты в возрасте от 24 до 69 лет. Медиана возраста составила 55,1 в основной и 56,2 года в контрольной группе ($p = 0,06$). Среди пациентов обеих групп преобладали мужчины: 16 (64%) в I группе и 18 (72%) во II группе ($p = 0,08$). Средний срок появления жалоб по поводу кишечного кровотечения до обращения за помощью составил в основной группе $1,0 \pm 0,70$ сут, и в контрольной – $1,0 \pm 0,35$ сут ($p = 0,92$). В первую группу были включены 25 больных, которые готовились к колоноскопии препаратом натрия фосфата, во вторую группу – 25 пациентов, осуществлявших подготовку к исследованию препаратом Макрогол. **Результаты:** качество подготовки оценивали по Бостонской шкале. По всем изучаемым показателям исходно основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий. После выполнения колоноскопии были выявлены следующие нозологии. В первой группе пациентов у 9 – дивертикулярная болезнь ободочной кишки; у 4 – рак толстой кишки; 12 пациентов продолжили лечение с хроническим внутренним геморроем 2–3 ст. Во второй группе распределение было следующим: у 10 пациентов диагностирована дивертикулярная болезнь ободочной кишки; у 4 – рак толстой кишки; у 1 – аденоматозный полип поперечной ободочной кишки и у 10 пациентов – хронический внутренний геморрой 2–3 ст. Кроме того, все пациенты прошли анкетирование, по результатам которого было установлено, что применение препарата натрия фосфата удобнее для пациента не только по объему лекарственной дозы, но и по относительно приятным органолептическим свойствам. 45 пациентам после обследования толстой кишки было проведено консервативное лечение, пять прооперированы после выполнения колоноскопии и предоперационной подготовки. **Вывод:** по нашему мнению, качество подготовки пациентов с кишечными кровотечениями с применением препарата натрия сульфата и препарата Макрогол не отличается, однако препарат натрия сульфат предпочтителен ввиду более приятных органолептических свойств и меньшему объему употребляемого раствора.

Ключевые слова: толстый кишечник, патология, диагностика, натрия фосфат, Макрогол, колоноскопия

Для цитирования: Каторкин С.Е., Андреев П.С., Березкина С.Ю., Давыдова О.Е. Опыт применения натрия фосфата в подготовке пациентов к исследованиям толстой кишки и выполнению оперативных вмешательств. *Медицинский совет.* 2019;(21):220-223. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-220-223.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of patient preparation for colonoscopy and colonic surgery with sodium phosphate

Sergey E. Katorkin✉, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru

Pavel S. Andreev, e-mail: pashaandreev@yandex.ru

Svetlana Yu. Berezkina, e-mail: berezkinasju@mail.ru

Ol'ga E. Davydova, e-mail: davidova77@yandex.ru

Samara State Medical University; 165 B Karla Marxa Pr-t, Samara, 443079, Russia

Abstract

The article presents the experience of using sodium phosphate in patients, who were treated at the Clinic of Hospital Surgery of the Samara State Medical University Clinics in 2019. **Purpose of the study:** evaluate the quality of patient preparation for colonoscopy with sodium phosphate in surgical hospital environment. **Material and methods.** A total of 50 patients who were admitted for emergency indications to the Clinic of Hospital Surgery in 2019 were enrolled in the study. All patients were divided into two groups. The study included patients aged 24 to 69 years. The median age was 55.1 years in the treatment group and 56.2 years in the control group ($p = 0.06$). Men predominated in both groups: 16 (64%) in group 1 and 18 (72%) in group 2 ($p = 0.08$). The average time for submitting complaints about intestinal bleeding before seeking medical aid was 1.0 ± 0.70 days in the treatment group and 1.0 ± 0.35 days in the control group ($p = 0.92$). Group 1 included 25 patients, who were preparing for colonoscopy with sodium phosphate, Group 2 included 25 patients who were preparing for the examination with Macrogol. **Results:** the preparation quality was evaluated using the Boston Bowel Preparation Scale. Initially, the treatment and control groups did not have any statistically significant differences in all studied parameters. The colonoscopy identified the following nosologies. In Group 1, 9 patients had a

diverticular disease of the colon; 4 – colon cancer; 12 patients continued treatment of grade 2–3 chronic internal hemorrhoids. In Group 2, the patients were distributed as follows: 10 patients were diagnosed with diverticular disease of the colon; 4 – colon cancer; 1 – an adenomatous polyp of the transverse colon and 10 patients had grade 2–3 chronic internal hemorrhoids. In addition, all patients filled out the questionnaire, which showed that the use of sodium phosphate is more convenient for the patient not only in terms of the dosage, but also due to relatively pleasant organoleptic properties. After examination of the colon, 45 patients received conservative treatment, five were operated following the colonoscopy and preoperative preparation. **Conclusion:** we believe that the quality of preparation of patients with intestinal bleeding with sodium sulphate and Macrogol does not differ, however, sodium sulfate is preferable because of its more pleasant organoleptic properties and the smaller volume of solution used.

Keywords: colon, pathology, diagnosis, sodium phosphate, macrogol, colonoscopy

For citation: Katorkin S.E., Andreev P.S., Berezkina S.Yu., Davydova O.E. Experience of patient preparation for colonoscopy and colonic surgery with sodium phosphate. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):220-223. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-220-223.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Патология толстой кишки занимает одну из лидирующих позиций не только в специализированных, но и в хирургических стационарах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 30 годам в анамнезе у 25% населения диагностировано хотя бы одно заболевание желудочно-кишечного тракта. Доля пациентов, обращающихся за экстренной помощью в хирургические стационары в связи с осложненным течением заболеваний толстой кишки или госпитализированных впервые с кишечными кровотечениями неясной этиологии, неуклонно растет. Причинами таких кровотечений могут быть как патология анального канала в виде геморроидальной болезни, так и поражения вышележащих отделов толстой кишки [2]. В условиях оказания ургентной помощи таким пациентам важную роль играет своевременная диагностика с целью определения адекватной тактики лечения. «Золотым стандартом» исследования толстой кишки, терминального отдела подвздошной кишки, осмотра слизистой и по нынешний день является колоноскопия. На результат этого исследования влияют многие факторы, важнейшим из которых является качество подготовки пациентов¹. Неполный осмотр из-за плохого очищения толстой кишки приводит к потере времени как ключевого момента, влияющего на результат лечения пациента [3]. Кроме того, появляются дополнительные затраты, связанные с обработкой эндоскопического оборудования, необходимостью повторной подготовки и исследований пациентов, возрастающей нагрузкой на медицинский персонал. Поэтому нами была определена необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить качество подготовки пациентов к исследованию толстой кишки препаратом натрия фосфат в условиях хирургического стационара.

Материал и методы. На базе клиник Самарского государственного медицинского университета нами было проведено исследование, в котором приняли участие 50 пациентов, поступивших в клинику госпитальной хирургии в 2019 г. в экстренном порядке с диагнозом «кишечное кровотечение неясной этиологии».

Проведенное исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной

медицинской ассоциации (Форталеза, 2013) [4] и трехстороннему Соглашению по надлежащей клинической практике (ICH GCP) [5]. Конфиденциальность информации о данных пациентов была защищена действующим законодательством и нормативными актами.

Основными критериями включения пациентов в исследование были: возраст более 18 лет; отсутствие в период исследования подтвержденной беременности; данное пациентом добровольное информированное согласие на участие в исследовании; наличие у пациента диагноза «кишечное кровотечение неясной этиологии».

Исключение пациентов из исследования проводилось по следующим критериям: отказ пациента от участия на любом этапе пребывания в стационаре; невозможность сотрудничества с пациентом; наличие беременности или период лактации; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные сопутствующие заболевания; острые вирусные инфекции; участие в других клинических исследованиях в настоящее время или в течение последних 3-х месяцев; прием антикоагулянтов; индивидуальная непереносимость исследуемого препарата.

Пациенты методом случайной выборки были распределены на основную (I) и контрольную (II) группы. Группы сопоставимы по возрасту и полу пациентов, анамнезу заболевания. В I группу включено 25 пациентов с четными номерами, а в группу II – 25 пациентов с нечетными номерами историй болезни.

В исследование вошли пациенты в возрасте от 24 до 69 лет. Медиана возраста составила 55,1 в основной и 56,2 года в контрольной группе ($p = 0,06$). Среди пациентов обеих групп преобладали мужчины: 16 (64%) в I группе и 18 (72%) во II группе ($p = 0,08$). Средний срок появления жалоб по поводу кишечного кровотечения до обращения за помощью составил в основной группе $1,0 \pm 0,70$ сут, и в контрольной – $1,0 \pm 0,35$ сут ($p = 0,92$).

В первой группе острая кровопотеря легкой степени выявлена у 10 пациентов, средняя – у 11 и тяжелая – у 4. В контрольной группе у 9 больных была легкая кровопотеря, у 11 пациентов – средняя и у 5 – тяжелая степень кровопотери. Гемотрансфузия ни одному пациенту обеих групп не выполнялась. До госпитализации обследование толстой кишки и лечение не проводилось.

Всем пациентам при поступлении в стационар на этапе приемного отделения была выполнена фиброгастродуоденоскопия для исключения источника кровотечения из верх-

¹ Материалы образовательного проекта: Качество колоноскопии / <https://endoexpert.ru/quacol/0-quacol/broshyura/2019>. - 40 с.

них отделов желудочно-кишечного тракта. Также всем пациентам, кроме гемостатической, инфузионной терапии был назначен строгий постельный режим и диета, направленная на нормализацию функции кишечника и дефекации.

Основные этапы исследования:

- 1) скрининг и рандомизация;
- 2) фаза проведения активной терапии – с момента поступления в стационар;
- 3) определение удобства для пациента приема препарата путем анкетирования;
- 4) определение качества подготовки к колоноскопии по Бостонской шкале.

Исследование включало:

- 1) сбор анамнеза заболевания;
- 2) физикальное и проктологическое обследование (пальцевое исследование, колоноскопия);
- 3) общеклинические анализы крови;
- 4) тест на определение беременности у женщин детородного возраста;
- 5) колоноскопию.

Подготовку к колоноскопии осуществляли накануне назначенного исследования. Соблюдение бесшлаковой диеты и прием слабительного препарата. Пациенты первой группы получали натрия фосфат; пациенты второй группы – Макрогол.

Нами разработаны анкеты, содержащие в себе четыре пункта, которые характеризуют удобство и наличие побочных эффектов после приема слабительного препарата. Они просты в использовании и понятны для пациентов. 1 балл – плохо; 2 балла – удовлетворительно; 3 балла – хорошо; 4 балла – отлично.

Оценку безопасности осуществляли путем изучения количества и выраженности побочных реакций в ходе исследования.

Проведено сравнение качества подготовки кишечника к колоноскопии в основной и контрольной группах. Качество подготовки толстой кишки к колоноскопии рассчитывали по Бостонской шкале, согласно которой толстая кишка условно делится на три сегмента: правые отделы толстой, средние и левые отделы (рис.).

Степень очистки каждого сегмента оценивали от 0 до 3 баллов (рис.):

- 0 баллов – оформленные каловые массы, осмотр слизистой невозможен;
- 1 балл – слизистая оболочка доступна для осмотра частично из-за наличия каловых масс;
- 2 балла – жидкое кашицеобразное содержимое, затрудняющее детальный осмотр слизистой;
- 3 балла – чистая слизистая оболочка кишки.

Суммарное количество баллов отражало степень визуализации слизистой оболочки. Подготовка толстой кишки считалась отличной при сумме баллов 9, хорошей – 7–8 баллов, удовлетворительной – 6 баллов, плохой – 5 и менее баллов.

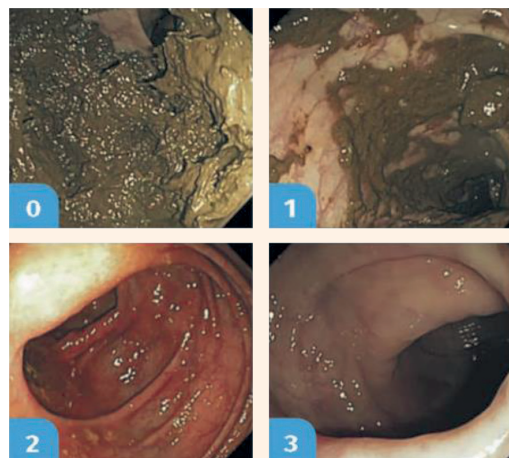
Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики в программе Microsoft Excel. Использовались корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, *t*-тест Стьюдента, критерий χ^2 Пирсона. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевой гипотезы составляли $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все включенные в исследование пациенты ($n = 50$) завершили его полностью. По всем изучаемым показателям исходно основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий. После выполнения колоноскопии были выявлены следующие нозологии. В первой группе пациентов у 9 – дивертикулярная болезнь ободочной кишки; у 4 – рак толстой кишки; 12 пациентов продолжили лечение с хроническим внутренним геморроем 2–3 ст. Во второй группе распределение было следующим: у 10 пациентов диагностирована дивертикулярная болезнь ободочной кишки; у 4 – рак толстой кишки; у 1 – аденоматозный полип поперечной ободочной кишки и у 10 пациентов – хронический внутренний геморрой 2–3 ст. 45 пациентов продолжили консервативное лечение. Пятерым выполнены оперативные вмешательства в связи с неэффективностью консервативной терапии – закрытая геморроидэктомия – двум в основной группе и троим в контрольной.

● **Рисунок.** Бостонская шкала оценки подготовки кишечника

● **Figure.** Boston Bowel Preparation Scale



Количественная оценка подготовки проводится по 3 сегментам:

- правые отделы толстой кишки (восходящая ободочная кишка)
- средние отделы (поперечно-ободочная кишка)
- левые отделы (нисходящая и сигмовидная ободочная кишка, прямая кишка)

Подготовка оценивается после дополнительного отмывания слизистой оболочки толстой кишки, если в этом есть необходимость

Адекватная подготовка:

общая сумма ≥ 6 и/или при условии, что каждый сегмент ≥ 2 .

● **Таблица.** Качество подготовки толстой кишки к колоноскопии по группам

● **Table.** Quality of colon preparation for colonoscopy in groups

Качество подготовки	Основная группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)
Отличное	8 (32%)	9 (36%)
Хорошее	14 (56%)	10 (40%)
Удовлетворительное	2 (8%)	4 (16%)
Плохое	1 (4%)	2 (8%)

В ходе анкетирования нами было выявлено, что пациенты первой группы, проходившие подготовку препаратом натрия фосфат, набрали наибольшее суммарное количество баллов – 93, в то время как пациенты второй группы – 74 балла. Помимо этого, многие пациенты отмечали, что Макрогол имеет слабовыраженный солоноватый вкус, вначале практически незаметный, а также большой объем употребляемого раствора – 4 литра.

Принимая натрия фосфат, пациенты ощущали сладковатый лимонный вкус, иногда вызывающий тошноту. Однако необходимый объем принимаемой жидкости значительно меньше – всего лишь 2 стакана (около 400–500 мл) этого препарата.

Распределение пациентов по степени качества подготовки кишечника к колоноскопии в основной и контрольной группах представлено в *таблице*.

У большинства пациентов нами была отмечена адекватная подготовка кишечника к исследованию: 96% в основной и 92% в контрольной группе. Количество пациентов с отличной подготовкой составило 8 (32%) и 9 (36%) соответственно; с хорошей – 14 (56%) и 10 (%); с удовлетворительной – 2 (8%) и 4 (8%). Статистически значимого различия по качеству подготовки кишечника препаратами натрия сульфата и Макрогол у пациентов с кишечным кровотечением в сравниваемых группах не выявлено ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему мнению, качество подготовки пациентов с кишечными кровотечениями с применением препарата натрия сульфата и препарата Макрогол не отличается, однако препарат натрия сульфат предпочтителен ввиду более приятных органолептических свойств и меньшему объему употребляемого раствора.

Поступила / Received 24.06.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2019
Принята в печать / Accepted 25.08.2019

Список литературы

1. Воробьев Г.И. *Основы колопроктологии*. М., 2006. 432 с.
2. Шелыгин Ю.А. (ред.) *Клинические рекомендации. Колопроктология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 528 с.
3. Сотников В.Н., Разживина А.А., Дубинская К.А., Перевозников, Сотников А.В., Веселов В.В. и др. *Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки*. М.: Экстрапринт; 2006. 280 с.
4. Красовский В.С., Ермолаева Ю.Н., Каява А.С. Международно-правовые механизмы защиты прав испытуемых в процессе биомедицинского экспериментирования. *Наука, образование и инновации*. Сборник статей. Саратов; 2016:85–89.
5. Kaur S., Choy C.Y. Ethical considerations in clinical trials: a critique of the ICH-GCP guideline. *Dev World Bioeth.* 2014;14(1):20–28. doi: 10.1111/dewb.12004.

References

1. Vorob'ev G.I. *Basics of coloproctology*. Moscow; 2006. 432 p. (In Russ.)
2. Shelygin Yu.A. (ed.) *Clinical guidelines. Coloproctology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 528 p. (In Russ.)
3. Sotnikov V.N., Razzhivina A.A., Dubinskaya K.A., Perevoznikov, Sotnikov A.V., Veselov V.V. et al. *Colonoscopy in the diagnosis of colon diseases*. Moscow, Extraprint; 2006. 280 p. (In Russ.)
4. Krasovskiy V.S., Ermolaeva Yu.N., Kayava A.S. International legal mechanisms for protecting the rights of subjects in the biomedical experimentation process. *Nauka, obrazovanie i innovatsii = Science, education and innovation*. Collected works. Saratov; 2016. P. 85–89. (In Russ.)
5. Kaur S., Choy C.Y. Ethical considerations in clinical trials: a critique of the ICH-GCP guideline. *Dev World Bioeth.* 2014;14(1):20–28. doi: 10.1111/dewb.12004.

Информация об авторах:

Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443079, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б; e-mail: katorkinse@mail.ru

Андреев Павел Сергеевич, к.м.н., врач-колопроктолог, доцент кафедры госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443079, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б; e-mail: pashaandreev@yandex.ru

Березкина Светлана Юрьевна, к.м.н., врач-эндоскопист клиник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443079, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б; e-mail: berezkinasju@mail.ru

Давыдова Ольга Евгеньевна, к.м.н., врач-колопроктолог клиники госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443079, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б; e-mail: davidova77@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey E. Katorkin, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Chair and Clinic of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 165 B Karla Marxa Pr-t, Samara, 443079, Russia, e-mail: katorkinse@mail.ru

Pavel S. Andreev, Cand. of Sci. (Med.), Coloproctologist, Associate Professor of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 165 B Pr-t Karla Marxa, Samara, 443079, Russia, e-mail: pashaandreev@yandex.ru

Svetlana Yu. Berezkina, Cand. of Sci. (Med.), Endoscopist of Clinics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 165 B Karla Marxa Pr-t, Samara, 443079, Russia, e-mail: berezkinasju@mail.ru

Ol'ga E. Davydova, Cand. of Sci. (Med.), Coloproctologist, Clinic of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 165 B Karla Marxa Pr-t, Samara, 443079, Russia, e-mail: davidova77@yandex.ru

Клиническое значение отека костного мозга на поздних стадиях остеоартрита

А.В. Снигирева¹, ORCID: 0000-0002-3163-102X, e-mail: n0613@yandex.ru

С.М. Носков¹, ORCID: 0000-0003-3456-9409, e-mail: noskov03@gmail.com

М.Л. Максимов^{2,3}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) при остеоартрите позволило одновременно детализировать состояние хряща, субхондральной кости, менисков, связок, синовиальной оболочки. В ряде исследований была обнаружена взаимосвязь отека костного мозга (ОКМ) и интенсивности болевого синдрома, прогрессирования ОА, риска тотального эндопротезирования коленных суставов. В других исследованиях достоверной связи ОКМ с клиническими проявлениями ОА не было выявлено. Высказано мнение, что ОКМ при ОА, приводящий к изнурительным болям, не связан с травмой и определяется увеличением внеклеточной жидкости. При анализе МРТ-изображений коленных суставов 80 пациентов с 1–3 рентгенологической стадией остеоартрита коленных суставов обнаружена статистически достоверная зависимость между наличием отека костного мозга и толщиной хряща бедренной и большеберцовой кости, разрывом и дегградацией медиальных менисков, наличием кист Бейкера и утолщением синовиальной оболочки. Не обнаружено достоверной связи с наличием и выраженностью синовиита. Представлен обзор данных о влиянии различных методов консервативной терапии на отек костного мозга при остеоартрите. Витамин D не оказывал положительного влияния на ОКМ. Золедроновая кислота достоверно воздействовала на ОКМ и величину боли. При сравнении влияния простациклина (Илопрост) и бисфосфонатов (Бондронат) на клиническую и МРТ-картину ОА коленных суставов улучшение показателей было больше в группе простациклина, чем в группе бисфосфоната, однако разница не была существенной. В целом применение основных антиостеопорозных препаратов не выявило качеств, обосновывающих их применение в лечении ОА.

Таким образом, ОКМ представляет интерес как с точки зрения патогенеза ОА, так и как показатель эффективности проводимой терапии ОА. Полученные нами данные демонстрируют большую частоту встречаемости ОКМ на поздних стадиях ОА. Влияние фармакологических методов терапии на ОКМ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеоартрит, патогенез, отек костного мозга, магнитно-резонансная томография, лечение

Для цитирования: Снигирева А.В., Носков С.М., Максимов М.А. Клиническое значение отека костного мозга на поздних стадиях остеоартрита. *Медицинский совет*. 2019;(21):224-230. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-224-230.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of bone marrow edema in the late stages of osteoarthritis

Anna V. Snigireva¹, ORCID: 0000-0002-3163-102X, e-mail: n0613@yandex.ru

Sergey M. Noskov¹, ORCID: 0000-0003-3456-9409, e-mail: noskov03@gmail.com

Maksim L. Maksimov^{2,3}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russia, 150000

² Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 11, Musthari St., Kazan, 420012, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The use of magnetic resonance imaging (MRI) for osteoarthritis made it possible to simultaneously detail the state of cartilage, subchondral bone, menisci, ligaments, and synovial membrane. In some studies, a correlation was found between bone marrow edema (BME) and the intensity of the pain syndrome, the progression of OA and the risk of total knee replacement. In other studies, these data were not confirmed. It has been suggested that BME in OA, leading to debilitating pain, is not associated with trauma and is determined by an increase in extracellular fluid. Analysis of MRI images of 80 patients with 1-3 stages of knee osteoarthritis revealed a statistically significant relationship between the presence of bone marrow edema and the thickness of the cartilage of the femur and tibia, rupture and degradation of the medial menisci, the presence of Baker cysts and thickening of

the synovial membrane. No reliable relationship was found with the presence and severity of synovitis. A review of data on the effect of various methods of conservative therapy on bone marrow edema in osteoarthritis is presented. The effect of anti-osteoporotic drugs, prostacyclin, Pentosan polysulfate sodium chondroitin sulfate is considered.

Thus, OKM is of interest both in terms of the pathogenesis of OA and as an indicator of the effectiveness of the treatment of OA. Our data demonstrate a high incidence of OKM in the late stages of OA. The effect of pharmacological therapies on OKM requires further study.

Keywords: osteoarthritis, pathogenesis, bone marrow edema, magnetic resonance imaging, therapy

For citation: Snigireva A.V., Noskov S.M., Maksimov M.L. Clinical significance of bone marrow edema at late stages of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):224-230. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-224-230.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным официальной статистики государственной системы здравоохранения, в России наблюдается неуклонный рост общей и первичной заболеваемости остеоартритом (ОА). За 20 лет количество пациентов с ОА выросло на 260%. Максимальная заболеваемость зафиксирована у граждан старше трудоспособного возраста – 70,4 на 1000, что более чем в 3,8 раза больше аналогичного показателя у населения трудоспособного возраста [1]. По данным Фрамингемского исследования, рентгенологические признаки ОА коленного сустава выявлялись у 19%, а симптоматический ОА коленного сустава диагностирован приблизительно у 7% взрослых в возрасте ≥45 лет, в то время как в Johnston County Osteoarthritis Project – примерно у 28% и 17% лиц старше 45 лет соответственно [2]. По данным ВОЗ, ожидается, что из-за старения населения и эпидемии ожирения ОА к 2020 г. станет четвертой по значимости причиной инвалидности [3]. Несмотря на большой научный интерес и социальную значимость проблемы, знания профилактики развития и прогрессирования ОА имеют существенные пробелы [4].

Новейшие методы терапии ОА направлены в основном на восстановление хряща: использование обогащенной тромбоцитами плазмы, микрофрактурирование, аутологичная трансплантация тромбоцитов [5]. В то же время ОА классически рассматривается как заболевание не только суставного хряща, но и мышц, связок, суставной капсулы, синовиальной оболочки, субхондральной кости, а также нервов, иннервирующих указанные структуры [6]. Сам по себе суставной хрящ аваскулярен, лишен иннервации, и его благополучие напрямую зависит от состояния окружающих тканей. Патология, определяемая в субхондральной кости – изменение минеральной плотности кости, остеопороз, остеосклероз, выявляемые при рентгенографии сустава, – включены в критерии диагноза и определение стадии заболевания.

Появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило оценивать состояние хряща (его истончение, разрушение, трещины), изменения связок и менисков, выявлять признаки отека костного мозга (ОКМ) [7]. Появление этих данных акцентировало внимание ревматологов на диагностике и терапии «раннего» остеоартрита, в то время как эффективным способом лечения ОА на поздних стадиях остается хирургическое вмешательство.

ОТЕК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Принято считать, что при ОА могут быть два различных вида отека костного мозга (ОКМ). Первый тип связан с травмой сустава и имеет тенденцию к разрешению в течение нескольких недель или месяцев [8]. При травме продукты распада клеток и межклеточного матрикса активируют Toll-рецепторы, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы-2, матричных металлопротеиназ и развитию субклинического «катаболического» воспаления. Параллельно активируется образование резолвинов и противовоспалительных цитокинов, которые при прекращении повреждающего воздействия приводят к разрешению воспаления [9]. Этот тип ОКМ не имеет каких-либо долгосрочных последствий [10].

Хронизацию низкоинтенсивного воспаления при ОА связывают с генетическими дефектами иммунной системы, врожденным и приобретенным нарушением биомеханики движений, метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет) [5]. Второй тип ОКМ протекает без травм и может быть связан с быстротой прогрессирования ОА. Эта гипотеза формировалась на основе ряда проведенных исследований. Вначале были опубликованы данные о возможной зависимости между травматическим ОКМ и интенсивностью болевого синдрома [11]. Далее была зарегистрирована связь между ОКМ и дальнейшим прогрессированием ОА [12]. В последующем было установлено, что нарастающий со временем ОКМ сопровождается большей потерей хряща по сравнению с неизменным ОКМ [13].

Однако результаты не всех исследований носили столь однозначный характер. При высокой частоте выявления по данным МРТ ОКМ, повреждения менисков и связок у больных с быстропрогрессирующим ОА, корреляции между ОКМ и клинической картиной не удалось выявить [14]. Зафиксировано отсутствие ассоциации визуализированного ОКМ с клиническими симптомами и связь последних с выраженным синовиальным выпотом и остеопитами в пателло-фemorальном сочленении [15].

Прижизненным проявлением ОКМ является появление болезненности при поколачивании по кости над областью отека. В качестве диагностического теста и скринингового метода для дальнейшего МРТ-исследования был предложен простой тест с поколачиванием

молоточком. Оценка боли по ВАШ колебалась от 3,7 ($\pm 2,1$ см) для квадрантов, пораженных ОКМ, до 0,85 ($\pm 0,85$) в болезненных коленях без ОКМ. Чувствительность метода составила 90,4%, специфичность – 83,7%, положительное прогностическое значение – 73,4% и отрицательное прогностическое значение – 94,6% [16].

Какова же природа ОКМ? В нескольких исследованиях была изучена гистопатология ОКМ при ОА. Было продемонстрировано, что субхондральные изменения костного мозга присутствовали у 7 из 9 пациентов, перенесших эндопротезирование коленных суставов. Гистологически в этих регионах обнаружены очаговые участки, в которых фиброзная ткань заменила жировой костный мозг в субхондральном трабекулярном пространстве [17]. В похожей работе на 16 случаях эндопротезирования коленного сустава картина ОКМ состояла из нормальной ткани и небольшого числа незначительных аномалий, включая некроз и фиброз костного мозга, аномальные трабекулы, отек и кровоизлияние в костный мозг. Авторы пришли к выводу, что рисунок ОКМ при ОА коленных суставов представляет собой ряд неспецифических гистологических нарушений [11]. Высказано мнение, что ОКМ при ОА, приводящий к изнурительным болям, не связан с травмой и определяется увеличением внеклеточной жидкости, выявление которой гистопатологическими методами практически невозможно [18]. В последнее время превалирует точка зрения, что МРТ-сигналы, связанные с ОКМ, возникают при ОА из-за увеличения концентрации крови и интерстициальных жидкостей (в том числе инфильтрирующих макрофагов) в областях трабекулярных микротрещин и коллапса в костном мозге [19, 20].

В большом исследовании на 1283 коленных суставах пытались решить вопрос о роли полнослойной потери хряща или ОКМ в происхождении кистовидной перестройки субхондральной кости. Теория интрузии связана с проникновением синовиальной жидкости в субхондральную кость через трещины или изъязвления хряща с последующим развитием кистозных полостей. Теория костной контузии предполагает, что кистовидная перестройка является следствием травматического некроза кости при воздействии двух противоположных суставных поверхностей. Была обнаружена сильная и значимая ассоциация кистовидной перестройки с ОКМ в том же субрегионе со значительно меньшей ролью полнослойной потери хряща [21].

Изучена зависимость наличия ОКМ у больных ОА с вероятностью тотального протезирования коленных суставов в последующие три года [22]. Были обследованы две группы больных. В первую вошли 25 пациентов с ОА с отсутствием ОКМ на МРТ (четверо мужчин и 21 женщина; средний возраст – 49,3 года). Во вторую группу вошли больные ОА с ОКМ (48 пациентов: 23 мужчины и 25 женщин; средний возраст – 55,5 лет). ОКМ ранжировали в четырех категориях: отсутствие, фокальный, глобальный и кистозная перестройка. Установлено, что у больных ОА с любой категорией ОКМ вероятность тотального протезирования в 8,95 раза ($p=0,016$) выше, чем у пациентов без

ОКМ. Более того, у лиц с глобальным ОКМ вероятность протезирования в 13,05 раза ($p<0,01$) больше, чем у лиц без ОКМ, и в 5,45 раза ($p<0,05$) больше, чем у пациентов без глобального ОКМ. Авторы не выявили корреляции частоты последующего эндопротезирования с разрывами мениском и потерей хрящевой ткани. Сделано заключение, что даже с поправкой на возраст ОКМ при ОА определяет повышенный риск тотального эндопротезирования, причем наихудший прогноз имеют пациенты с глобальным ОКМ.

По данным Garnero P и соавторов, изменение интенсивности ОКМ у больных ОА коленных суставов с болевым синдромом в течение трехмесячного периода наблюдения выявлены у 30% обследованных (377 пациентов с болезненным ОА коленного сустава (76% женщин, средний возраст 63 года, средняя длительность заболевания 6,6 лет). За этот срок уменьшение интенсивности ОКМ отмечено у 9,8%, увеличение – у 18,8%. Неизменная картина на МРТ отмечалась в 71,4% случаев. Авторы обнаружили, что при увеличении ОКМ наблюдается возрастание мочевого экскреции С-телопептида II типа коллагена (uCTX-II), являющегося продуктом деградации хряща и предиктором рентгенологического прогрессирования ОА. При уменьшении ОКМ было отмечено снижение CTX-II в моче [23].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Нами проанализированы результаты МРТ коленных суставов 80 пациентов с симптоматическим остеоартритом (женщины – 90%, средний возраст $59,02 \pm 8,56$ лет, длительность болезни $7,57 \pm 8,37$ лет, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале $62,06 \pm 8,85$ мм). Распределение по рентгенологическим стадиям представлено в *таблице 1*.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных остеоартритом
● **Table 1.** Clinical characteristics of osteoarthritis patients

Учитываемые параметры	Количество	Проценты
Всего больных	80	100
Возраст	$59,02 \pm 8,56$	
Пол:		
• женский	72	90
• мужской	8	10
Длительность заболевания	$7,57 \pm 8,37$	
Рентгенологическая стадия		
• I	26	32,5
• II	38	47,5
• III	16	20
Оценка боли по ВАШ	$62,06 \pm 8,85$	

МРТ-исследование проводилось на томографе SiemensAvanto. Напряженность магнитного поля 1,5 Тесла. Для исследования коленного сустава используется специализированная катушка. Исследование осуществляется в трех плоскостях. Полученные изображения взвешены

по T1, T2 и протонной плотности (PD) с жироподавлением. Толщина среза 3 мм.

1 пациент был исключен из исследования, т.к. на МРТ был обнаружен внутрисуставной перелом медиального мыщелка бедренной кости с признаками консолидации. Статистический анализ проводился компьютерной программой STATISTICA® (Data analysis software system, Stat Soft, Inc.) релиз 10.0 с расчетом непараметрического критерия χ^2 .

В таблице 2 представлены данные о наличии ОКМ у больных ОА в зависимости от поражения различных суставных структур.

ОКМ достоверно чаще выявлялся при увеличении тяжести остеоартрита (невыраженный – 15,6%, умеренно выраженный – 76,2%, выраженный – 96,2%), $\chi^2 = 42,04$, $p < 0,001$. При наличии дефекта хряща на всю толщину (хондромалиция 4-й степени) у 100% пациентов присутствовал субхондральный ОКМ как в бедренной, так и в большеберцовой кости, в то время как при толщине хряща более 2,5 мм в большеберцовой кости ОКМ не выявлялся, в бедренной кости обнаруживался у одного пациента. Частота встречаемости ОКМ в медиальных мыщелках как большеберцовой, так и бедренной кости достоверно увеличивается с потерей хряща ($\chi^2 = 20,99$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 20,18$, $p < 0,001$ соответственно). ОКМ достоверно реже встречался при отсутствии описания остеофитов на МРТ (в 30,3% случаев) против 78,2% случаев у пациентов с наличием остеофитов ($\chi^2 = 16,25$, $p < 0,001$). Любой разрыв медиального мениска сопровождался ОКМ у 21 из 28 пациентов (75%, $\chi^2 = 5,016$, $p = 0,026$). При этом чем грубее было повреждение мениска (по классификации Stoller), тем чаще выявлялся ОКМ ($\chi^2 = 21,11$, $p < 0,001$). Особенно четко увеличение встречаемости ОКМ прослеживается при 3а стадии (у 15 из 19 пациентов – 78,9%) и 2b стадии (у 17 из 20 пациентов – 85%). У обозначенной выборки пациентов не было выявлено различий частоты встречаемости ОКМ в зависимости от наличия и выраженности синовиального выпота: при отсутствии выпота из четырех пациентов у двух обнаруживался ОКМ, у двух – нет. При выраженном синовиальном выпоте ОКМ обнаруживался у 65%, но различия были недостоверны ($\chi^2 = 1,27$, $p = 0,259$). Появление кисты Бейкера увеличивало присутствие ОКМ с 43,9 до 73,6% ($\chi^2 = 5,49$, $p = 0,019$). При отсутствии по данным МРТ утолщения синовиальной оболочки ОКМ диагностирован у 32 из 63 пациентов – 50,8%, при утолщении синовиальной оболочки – у 14 из 16 пациентов – 88,8%, $\chi^2 = 5,91$, $p = 0,015$.

ВЛИЯНИЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОТЕК КОСТНОГО МОЗГА

Явная ассоциация ОКМ с болью и потерей хряща при ОА обусловила повышенный фармацевтический интерес к таргетированию этого структурного поражения посредством медикаментозной терапии.

50 больных с ОА (63 года, 74% женщины) принимали на протяжении двух лет в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании витамин D (800 МЕ холе-

кальциферола ежедневно) или плацебо. Результатом исследования явилась констатация факта, что витамин D не оказывает положительного влияния на ОКМ и синовиальные объемы [24].

Опубликованы данные по применению бисфосфонатов. Для изучения эффектов однократной инфузии золедроновой кислоты (5 мг/100 мл) препарат или плацебо назначались 59 больным с ОА в возрасте от 50 до 80 лет

● **Таблица 2.** Отек костного мозга в различных клинических ситуациях у больных с остеоартритом

● **Table 2.** Bone marrow edema in various clinical situations in patients with osteoarthritis

МРТ-признак	Характеристика параметра	Абсолютные значения		Проценты ОКМ+	χ^2
		ОКМ–	ОКМ+		
Характеристика артроза	Невыраженный	27	5	15,6	42,04 $p < 0,000$
	Умеренно выраженный	5	16	76,2	
	Выраженный	1	25	96,2	
Хрящ 6/берцовой кости	> 2,5 мм	2	0	0	20,99 $p < 0,000$
	2 мм	9	8	47,1	
	1,5 мм	9	4	30,8	
	1 мм	11	18	62,1	
	0 мм	0	18	100	
Хрящ бедренной кости	>2,5 мм	2	1	33,3	20,18 $p < 0,000$
	2 мм	11	9	45	
	1,5 мм	10	4	40	
	1 мм	10	14	58,3	
	0 мм	0	19	100	
Остеофиты «–»	Есть	23	10	30,3	16,25 $p < 0,000$
	Нет	10	36	78,2	
Разрыв медиального мениска	Есть	7	21	75	5,016 $p = 0,026$
	Нет	26	25	49	
Дегенерация медиальных менисков по Stoller	0	12	3	27,2	21,11 $p < 0,001$
	1	4	5	55,5	
	2	10	6	37,5	
	3а	4	15	75	
	3b	3	17	77,3	
Синовиальный выпот	Нет	2	2	50	1,27 $p = 0,259$
	Незначительный	16	16	50	
	Выраженный	15	28	65	
Киста Бейкера	Нет	23	18	43,9	5,49 $p = 0,019$
	Есть	10	28	73,6	
Утолщение синовиальной оболочки	Нет	31	32	50,8	5,91 $p = 0,015$
	Есть	2	14	88,8	

($n = 59$) [25]. ОКМ по МРТ-картине оценивали в исходном состоянии, через 6 и 12 месяцев. До назначения лечения оценка боли по ВАШ составила 54 мм, а средняя общая площадь ОКМ – 468 мм². Снижение уровня боли по сравнению с плацебо отмечалось только в период 6 месяцев (–14,5 мм), но не регистрировалось в срок 3 и 12 месяцев. Снижение общей площади ОКМ было больше в группе золедроновой кислоты по сравнению с плацебо также через 6 мес (–175,7 мм², 95% ДИ от –327,2 до –24,3), как и число пациентов со значимым уменьшением размера ОКМ (39% против 18% в группе плацебо, $p = 0,044$).

Во втором исследовании у 64 пациентов ОА с острой болью в колене (длительность <3 мес) изучали эффективность неридроната 100 мг (4 раза в/м в течение 10 дней) по сравнению с плацебо. Оценку клинико-рентгенологических показателей проводили исходно и через 50 дней.

В группе неридроната ВАШ снижалась с 59 до 15,6 мм и оставалась неизменной в группе плацебо. Значимые улучшения по сравнению с плацебо были обнаружены для большинства других показателей боли и качества жизни. Тяжесть поражения коленного сустава по WOMS достоверно уменьшалась в группе неридроната [с 6,3 до 3,7 баллов; $p = 0,01$], в то время как в группе плацебо не наблюдалось существенных изменений. Через четыре месяца после лечения 72% пациентов, получавших плацебо, возобновили прием анальгетиков или противовоспалительных препаратов, тогда как в группе неридроната таких было только 12,9% [26].

Подводя итоги этим работам, следует отметить следующее. Золедроновая кислота оказала достоверное, но достаточно скромное в абсолютном значении воздействие как на ОКМ, так и на величину боли. В недавнем исследовании было отмечено, что изменения интенсивности ОКМ через 6 месяцев были минимальны и не отличались в группах однократной инфузии золедроновой кислоты изолированно или в сочетании с 10 мг солумедрола и плацебо [27]. Неридронат же применялся при острой трехмесячной боли, вероятно, связанной с травматическим повреждением внутренних структур сустава. Это состояние не является типичным для больных с метаболическим, сенильным или воспалительным фенотипом ОА. Результаты этой работы более значимы для понимания процессов восстановления костной ткани после травмы. Кроме того, в качестве МРТ-инструмента использована суммарная оценка по WOMS, включающая оценку других изменений тканей сустава, а не только ОКМ. Предшественниками этого исследования были работы по изучению эффективности бисфосфонатов при остеонекрозе коленного сустава [28, 29]. В целом применение основных антиостеопорозных препаратов не выявило качеств, обосновывающих их применение в лечении ОА.

Проводилось сравнительное исследование аналога простациклина илопроста и опиоидного анальгетика трамадола на исход субхондральных стрессовых переломов коленного сустава ОКМ. Было обследовано четырнадцать пациентов с по крайней мере с одним субхондральным стрессовым переломом коленного сустава, окруженным ОКМ. Девять пациентов получали пероральный ило-

прост и 5 пациентов – Трамадол в течение 4 недель в ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования. МР-изображения были получены в исходном состоянии (за 1 день до начала лечения), через 3 месяца и через 1 год. Через три месяца объем ОКМ снизился на 42,2% в 1-й группе и увеличился на 2,2% во 2-й группе ($p = 0,008$). Через 1 год медиана снижения объемов ОКМ составила 100,0% в 1-й группе и 65,7% во 2-й группе ($p = 0,017$). Эта небольшое наблюдение свидетельствует о том, что заживление субхондральных стрессовых переломов, сопровождающихся ОКМ, более выражено после лечения илопростом [30].

При целенаправленном лечении ОКМ коленного сустава и стопы (не ОА) провели сравнение результатов внутривенного введения простациклина (Иломедин®, 10 пациентов) и бисфосфоната (Бондронат®, 10 пациентов). Через 3 месяца и 1 год после терапевтического вмешательства было обнаружено значительное улучшение показателей WOMAC, SF-36 и ВАШ как в группе простациклина, так и в группе бисфосфоната. Также было зафиксировано отчетливое снижение ОКМ в 47% и полная регрессия в 40%. При сравнении обеих групп улучшение показателей было больше в группе простациклина, чем в группе бисфосфоната, однако разница не была существенной [31].

В терапии ОА предложено использовать препарат пентозанполисульфат натрия (ППС) по 3 мг/кг 4 ежедневные в/м инъекции. В двух клинических исследованиях отмечено снижение суставной боли. Так, по сравнению с плацебо, обезболивающее действие на боль в покое сохранялось до 20-й недели [32, 33]. Курс лечения 70-летней женщины с ОА курсом внутримышечного введения пентозанполисульфата натрия в/м 2 раза в неделю в течение 3 недель приводил к полному разрешению ОКМ в медиальном мышечке бедренной кости и медиальном большеберцовом плато с одновременным уменьшением размеров синовиального выпота [34]. Действие ППС может быть отнесено к множественным фармакологическим эффектам, связанным с его противовоспалительным действием на IL-1 бета и TNF-альфа [35]. Кроме того, его подавление ферментов деградации внеклеточного матрикса, таких как АДАМЦ и ММП [36], а также улучшение микроциркуляции, возможно, способствовали уменьшению клеточной инфильтрации и минимизации внутрикостного давления в костном мозге с облегчением боли [37]. В поддержку улучшения микроциркуляции при введении ППС на кроличьих и собачьих моделях было показано усиление кровотока через субхондральные капилляры суставов при ОА и питание костных клеток [38].

Однократное внутрисуставное введение метилпреднизолона в дозе 40 мг с последующей 12-недельной программой физической реабилитации имело преимущество перед плацебо на 14 неделе по влиянию на ОКМ. Различия между группами составили 3,8% [$p = 0,03$]. К 26 неделе различия были нивелированы (0,8%, $p = 0,65$). Авторы сделали заключение, что эти результаты – доказательство малой силы наличия зависимости между внутрисуставным применением глюкокортикостероидов и динамикой ОКМ [39].

Регулярное внутрисуставное введение триамцинолона или плацебо раз в три месяца на протяжении двух лет (8 инъекций) у 140 пациентов приводило к значительно большей потере объема хряща в группе триамцинолона ($-0,21$ мм), чем в группе физиологического раствора ($-0,1$ мм) при отсутствии различий во влиянию на суставную боль [40].

Пероральный прием 70 большими ОА хондроитин сульфата в дозе 800 мг/сутки или плацебо на протяжении 12 месяцев не обнаружил статистически достоверного различия между группами по интенсивности ОКМ через 6 месяцев и выявил тенденцию к его уменьшению ($p = 0,062$) через 12 месяцев. В исследование включали больных со 2–3 стадией ОА с клиническими признаками синовита (гиперемия, отек или выпот) с оценкой боли по

ВАШ не менее 40 мм во время ходьбы, не имеющих признаков пирофосфатной артропатии [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОКМ представляет интерес как с точки зрения патогенеза ОА, так и как показатель эффективности проводимой терапии ОА. Полученные нами данные демонстрируют большую частоту встречаемости ОКМ на поздних стадиях ОА. Влияние фармакологических методов терапии на ОКМ требует дальнейшего изучения. 

Поступила / Received 03.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 18.12.2019

Принята в печать / Accepted 20.12.2019

Список литературы / References

- Kabalyk M.A. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):416–422. doi: 10.14412/1995-4484-2018-416-422.
- Kabalyk M.A. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416–422. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-416-422.
- Neogi T., Zhang Y. Epidemiology of OA. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(1):1–19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3545412/>
- Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646–656. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710506>.
- Runhaar J., Zhang Y. Can we prevent OA? Epidemiology and public health insights and implications. *Rheumatology*. 2018;57(Suppl4):iv3–iv9. doi: 10.1093/rheumatology/kev014.
- Каратеев А.Е., Лила А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):70–81. Режим доступа: <https://rsp.ima-pess.net/rsp/article/view/2502>.
- Karatayev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):70–81 (In Russ.) Available at: <https://rsp.ima-pess.net/rsp/article/view/2502>.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. Available at: <https://www.scrip.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2235058>.
- Rowbotham E.L., Grainger A.J. Magnetic Resonance Imaging of Arthritis of the Knee. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2017;21(2):113–121. doi: 10.1055/s-0037-1599213.
- Costa-Paz M., Muscolo D., Ayerza M., Makino A., Aponte-Tinno L. Magnetic resonance imaging follow-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures. *Arthroscopy*. 2001;17(5):445–449. doi: 10.1053/jars.2001.23581.
- Rosenberg J.H., Rai V., Dilisio M.F., Agrawal D.K. Damage-associated Molecular Patterns in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Potentially Novel Therapeutic Targets. *Mol Cell Biochem*. 2017;434(1–2):171–179. doi: 10.1007/s11010-017-3047-4.
- Boks S.S., Vroegindewij D., Koes B.W., Hunink M.G.M., Bierma-Zeinstra S.M.A. Follow-up of occult bone lesions detected at MR imaging: Systematic review. *Radiology*. 2006;238:853–862. doi: 10.1148/radiol.2382050062.
- Zanetti M., Bruder E., Romero J., Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: Correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology*. 2000;215:835–840. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn05835.
- Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J., LaValley M.P., Gale M.E., Totterman S., et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2003;139:330–336. doi: 10.7326/0003-4819-139-5-part_1-200309020-00008.
- Hunter D.J., Zhang Y., Niu J., Goggins J., Amin Sh., LaValley M.P., et al. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1529–1535. doi: 10.1002/art.21789.
- Link T., Steinbach L., Ghosh S., Ries M., Ying Lu, Lane N., Majumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology*. 2003;226:373–381. Available at: doi: 10.1148/radiol.2262012190.
- Kornat P.R., Bloem J.L., Ceulemans R.T., Riyazi N., Rosendaal F.R., Nelissen R.G. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*. 2006;239:811–817. doi: 10.1148/radiol.2393050253.
- Aigner N., Meizer R., Meraner D., Becker S., Radda C., Landsiedl F. Tapping test in patients with painful bone marrow edema of the knee. *Clin J Pain*. 2008;24(2):131–134. doi: 10.1002/0002-0008-200802000-00007.
- Bergman A.G., Willen H.K., Lindstrand A.L., Peterson H.T. Osteoarthritis of the knee; correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features. *Skelet Radiol*. 1994;23(6):445–448. doi: 10.1007/BF00204605.
- Thirayai W.A., Thirayai S.A., Freemont A.J. Histopathological perspective on bone marrow oedema reactive bone change and haemorrhage. *Eur J Radiol*. 2008;67(1):62–67. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.056.
- Starr A.M., Wessely M.A., Albastaki U., Pierre-Jerome C., Kettner N.W. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. *Acta Radiol*. 2008;49(7):771–786. doi: 10.1080/02841850802161023.
- Klement M.R., Sharkey P.F. The Significance of Osteoarthritis-associated Bone Marrow Lesions in the Knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(20):752–759. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00267.
- Crema M.D., Roemer F.W., Zhu Y., Marra M.D., Niu J., Zhang Y., et al. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging – the MOST study. *Radiology*. 2010;256(3):855–862. doi: 10.1148/radiol.10091467.
- Scher C., Craig J., Nelson F. Bone marrow edema in the knee in osteoarthritis and association with total knee arthroplasty within a three-year follow-up. *Skeletal Radiol*. 2008;37(7):609–617. doi: 10.1007/s00256-008-0504-x.
- Garnero P., Peterfy C., Zaim S., Schoenharting M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2822–2829. doi: 10.1002/art.21366.
- Perry T.A., Parkes M.J., Hodgson R., Felson D.T., O'Neill T.W., Arden N.K. Effect of Vitamin D supplementation on synovial tissue volume and subchondral bone marrow lesion volume in symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):76. doi: 10.1186/s12891-019-2424-4.
- Laslett L.L., Doré D.A., Quinn S.J., Boon P., Ryan E., Winzenberg T.M., Jones G. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71:1322–1328. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200970.
- Varenna M., Zucchi F., Failoni S., Becciolini A., Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology*. 2015;54(10):1826–1832. doi: 10.1093/rheumatology/kev123.
- Cai G., Laslett L.L., Aitken D., Cicuttini F., March L., Hill C., Winzenberg T., Jones G. Zoledronic acid plus methylprednisolone versus zoledronic acid or placebo in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ther Adv*

- Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19880054. DOI: 10.1177/1759720X19880054.
28. Kraenzlin M.E., Graf C., Meier C., Kraenzlin C., Friedrich N.F. Possible beneficial effect of bisphosphonates in osteonecrosis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(12):1638–1644. doi: 10.1007/s00167-010-1106-4.
 29. Meier C., Kraenzlin C., Friederich N.F., Wischer T., Grize L., Meier C.R., Kraenzlin M.E. Effect of ibandronate on spontaneous osteonecrosis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):359–366. doi: 10.1007/s00198-013-2581-5.
 30. Mayerhoefer M.E., Kramer J., Breitenseher M.J., Norden C., Vakil-Adli A., Hofmann S., Meizer R., et al. MRI-demonstrated outcome of subchondral stress fractures of the knee after treatment with iloprost or tramadol: observations in 14 patients. *Clin J Sport Med.* 2008;18(4):358–362. doi: 10.1097/JSM.0b013e31817f3e1c.
 31. Baier C., Schaumburger J., Gotz J., Heers G., Schmidt T., Grifka J., Beckmann J. Bisphosphonates or prostacyclin in the treatment of bone-marrow oedema syndrome of the knee and foot. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1397–1402. DOI: 10.1007/s00296-012-2584-0.
 32. Kumagai K., Shirabe S., Miyata N., Murata M., Yamauchi A., Kataoka Y., Niwa M. Sodium pentosan polysulfate resulted in cartilage improvement in knee osteoarthritis – an open clinical trial. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:7. doi: 10.1186/1472-6904-10-7.
 33. Ghosh P., Edelman J., March L., Smith M. Effects of pentosan polysulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005;66(6):552–571. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.12.012.
 34. Sampson M.J., Kabbani M., Krishnan R., Nganga M., Theodoulou A., Krishnan J. Improved clinical outcome measures of knee pain and function with concurrent resolution of subchondral Bone Marrow Edema Lesion and joint effusion in an osteoarthritic patient following Pentosan Polysulfate Sodium treatment: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):396. doi: 10.1186/s12891-017-1754-3.
 35. Sunaga T., Oh N., Hosoya K., Takagi S., Okumura M. Inhibitory effects of pentosan polysulfate sodium on MAP-kinase pathway and NF-kappaB nuclear translocation in canine chondrocytes in vitro. *J Vet Med Sci.* 2012;74(6):707–711. doi: 10.1292/jvms.11-0511.
 36. Troeberg L., Mulloy B., Ghosh P., Lee M.H., Murphy G., Nagase H. Pentosan polysulfate increases affinity between ADAMTS-5 and TIMP-3 through formation of an electrostatically driven trimolecular complex. *Biochem J.* 2012;443(1):307–315. doi: 10.1042/BJ20112159.
 37. Ghosh P., Cheras P.A. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumat.* 2001;15(5):693–709. doi: 10.1053/berh.2001.0188.
 38. Ghosh P. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28(4):211–267. doi: 10.1016/S0049-0172(99)80021-3.
 39. Nielsen F.K., Boesen M., Jurik A.G., Bliddal H., Nybing J.D., Ellegaard K., et al. The effect of intra-articular glucocorticosteroids and exercise on symptoms and bone marrow lesions in kneeosteoarthritis: a secondary analysis of results from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(7):895–902. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.900.
 40. McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F., Price L.L., Driban J.B., Zhang M., Ward R.J. Effect of intraarticular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(19):1967–1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
 41. Wildi L.M., Raynauld J., Martel-Pelletier J., Beaulieu A., Bessette L., Morin F., et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70(6):982–989. doi: 10.1136/ard.2010.140848.

Информация об авторах:

Снигирева Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: n0613@yandex.ru

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: noskov03@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Snigireva, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russia, 150000; e-mail: n0613@yandex.ru

Sergey M. Noskov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russia, 150000; e-mail: noskov03@gmail.com

Maxim L. Maksimov, Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Musthary St., Kazan, 420012, Russia; Professor, Department of Pharmacology, Paediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Этиотропная терапия и химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы

Т.Г. Зубкова¹, ORCID: 0000-0001-8241-2567, e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

И.И. Токин^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Е.Ю. Карнаухова³, ORCID: 0000-0002-8056-4812, e-mail: elena_yk@list.ru

Д.А. Лioзнов^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dlioynov@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Грипп – распространенная респираторная инфекция, вызываемая вирусами типов А, В и С. Характерным для гриппозной инфекции является развитие интоксикации и поражения эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, чаще трахеи. Осложнения гриппа встречаются у 10–15% заболевших. Чаще всего это пневмонии, бактериальные очаговые инфекции (синусит, отит, инфекции мочевых и желчевыводящих путей), активация хронических вялотекущих инфекций (туберкулез, ревматизм). При гриппозной инфекции, как при лечении любого инфекционного заболевания, наибольшее значение принадлежит этиотропной терапии. Всемирная организация здравоохранения для этиотропного лечения гриппа рекомендует использовать ингибиторы нейраминидазы.

В настоящий момент в РФ применяют два ингибитора нейраминидазы: осельтамивир и занамивир. Оба эти препарата включены в клинические рекомендации, одобренные Минздравом России.

На российском фармацевтическом рынке осельтамивир представлен в т. ч. отечественным препаратом Номидес в нескольких дозировках: 75, 45, 30 мг, что позволяет применять его у детей с 1 года. Этиотропные препараты следует назначать как можно раньше с момента клинической манифестации заболевания, оптимально – в первые 48 ч от начала болезни, не дожидаясь лабораторной верификации диагноза. Преимуществами этиотропной терапии являются снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов.

Не менее важно снижение частоты вторичных осложнений, требующих применения антибиотиков и госпитализаций, обусловленных гриппом. Этиотропные препараты для терапии гриппа, в т. ч. Номидес, применяют для профилактики гриппозной инфекции. Следует отметить, что химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа, но является вспомогательным методом предупреждения заболевания.

Ключевые слова: этиотропная терапия гриппа, нейраминидаза, Номидес, осельтамивир, профилактика гриппа

Для цитирования: Зубкова Т.Г., Токин И.И., Карнаухова Е.Ю., Лioзнов Д.А. Этиотропная терапия и химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы. *Медицинский совет*. 2019;(21):232–238. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-232-238.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiotropic therapy and chemoprophylaxis of influenza with neuraminidase inhibitors

Tat'yana G. Zubkova¹, ORCID: 0000-0001-8241-2567, e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

Ivan I. Tokin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Elena Yu. Karnaukhova³, ORCID: 0000-0002-8056-4812, e-mail: elena_yk@list.ru

Dmitry A. Lioznov^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dlioynov@yandex.ru

¹ Smorodintsev research institute of influenza; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Influenza is a common respiratory infection caused by viruses of types A, B and C. Characteristic of influenza infection is the development of intoxication and damage to the epithelium of the mucous membrane of the upper respiratory tract, often the trachea. Complications of influenza occur in 10–15% of patients. Most often it is pneumonia, bacterial focal infections (sinusitis, otitis, urinary and biliary tract infections), activation of chronic infections (tuberculosis, rheumatism).

In influenza infection, as in the treatment of any infectious disease, the greatest importance belongs to etiotropic therapy. The world health organization recommends the use of neuraminidase inhibitors for etiotropic treatment of influenza.

Currently, 2 neuraminidase inhibitors are used in the Russian Federation - oseltamivir and zanamivir. Both of these drugs are included in the clinical guidelines approved by the Ministry of health of Russia.

In the Russian pharmaceutical market, oseltamivir is represented including the domestic drug Nomides in several dosages of 75 mg, 45 mg, 30 mg, which allows it to be used in children from 3 years. Etiotropic drugs should be prescribed as early as possible from the moment of clinical manifestation of the disease, optimally - in the first 48 hours from the onset of the disease, without waiting for laboratory verification of the diagnosis. The advantages of etiotropic therapy are reducing the risk of complications, shortening the period of fever and other symptoms.

It is equally important to reduce the incidence of secondary complications requiring antibiotics and hospitalizations due to influenza. Etiotropic drugs for influenza therapy, including nomides, are used to prevent influenza infection. It should be noted that chemoprophylaxis does not replace vaccination against influenza, but is an auxiliary method of preventing the disease.

Keywords: etiotropic therapy of influenza, the neuraminidase, Nomides, oseltamivir, influenza prevention

For citation: Zubkova T.G., Tokin I.I., Karnaukhova E.Yu., Lioznov D.A. Etiotropic therapy and chemoprophylaxis of influenza with neuraminidase inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):232-238. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-232-238.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп – распространенная респираторная инфекция, вызываемая вирусами типов А, В и С. Характерным для гриппозной инфекции является развитие интоксикации и поражения эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, чаще трахеи. Заболевание склонно к быстрому эпидемическому распространению. Ежегодно эпидемии гриппа охватывают около 5–15% всего населения и становятся причиной смерти 250–500 тыс. человек во всем мире [1, 2]. Возбудитель гриппа – РНК-геномный вирус рода *Influenzavirus* семейства *Orthomyxoviridae*. Известно три типа вирусов гриппа – А, В, С. Тип вируса определяет набор внутренних антигенов, проявляющих слабую иммуногенность [2, 3].

Вирусы гриппа типа А поражают человека, некоторые виды животных (лошадей, свиней и др.) и птиц. Вирусы гриппа типов В и С патогенны только для людей. Для вируса гриппа А характерна крайне высокая изменчивость, обусловленная изменениями в структуре поверхностных антигенов гемагглютинаина и нейраминидазы, появление «нового вируса» является причиной развития эпидемий гриппа, что определяет необходимость ежегодной вакцинации [4, 5].

Резервуаром и источником инфекции является человек с манифестными и стертыми формами болезни. Эпидемиологическую опасность больного человека определяют количество вирусов в отделяемом верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома. Максимальная контагиозность – в первые 5–6 дней болезни.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Чрезвычайно высока скорость репликации вируса. Так, например, при попадании в верхние дыхательные пути первой вирусной частицы уже через 8 ч количество инфекционного потомства достигает 10^3 , а к концу первых суток – 10^{23} . Высокая скорость репликации объясняет короткий инкубационный период – от нескольких часов до 3 дней. При тяжелом гриппе ведущую роль в поражении различных органов и систем играет тропность вирусов к эндотелию сосудов. Имеет место нарушение тонуса,

эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров и, как результат, возникновение циркуляторных расстройств и развитие геморрагического синдрома [5–8].

Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к возникновению геморрагического синдрома: носовые кровотечения, кровохарканья, а при тяжелом течении – кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, что проявляется синдромом инфекционно-токсической энцефалопатии и геморрагическим токсическим отеком легких. Отек интерстиция легкого приводит к нарушению перфузии кислорода через аэрогематический барьер в кровь, с одной стороны, и углекислого газа в альвеолы – с другой, что, в свою очередь, приводит к гипоксемии, гиперкапнии. К гипоксии чрезвычайно чувствительны органы кроветворения, что проявляется угнетением лейкопоэза, компенсаторным выбросом в кровь незрелых форм, анемией, тромбоцитопенией [9–11].

Другой особенностью вирусов гриппа (типа А) является высокая изменчивость антигенов Н и N. В настоящее время насчитывают 16 типов гемагглютинаина и 9 типов нейраминидазы [12–15]. Для вируса гриппа типа А характерны оба вида изменчивости – это точечные мутации (дрейф) в вирусном геноме с соответствующим изменением в гемагглютинине или нейраминидазе (происходят практически постоянно) и полная замена (шифт) одного или обоих поверхностных белков на другие путем реассортации (случаются один раз в 10–40 лет) [16–18].

Антигенная структура вирусов гриппа типа В изменяется только по типу дрейфа [19–22]. Вирус гриппа В не вызывает пандемии, но может быть причиной крупных эпидемических вспышек.

Иммунитет при гриппе имеет ряд особенностей: так, например, все контакты с вирусом гриппа «фиксируются» в иммунологической памяти В-лимфоцитов пожизненно. Вместе с тем даже незначительные изменения в структуре нейраминидазы и/или гемагглютинаина делают иммунную защиту неэффективной и ведут к развитию заболевания.

Важным этапом при лечении гриппа является принятие решения о тактике ведения больного и своевременной госпитализации. Госпитализировать следует больных [23, 24]:

■ с тяжелым и средне-тяжелым осложненным течением гриппа;

- проживающих в общежитиях и в условиях неблагоприятных факторов жилой среды;
- из группы риска развития неблагоприятного течения болезни: беременные на любом сроке беременности и в послеродовой период; лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.); лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, ГБ, ИБС с признаками сердечной недостаточности и др.); лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2–3-й степени и др.); лица с хронической болезнью почек; лица с хроническими заболеваниями печени; лица с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию); лица с гемоглобинопатиями; лица с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессорных медикаментов и т. п.); лица с злокачественными новообразованиями; лица в возрасте 65 лет и старше.

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА

При гриппозной инфекции, как при лечении любого инфекционного заболевания, наибольшее значение принадлежит этиотропной терапии. Всемирная организация здравоохранения для этиотропного лечения гриппа рекомендует использовать ингибиторы нейраминидазы. Нейраминидаза – фермент, катализирующий процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

Ингибиторы нейраминидазы конкурентно и избирательно ингибируют этот фермент у вирусов гриппа типа А и В.

В настоящий момент в Российской Федерации применяют два ингибитора нейраминидазы: осельтамивир и занамивир. Осельтамивир – препарат для перорального приема, Занамивир применяется в виде порошка для ингаляционного применения.

Оба эти препарата включены в клинические рекомендации «Грипп у детей» и «Грипп у взрослых», одобренные Минздравом России^{1,2} [25, 26].

Осельтамивир не обладает собственной активностью, однако при попадании в желудочно-кишечный тракт и под действием печеночных эстераз превращается в метаболит осельтамивир карбоксилат – это высокоэффективный и специфический ингибитор нейраминидазы вируса гриппа, способный к эффективному подавлению репликации различных вирусов гриппа (*in vitro*) [25, 26]. Проведенные клинические исследования показывают, что биодоступность осельтамивира у человека составляет примерно 80–90% [27].

Для взрослых осельтамивир рекомендован для лечения гриппа по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в сутки в течение

5 дней. Доза для детей рассчитывается в зависимости от массы тела. В период подъема заболеваемости гриппом в 60 медицинских центрах США проводились клинические исследования осельтамивира, которые показали высокую эффективность препарата при лечении, начатом в первые 36 ч от начала заболевания [28].

Оценка влияния осельтамивира на частоту осложнений гриппа со стороны нижних отделов дыхательных путей была проведена на основании анализа 10 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований. Наблюдали 2 023 пациентов с гриппом в возрасте от 13 до 97 лет. Следует отметить, что значительную часть обследованных составили лица пожилого и старческого возраста. Контрольная группа состояла из 1 541 пациента, не получавших противовирусную терапию (группа плацебо). Исследование продемонстрировало высокую эффективность использования осельтамивира. В группе лиц, получавших осельтамивир, число осложнений, потребовавших применения антибиотиков, снизилось на 55% по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Более того, в группе получавших осельтамивир необходимость в госпитализации была достоверно реже по сравнению с группой получавших плацебо.

Также в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов (от 18 до 65 лет), которые не имели сопутствующих заболеваний, была изучена безопасность использования осельтамивира [29]. В исследование включали пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа А и В ($n = 475$, $n = 627$). Осельтамивир назначали в максимально ранние сроки заболевания – не позднее 36 ч от начала появления симптомов гриппа. Результаты исследования позволили сделать вывод, что у больных, получавших осельтамивир, достоверно сокращается средняя продолжительность заболевания по сравнению с группой плацебо и уменьшается тяжесть клинических проявлений заболевания. Кроме того, отмечали и снижение частоты развития вторичных осложнений (средний отит, синусит, бронхит или пневмония).

В 2007 г. был опубликован метаанализ эффективности ингибиторов нейраминидазы, он основывается на данных трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в общей сложности 1 500 детей [30]. Исследования показали, что осельтамивир способствовал снижению продолжительности болезни на 26% (36 ч) при лечении здоровых детей с лабораторно подтвержденным гриппом ($p < 0,0001$). У детей из группы риска (в данном случае – больных бронхиальной астмой) продолжительность болезни снижалась на 7,7% (10 ч). Решающее значение в успехе лечения принадлежало сроку назначения препаратов. Так, эффективность противовирусных средств значительно различалась при начале терапии в первые и во вторые сутки заболевания. Кроме того, осельтамивир способствовал значительному снижению частоты развития осложнений гриппа, прежде всего острого среднего отита, в чем имел существенное преимуще-

¹ Клинические рекомендации. Грипп у взрослых. Год утверждения (частота пересмотра): 2017 (пересмотр каждые 3 года) ID: 604.

² Клинические рекомендации. Грипп у детей. Год утверждения (частота пересмотра): 2017 (пересмотр каждые 3 года) ID: KP249.

ство перед занамивиром. Частота острого отита у детей на фоне лечения осельтамивиром снижалась на 44%. Выделение вируса у большинства детей, лечившихся осельтамивиром, завершалось к 4-му дню болезни. Побочные эффекты на фоне лечения осельтамивиром были отмечены у 14% детей (по сравнению с 8% в группе, получавшей плацебо) и выражались преимущественно диспепсией. Некоторые исследования отмечают снижение частоты вторичных осложнений со стороны нижних дыхательных путей. Так, например, существенно ниже вероятность развития инфекции нижних дыхательных путей у больных гриппом, получавших осельтамивир. Следовательно, своевременное использование этиотропных препаратов такого типа – это не только лечение, но и профилактика возможных осложнений и, как следствие, сокращение длительности заболевания.

Этиотропные препараты для терапии гриппа можно использовать не только для терапии гриппа, но и с профилактической целью. Следует отметить, что химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа, но является вспомогательным методом предупреждения заболевания [31].

Химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейрамидазы рекомендуется в особых случаях в связи с риском возникновения устойчивости возбудителя, прежде всего лицам с риском развития осложненных форм заболевания, имевшим контакт с больным гриппом (подтвержденным лабораторно) или подозрением на грипп³ [32]. Постконтактная профилактика рекомендована в первые 48 ч после контакта с больным гриппом, подтвержденным лабораторно, или с человеком с подозрением на инфекцию. Противовирусные препараты следует принимать ежедневно в течение всего периода контакта с больным гриппом и в течение 7 дней после последнего контакта с ним.

Также обоснованно проведение химиопрофилактики в эпидемический сезон в течение 2 недель после вакцинации против гриппа до развития протективного иммунного ответа.

На российском фармацевтическом рынке осельтамивир представлен в т. ч. отечественным препаратом Номидес в нескольких дозировках (75, 45 и 30 мг), что позволяет применять его у детей с 1 года.

С профилактической целью препарат Номидес назначается в зависимости от возраста. Дозировка для взрослых составляет 75 мг/сут (1 капсула). Для детей используют дозировку в зависимости от массы тела ребенка. Так, при весе менее 15 кг – 30 мг/сут, от 15 до 23 кг – 45 мг/сут и от 24 до 40 кг – 60 мг/сут.

В 2013 г. было проведено клиническое открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес, капсулы 75 мг (АО «Фармасинтез», Россия), и Тамифлю, капсулы 75 мг («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд»,

Швейцария). В задачи проводимого исследования входила сравнительная оценка:

- фармакокинетических параметров и относительной биодоступности действующего вещества после приема исследуемого препарата Номидес, капсулы 75 мг, и зарегистрированного лекарственного препарата Тамифлю, капсулы 75 мг;
- биоэквивалентности исследуемого препарата и референтного препарата на основании статистического анализа фармакокинетических данных;
- безопасности и переносимости исследуемого препарата и референтного препарата с учетом информации о нежелательных явлениях. Нежелательных явлений не зафиксировано.

Таким образом, по результатам исследования было доказано, что препараты Номидес и Тамифлю могут быть признаны биоэквивалентными. Показано, что Номидес характеризуется хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых. Доказано, что по характеру и выраженности оказываемого воздействия препарат Номидес не отличается от препарата сравнения Тамифлю. Ни в одном случае не выявлено достоверного различия действия двух препаратов.

Рекомендованная доза для взрослых составляет 150 мг/сут (по 1 капсуле 75 мг 2 раза). Для детей с трех лет используют дозировку в зависимости от массы тела ребенка. Так, при весе менее 15 кг – по 30 мг 2 р/сут, от 15 до 23 кг – 45 мг 2 р/сут и от 24 до 40 кг – 60 мг 2 р/сут в течение 5 дней.

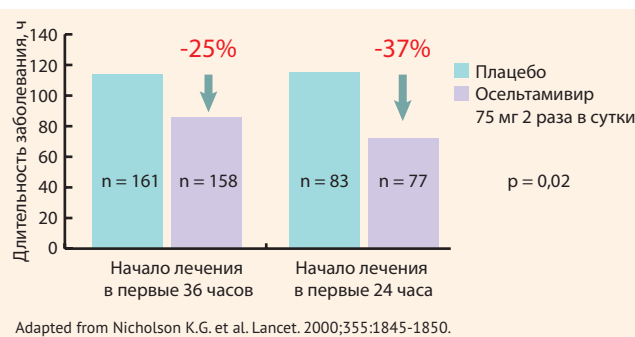
Эффективность применения осельтамивира во многом определяется сроками его назначения. При раннем назначении препарата происходит блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии. В открытом многоцентровом исследовании IMPACT, в которое были включены 1 426 подростков и взрослых (от 13 до 70 лет), показано, что в группе лиц, получавших осельтамивир в первые 12 ч после появления лихорадки, средняя продолжительность гриппа уменьшается на 3,1 дня по сравнению с группой больных, которым терапия назначалась в более поздние сроки. Рано начатое лечение приводило также к быстрому исчезновению интоксикации, достоверному уменьшению длительности лихорадки и тяжести гриппа. Резистентность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы сегодня встречается значительно реже, чем к адамантанам. В многоцентровом исследовании в США резистентность вируса гриппа была выявлена у 5% детей, получавших осельтамивир [33]. Интересно отметить, что резистентные изоляты вируса гриппа при этом не обладали достаточной вирулентностью, чтобы вызвать инфекцию при моделировании на животных.

Показано, что осельтамивир сокращает длительность заболевания на 37% (при начале терапии в первые 24 ч заболевания) (рис. 1) [34].

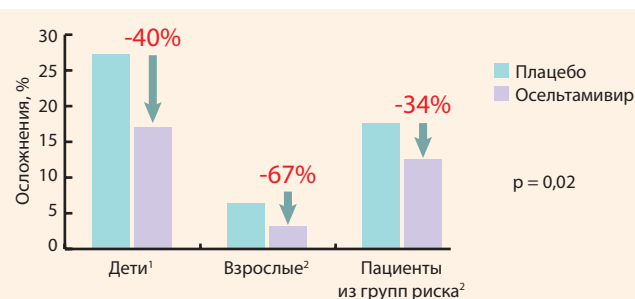
Не менее важно снижение частоты вторичных осложнений, требующих применения антибиотиков и госпитализаций, обусловленных гриппом (рис. 2, 3) [35].

³ Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации. М., 2018. 62 с.

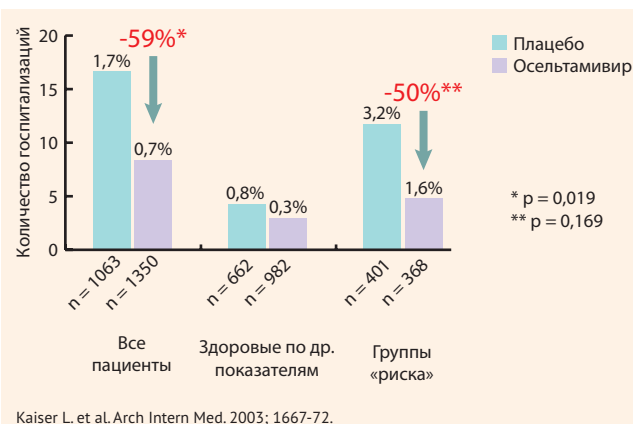
● **Рисунок 1.** Влияние Номидеса на длительность заболевания
● **Figure 1.** Influence of Nomides on the duration of the disease



● **Рисунок 2.** Снижение числа вторичных бактериальных осложнений при приеме Номидеса
● **Figure 2.** Decrease in the number of secondary bacterial complications during Nomides intake



● **Рисунок 3.** Снижение частоты госпитализаций, обусловленных гриппом, при приеме Номидеса
● **Figure 3.** Decrease in the frequency of flu-associated hospitalizations when Nomides is admitted



ВЫВОДЫ

Таким образом, рациональное применение этиотропных противовирусных препаратов позволяет эффективно и безопасно лечить и предупреждать развитие гриппа во всех возрастных группах населения.

Поступила / Received 21.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019
Принята в печать / Accepted 25.12.2019

Список литературы

- Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М., 2012. 496 с.
- Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Webster R. Characterization of novel influenza hemagglutinin H15, criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
- Field S., Winter G., Wraunlee G.C. Structure of the neuraminidase gene in human influenza virus A/PR/8/34. *Nature*. 1981;(290):213-217. Available at: <https://www.nature.com/articles/290213a0>.
- Wiley D.C., Skehel J.J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. *Annual Review of Biochemistry*. 1987;(56):365-394. doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.002053.
- Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005;45(12):62-72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9142915>.
- Ратникова Л.И., Картополова Е.В. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии. *Инфекционные болезни*. 2012;10(4):27-30. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2012/tom-10-nomer-4/9367>.
- Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15):1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
- Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546-549. doi: 10.1161/hc0502.104540.
- Киселев О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжелых форм гриппа. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1994;(9):32-36.
- Fukuyama S., Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Current Opinion in Immunology*. 2011;23(4):481-486. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.016.
- Эсауленко Е.В., Стуколкин К.О., Дунаева Н.В. и др. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у больных гриппом различных субтипов. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2013;(71-1):93-97. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19414102>.
- Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15: criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
- Xu R., McBride R., Nycholat C.M., Paulson J.C., Wilson I.A. Structural characterization of the hemagglutinin receptor specificity from the 2009 H1N1 influenza pandemic. *American Society for Microbiology Journals*. 2012;86(2):982-990. doi: 10.1128/JVI.06322-11.
- Castrucci M.R., Kawaoka Y. Biologic importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus. *J Virol*. 1993;61(2):759-764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC237428/>.
- Gambini S.J., Skehel J.J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(37):28403-28409. doi: 10.1074/jbc.R110.129809.
- Gorman O.T., Bean W.J., Webster R.G. Evolutionary process in Influenza viruses: Divergence, Rapid Evolution and Stasis. *Current topics in Microbiology and Immunology*. 1992;(176):75-97. doi: 10.1007/978-3-642-77011-1_6.
- Xu X., Guo Y., Rota P., Hemphill M., Kendal A., Cox N. Genetic reassortment of human influenza virus in nature. *Options for the Control of Influenza*. 1993;(2):203-207.
- Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Оскерко Т.А. Изменчивость и особенности распространения вируса гриппа A(H1N1) в период 1990–1998 гг. *Вопросы вирусологии*. 2000;45(5):18-22.
- Yewdell J.W. Viva la Revolución: Rethinking Influenza A Virus Antigenic Drift. *Current Opinion in Virology*. 2011;1(3):177-183. doi: 10.1016/j.coviro.2011.05.005.
- Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W., Rota J.S., Kendal A.P., Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990;(175):59–68. doi: 10.1016/0042-6822(90)90186-u.
- McCullers J.A., Saito T., Iverson A.R. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol*. 2004;(78):12817-12828. doi: 10.1128/JVI.78.23.12817-12828.2004.
- Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Оскерко Т.А., Загорская Ю.В., Шевченко Е.С., Машкова С.А., Феодоритова Е.Л. Особенности вирусов гриппа, обусловивших эпидемический подъем заболеваемости в России в 2002–2003 гг. Возврат в циркуляцию вирусов гриппа, подобных В/

- Виктория/2/87. *Вопросы вирусологии*. 2004;49(3):12-17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17039281>.
23. Малышев Н.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов). Современная медицина; 2015:2-56.
 24. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.А. (ред.). *Инфекционные болезни: национальное руководство*. [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449127.html>.
 25. Kim C.U., Lew W., Williams M.A., Liu H., Zhang L., Swaminathan S., et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site. *J Am Chem Soc*. 1997;(119):681-690. doi: 10.1021/ja963036t.
 26. Mendel D.B., Tai C.Y., Escarpe P.A., Li W., Sidwell R.W., Huffman J.H. et al. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071 protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;(42):640-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517945>.
 27. Ward P., Small I., Smith J., Suter P., Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(1):i5-i21. doi: 10.1093/jac/dki018.
 28. Blumentals W.A., Song X. The Safety of Oseltamivir in Patients with Influenza: Analysis of Healthcare Claims Data from Six Influenza Seasons. *Medscape General Medicine*. 2007;9(4):23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311373>.
 29. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. 2004;(364):759-765. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16934-1.
 30. Matheson N.J., Harnden A.R., Perera R., Sheikh A., Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002744. doi: 0.1002/14651858.CD002744.pub2.
 31. Reisinger K., Shu D., Cupelli L., Marcadis I., Dutkowski R. Safety and tolerability of a 6-week course of oseltamivir prophylaxis for seasonal influenza in children. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2013;7(1):11-13. doi: 10.1111/ir.12509.2012.00367.x.
 32. Ison M.G., Szakaly P., Shapira M.Y., Kriván G., Nist A., Dutkowski R. Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. *Antivir Ther*. 2012;17(6):955-64. doi: 10.3851/IMP2192.
 33. de Jong M.D., Tran T.T., Truong H.K., Vo M.H., Smith G.J., Nguyen V.C. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*. 2005;(353):2667-2672. doi: 10.1056/NEJMoa054512.
 34. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D.M.E., Trottier S., Carewicz O., Mercier C.H. et al. Efficacy and safety of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;(355):1845-1850. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02288-1.
 35. Kaiser L., Wat C., Mills T., Mahoney P., Ward P., Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003;(163):1667-72. doi: 10.1001/archinte.163.14.1667.
 36. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S., Young N., Dutkowski R., Ipe D. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):127-133. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/e1b6/a386d01361cece61ffde1634511b8bd90d.pdf>.
-
- ## References
1. Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I. *Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. M., 2012. 496 p.
 2. Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Webster R. Characterization of novel influenza hemagglutinin H15, criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
 3. Field S., Winter G., Wraunlee G.C. Structure of the neuraminidase gene in human influenza virus A/PR/8/34. *Nature*. 1981;(290):213-217. Available at: <https://www.nature.com/articles/290213a0>.
 4. Wiley D.C., Skehel J.J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. *Annual Review of Biochemistry*. 1987;(56):365-394. doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.002053.
 5. Markov K.H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelium dysfunction. *Kardiologiya = Cardiology*. 2005;45(12):62-72. Access Mode: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9142915>.
 6. Ratnikova L.I., Kartoplova E.V. Hemodynamic disorders in influenza patients and the role of nitrogen oxide in their development. *Infektsionnyye bolezni = Infectious diseases*. 2012;10(4):27-30. Access Mode: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnyye-bolezni/2012/tom-10-nomer-4/9367>.
 7. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15):1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
 8. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;(105):546-549. doi: 10.1161/hc0502.104540.
 9. Kiselev O.I., Isakov V.A., SHaronov B.P., Sukhinin V.P. Pathogenesis of severe influenza. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 1994;(9):32-36. (In Russ.)
 10. Fukuyama S., Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Current Opinion in Immunology*. 2011;23(4):481-486. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.016.
 11. Esaulenko E.V., Stukolkin K.O., Dunayeva N.V. et al. Rare symptoms (diarrhoea, meningitis, hemorrhagic syndrome) in flu patients of different subtypes. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo = Herald of Yaroslav-the-Wise Novgorod State University*. 2013;(71-1):93-97. Access mode: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19414102>.
 12. Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15: criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
 13. Xu R., McBride R., Nycholat C.M., Paulson J.C., Wilson I.A. Structural characterization of the hemagglutinin receptor specificity from the 2009 H1N1 influenza pandemic. *American Society for Microbiology Journals*. 2012;86(2):982-990. doi: 10.1128/JVI.06322-11.
 14. Castrucci M.R., Kawaoka Y. Biologic importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus. *J Virol*. 1993;61(2):759-764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC237428/>.
 15. Gamblin S.J., Skehel J.J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(37):28403-28409. doi: 10.1074%2Fjbc.R110.129809.
 16. Gorman O.T., Bean W.J., Webster R.G. Evolutionary process in Influenza viruses: Divergence, Rapid Evolution and Stasis. *Current topics in Microbiology and Immunology*. 1992;(176):75-97. doi: 10.1007/978-3-642-77011-1_6.
 17. Xu X., Guo Y., Rota P., Hemphill M., Kendal A., Cox N. Genetic reassortment of human influenza virus in nature. *Options for the Control of Influenza*. 1993;(2):203-207.
 18. Ivanova V.T., Burtseva E.I., Oskerkov T.A. Variability and specificity of the spread of the influenza A(H1N1) virus from 1990 to 1998. *Voprosy virusologii = Problems of virology*. 2000;45(5):18-22.
 19. Yewdell J.W. Viva la Revolución: Rethinking Influenza A Virus Antigenic Drift. *Current Opinion in Virology*. 2011;1(3):177-183. doi: 10.1016/j.coviro.2011.05.005.
 20. Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W., Rota J.S., Kendal A.P., Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990;(175):59-68. doi: 10.1016/0042-6822(90)90186-u.
 21. McCullers J.A., Saito T., Iverson A.R. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol*. 2004;(78):12817-12828. doi: 10.1128/JVI.78.23.12817-12828.2004.
 22. Ivanova V.T., Burtseva E.I., Slepushkin A.N., Oskerkov T.A., Zagorskaya Yu.V., Shevchenko E.S., Mashkova S.A., Feodoritova E.L. Peculiarities of influenza viruses which preconditioned the epidemic rise in Russia in 2002-2003. A resumed circulation of influenza viruses similar to B/Victoria/2/87. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2004;49(3):12-17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17039281>.
 23. Malyshev N.A., Esaulenko E.V., Yakovlev A.A. et al. Recommendations for diagnosis and treatment of influenza in adult patients (with patient models). *Sovremennaya meditsina = Modern medicine*; 2015. P. 2-56.
 24. Yushchuk N.D., Vengerov YU.YA. (ed.). *Infectious Diseases: National Manual*. [Electronic resource]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1104 p. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449127.html>.
 25. Kim C.U., Lew W., Williams M.A., Liu H., Zhang L., Swaminathan S., et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site. *J Am Chem Soc*. 1997;(119):681-690. doi: 10.1021/ja963036t.
 26. Mendel D.B., Tai C.Y., Escarpe P.A., Li W., Sidwell R.W., Huffman J.H. et al. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071 protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;(42):640-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517945>.
 27. Ward P., Small I., Smith J., Suter P., Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for

- use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):i5–i21. doi: 10.1093/jac/dki018.
28. Blumentals W.A., Song X. The Safety of Oseltamivir in Patients with Influenza: Analysis of Healthcare Claims Data from Six Influenza Seasons. *Medscape General Medicine.* 2007;9(4):23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311373>.
 29. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004;364(9475):759–765. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16934-1.
 30. Matheson N.J., Harnden A.R., Perera R., Sheikh A., Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002744. doi: 10.1002/14651858.CD002744.pub2.
 31. Reisinger K., Shu D., Cupelli L., Marcadis I., Dutkowski R. Safety and tolerability of a 6-week course of oseltamivir prophylaxis for seasonal influenza in children. *Influenza Other Respiratory Viruses.* 2013;7(1):11–13. doi: 10.1111/irv.12500.
 32. Ison M.G., Szakaly P., Shapira M.Y., Kriván G., Nist A., Dutkowski R. Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. *Antivir Ther.* 2012;17(6):955–64. doi: 10.3851/IMP2192.
 33. de Jong M.D., Tran T.T., Truong H.K., Vo M.H., Smith G.J., Nguyen V.C. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2667–2672. doi: 10.1056/NEJMoa054512.
 34. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D.M.E., Trottier S., Carewicz O., Mercier C.H. et al. Efficacy and safety of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9218):1845–1850. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02288-1.
 35. Kaiser L., Wat C., Mills T., Mahoney P., Ward P., Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1667–72. doi: 10.1001/archinte.163.14.1667.
 36. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S., Young N., Dutkowski R., Ipe D. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):127–133. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/e1b6/a386d01361cecc6e1ffde1634511b8bd90d.pdf>.

Информация об авторах:

Зубкова Татьяна Геннадьевна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

Токин Иван Иванович, к.м.н., заведующий отделением экспериментально-клинических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Карнаухова Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: elena_yk@list.ru

Леонов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., и.о. директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dlionov@yandex.ru

Information about the authors:

Tat'yana G. Zubkova, Cand. of Sci. (Med), Head of the Advisory Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

Ivan I. Tokin, Cand. of Sci. (Med), Head of Experimental and Clinical Research Department, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Elena Yu. Karnaukhova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia; e-mail: elena_yk@list.ru

Dmitry A. Lioznov, Dr. of Sci. (Med), Acting director, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia; e-mail: dlionov@yandex.ru

Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса

Е.А. Никитин^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2573-5690, e-mail: E.ikitin98@gmail.com
К.В. Клейменов¹, ORCID: 0000-0002-1853-505X, e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru
Д.Д. Батиенко¹, ORCID: 0000-0002-2493-7522, e-mail: ricki06@yandex.ru
Д.А. Акуленко², ORCID: 0000-0003-3486-9313, e-mail: melpholan@yandex.ru
П.В. Селиверстов¹, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru
В.П. Добрица¹, ORCID: 0000-0003-2767-936X, e-mail: valerii.Dobritca@szgmu.ru
В.Г. Радченко¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 4

² Городская поликлиника №46; 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Седова, д. 95, корп. 2А

Резюме

Сепсис – это системная патологическая реакция, возникшая как результат тяжелого течения инфекции. На данный момент сепсис считается одним из лидирующих заболеваний по уровню смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также одной из наиболее ресурсоемких и материально затратных нозологий. Так, из 100% заболевших сепсисом выживают лишь 40%. Таким образом, высокий уровень смертности и достаточно широкое распространение (в Европе ежегодно регистрируется до 300 тыс. пациентов с сепсисом) актуализирует серьезность проблемы и необходимость совершенствования клинического подхода в стратегии и тактике ведения таких больных. Число случаев выявления и регистрации сепсиса экспансивно возрастает с 1930-х гг. и продолжает динамично возрастать, что, очевидно, требует совершенствования патогномического подхода к терапии. Основными причинами роста септических состояний является все возрастающее использование инвазивных методов в медицинской практике, пандемия сахарного диабета, использование цитостатиков и иммуносупрессоров, а также все возрастающее количество антибиотикоустойчивых штаммов патогенных и условно-патогенных бактерий, тотальные нарушения микробиоценозов слизистых, неразумное использование пробиотиков с производственными штаммами, содержащими очаги патогенности, у пациентов с первичными или вторичными иммунодефицитами.

Сегодня основной этиопатогенетической терапией сепсиса остаются лекарственные препараты, направленные на уничтожение патогенных микроорганизмов. Однако, исходя из патогенеза септического состояния, представляется эффективным поиск препаратов с новыми точками приложения на отдельные звенья патогенеза системной воспалительной реакции. Исследования, проводимые с целью установления эффективности влияния на какие-либо отдельные звенья патогенеза сепсиса – медиаторы воспаления, до сих пор не дали четких результатов.

Ключевые слова: сепсис, активные формы кислорода, цитокины, системная воспалительная реакция, септический шок

Для цитирования: Никитин Е.А., Клейменов К.В., Батиенко Д.Д., Акуленко Д.А., Селиверстов П.В., Добрица В.П., Радченко В.Г. Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса. *Медицинский совет*. 2019;(21):240-246. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New approaches to the impact on the pathogenetic links of sepsis

Eugene A. Nikitin^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2573-5690, e-mail: e.nikitin98@gmail.com
Kirill V. Kleymenov¹, ORCID: 0000-0002-1853-505X, e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru
Darya D. Batienco¹, ORCID: 0000-0002-2493-7522, e-mail: ricki06@yandex.ru
Denis A. Akulenko², ORCID: 0000-0003-3486-9313, e-mail: melpholan@yandex.ru
Pavel V. Seliverstov¹, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru
Valeriy P. Dobritsa¹, ORCID: 0000-0003-2767-936X, e-mail: valerii.Dobritca@szgmu.ru
Valeriy G. Radchenko¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

² Municipal Polyclinic No. 46; 95, Bldg. 2A, Sedova St., Saint Petersburg, 192174, Russia

Abstract

Sepsis is a systemic pathological reaction that arise because of a severe infection. Now, sepsis is considered as one of the most serious diseases and materially expensive nosology's. For instance, out of 100% of cases of sepsis, only 40% survive. Thus, there is a high mortality rate and a wide prevalence (up to 300 thousand patients with sepsis are registered in Europe), which makes it possible to identify serious problems and the need to improve the clinical approach to the management strategy and tactics of such patients. The number of cases of detection and registration of sepsis has been expanding expansively since the thirties of the last century, and continues to grow dynamically, which obviously requires an improvement in the pathognomonic approach to therapy. The main reasons for the growth of septic conditions are the increasing use of invasive methods in medical practice, the pandemic

of diabetes mellitus, the use of cytostatic and immunosuppressants, as well as the increasing number of antibiotic-resistant strains of pathogenic and conditionally pathogenic bacteria, total disruption of mucosal microbiocenoses, unreasonable use of probiotics with production strains containing foci of pathogenicity in patients with primary or secondary immunodeficiencies.

Now, the main etiopathogenetic therapy of sepsis remains drugs aimed at the destruction of pathogenic microorganisms. However, based on the pathogenesis of the septic state, it seems effective to search for drugs with new points of application to individual pathogenesis links of the systemic inflammatory response. Today, studies aimed at establishing the effectiveness of influence on any individual links in the pathogenesis of sepsis - inflammatory mediators, have not yet yielded clear results.

Keywords: Sepsis, reactive oxygen species, cytokines, systemic inflammatory response, septic shock

For citation: Nikitin E.A., Kleymenov K.V., Batienco D.D., Akulenko D.A., Seliverstov P.V., Dobritsa V.P., Radchenko V.G. New approaches to the impact on the pathogenetic links of sepsis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):240-246. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Для сепсиса характерны комплексные нарушения функционирования основных систем и органов, которые могут проявляться как гипертермией, так и гипотермией, как лейкоцитозом, так и лейкоцитопенией [1–3]. Компенсаторными проявлениями являются тахипноэ с тахикардией. Наличие первичного очага инфекции или раны (входные ворота) – является одним из обязательных условий, однако зарегистрированы случаи развития сепсиса без идентификации входных ворот инфекции (криптогенный сепсис) [4]. При этом нельзя исключить возможность дефектуры бактериологического исследования, что может быть компенсировано динамичными серологическими исследованиями. Одной из вероятных причин развития сепсиса без наличия первичного очага инфекции может явиться аутохтонная микрофлора пациента и, возможно, развитие антиген-индуцированного сепсиса [5, 6]. Часто при посеве крови определяется бактериемия, ее необходимо дифференцировать с транслокацией бактерий, а в ряде случаев вообще не удастся определить возбудителя в крови, то есть бактериемия не всегда есть сепсис и сепсис не всегда протекает с бактериемией [7, 8]. Когда к течению сепсиса подключается острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся стойкой гипотонией, полиорганная недостаточность, маркером которой является стойкое повышение лактата крови, можно констатировать септический шок [3, 9–11].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ СЕПСИСЕ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Септический шок, сепсис и системная воспалительная реакция – это чрезмерный ответ врожденного и приобретенного иммунитета организма, направленного на уничтожение микроорганизмов и сохранение гомеостаза организма человека [12]. Такая избыточная гиперергическая реакция со стороны иммунной системы возникает вследствие гиперцитокинемии (ГЦ) [3, 13]. ГЦ – это есть процесс ответа нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов на наличие как первичной, так и вторичной альтерации, сопровождающейся повышением провоспалительных цитокинов, основными из которых выступают интерлейкин 1 (ИЛ-1) и фактор некроза

опухолей альфа (ФНО-альфа). Был проведен ряд исследований, в которых определялся уровень данных цитокинов при сепсисе, их динамика. По результатам статистически достоверно, что уровень концентрации ФНО-альфа и ИЛ-1 коррелирует с летальностью у пациентов с установленным сепсисом в отделениях интенсивной терапии [14, 15]. Также есть данные об исследовании корреляции уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и маркеров сепсиса в стадию доклинического проявления. В исследовании приняли участие 61 пациент, разделенные на три группы. Проводилось исследование следующих маркеров: ПКТ, СРБ, ЛСБ, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-2R. Полученные результаты отмечают значительные различия концентрации маркеров у пациентов с развившимся сепсисом и пациентов с отсутствием проявлений сепсиса за весь период лечения, что говорит о высокой значимости цитокинов в патогенезе сепсиса [16]. Можно ожидать хорошего эффекта снижения гиперергического воспаления цитокиновой терапией с использованием противовоспалительных цитокинов и рецепторных антагонистов провоспалительных цитокинов, производство которых успешно налажено в России.

Из-за сверхсильного каскадного ответа на альтерацию во многих тканях возникает воспалительный процесс вследствие общесистемного действия провоспалительных цитокинов. Такой воспалительный процесс будет не только выполнять защитную функцию, присущую ему физиологически, но и вызывать вторичную альтерацию структурных единиц органов и систем органов, приводя к еще более массивному воспалению (порочный круг) и, как следствие, к гибели клеток.

При септическом шоке, как исходе тяжелого сепсиса, ГЦ приводит к повышению активности индуцибельной синтазы оксида азота в клетках эндотелия сосудов. В результате возникает снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) за счет вазодилатирующего действия NO. Помимо действия цитокинов на эндотелий сосудов, важную роль в патогенезе возникновения гипотензии играет острая эндотелиальная дисфункция [17, 18]. Дисфункция эндотелия при развитии септического шока возникает вследствие действия флогенного фактора, развития местного отека и, как следствие, нарушения функции – это является первичным звеном. При развитии воспалительного процесса ней-

трофилы, макрофаги, тучные клетки начинают адгезироваться к эндотелию вследствие экспрессии эндотелием медиаторов воспаления (в том числе цитокинов), адгезия также играет роль в возникновении эндотелиальной недостаточности. Клетки иммунной системы, привлеченные медиаторами, начинают экспрессию веществ, направленных на уничтожение агентов альтерации. Одним из наиболее сильных киллинговых медиаторов являются активные формы кислорода (АФК), они могут высвобождаться из лейкоцитов после их активации, а также в результате недостаточности фагоцитоза. Продукция АФК зависит от активации системы NADPH-оксидазы. Высвобождение этих мощных медиаторов из клетки повышает экспрессию хемокинов (IL-8 и т.д.), цитокинов и молекул адгезии лейкоцитов, многократно преувеличивая при этом реакции воспаления. АФК принимают участие в воспалительных реакциях: повреждении эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости, альтерации паренхиматозных клеток, эритроцитов, выключении антипротеаз ($\alpha 1$ -антитрипсина). Это приводит к неограниченной протеазной активности с увеличением деструкции тканей. В легких ингибирование антипротеазной активности приводит к разрушению эластической ткани и повреждению пневмоцитов (предпосылки острого респираторного дистресс-синдрома взрослых). При активации нейтрофилы выделяют собственные токсичные формы кислорода и запускают продукцию АФК эндотелием сосудов. Помимо этого, эндотелий, находящийся под воздействием вторичной альтерации вследствие «цитокинового шторма», способен самостоятельно выделять АФК как медиаторы воспаления и, как следствие, вызывать деструкцию митохондриального аппарата клеток [19].

АФК, в частности супероксид-анион, гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал, перекись водорода, способны воздействовать на клетки (и не только эндотелия), преодолевая антиоксидантную систему, окисляя ДНК, белки, и в особенности жиры (перекисное окисление липидов), что приводит к нарушению структуры клеточного звена. Помимо нарушения функций данных структурных элементов, АФК способны к прямому воздействию на эндотелий, вызывая увеличенную экспрессию адгезинов, нейтрофильную инфильтрацию сосудистой стенки, привлечение провоспалительных медиаторов, усиление апоптоза, а также приводить к тромбообразованию (предпосылки для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) [30]. Наиболее сильным действием обладает супероксид-анион O_2^- , способный тормозить секрецию и снижать активность NO-синтазы и связывать NO, образуя высокотоксичное соединение пероксинитрит ($ONOO^-$), вызывающий повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз [20].

Кроме АФК, в патогенезе возникновения эндотелиальной дисфункции немаловажную роль играет гипоксия. Гипоксия, возникающая вначале как следствие местного воспаления, в дальнейшем как следствие сосудистой недостаточности, приводит к гипозергии клеток, в частно-

сти эндотелия сосудов. Гипозергия приводит к нарушению функционирования сосудистой стенки, увеличению секреции эндотелиоцитами NO, адгезинов и фактора Виллебранда [21]. В целом эндотелиальная дисфункция приводит к острой сосудистой недостаточности, уменьшению ОПСС вследствие массивной вазодилатации, увеличению проницаемости сосудистой стенки, возникновению диссеминированного интерстициального отека и снижению ОЦК за счет потери внутрисосудистой жидкости при сохранении количества общей жидкости в организме, то есть ее перераспределению.

При развитии септического шока падает активность вагальных кардиальных нейронов и растет ЧСС, развивается тахикардия. Она имеет компенсаторное значение, направленное на увеличение минутного объема кровообращения (МОК). Несмотря на процессы, направленные на достижение полезных результатов (увеличение МОК), некоторое количество тканей продолжает страдать от ишемии, которая продолжает нарастать несмотря на рост МОК. Это связано с активацией эндотелиоцитов, нейтрофилов и фагоцитов, которая приводит к расстройству на уровне микроциркуляции, происходящему вследствие дефицита индуцибельной синтазы NO.

Рост минутного кровообращения, являясь компенсаторной реакцией, отчасти вызван ГЦ за счет первичных провоспалительных цитокинов. Компенсаторный характер данного явления заключается не только в увеличении оксигенации тканей, но и в усилении доставки нейтрофилов в очаг воспаления. Рост МОК также сопровождается системной микроциркуляторной дилатацией, что приводит к снижению РПСС для создания оптимальных условий адгезии клеток иммунной системы. ГЦ приводит к экспрессии эндотелием адгезинов. Адгезия – это начальный этап патологического воспаления, не имеющего защитного характера. Данное воспаление в рамках всего организма имеет только патологический характер, становясь диссеминированным, оно повреждает системы органов и тканей, приводит к критическому нарушению структурно-функциональных единиц и развитию полиорганной недостаточности (ПОЛ). Помимо этого, адгезия способствует увеличению гидростатического давления в микроциркуляторном русле, приводя к интерстициальному отеку [22].

Этиопатогенез сепсиса и системной воспалительной реакции, согласно современным представлениям, связан с патогенным действием как грамположительной, так и грамотрицательной флоры [23]. В индукции системной воспалительной реакции на проникновение грамположительного микроорганизма определяющую роль играют: экзотоксин бактерий, способный активировать 12-й фактор свертывания крови (Хагемана), который в свою очередь вызывает каскадный ответ, приводящий к активации системы комплемента и высвобождению ФНО- α и ИЛ-1 – главных цитокинов, участвующих в патохимии сепсиса и септического шока [22]. Кроме того, следствием активации и действия системы комплемента являются выделение большого количества АФК, в свою очередь еще больше стимулирующее секрецию цитокинов [22, 23]. При

ответной реакции организма на инвазию грамотрицательных микроорганизмов основным фактором является липополисахарид типа А (ЛПС-А). ЛПС-А, связываясь с липополисахарид-связывающим белком, приводит к активации иммунокомпетентных клеток и выделению медиаторов воспаления, коими являются цитокины, перечисленные выше, и АФК.

На данный момент главной этиопатогенетической терапией сепсиса являются химические препараты, направленные на уничтожение патогенных микроорганизмов [22]. Исследования, проводимые с целью влияния на какие-либо отдельные звенья патогенеза сепсиса – медиаторы воспаления, до сих пор не дали четких результатов [22, 23].

Исходя из основ патогенеза сепсиса и септического шока, одним из методов коррекции данного состояния является терапия, направленная на снижение активности врожденного иммунитета, а также воздействие на основные механизмы системной воспалительной реакции [24]. Ингибирование синтеза АФК, являющегося перекрестным звеном патогенеза сепсиса, а также звеном, участвующим в «порочном круге», осуществляющим хемотаксис для цитокинов и опосредующим сепсис как системную реакцию, выступает, с нашей точки зрения, наиболее эффективным методом коррекции каскада патологических реакций, индуцированных сепсисом.

При развитии системной реакции воспаления цитокины, являющиеся первичным звеном, приводят к активации АФК, которые в свою очередь, помимо вторичной альтерации здоровых тканей, приводят к еще большему выбросу провоспалительных и снижению уровня противовоспалительных цитокинов. Дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительных медиаторов приводит к еще большему выделению АФК, что является причиной значительного повреждения тканей, возникновения эндотелиальной недостаточности, интерстициального отека эндотелия сосудов, усиления проницаемости и развития коллапса как следствие резкого падения ОПСС. В дальнейшем при постоянном поддержании высокого уровня цитокинов и АФК падение ОПСС начинает носить постоянный характер, в ходе чего повреждается микроциркуляторное русло и развивается инфекционно-токсический шок, причем основными агентами шока выступают эндогенные медиаторы воспаления.

Помимо всего прочего, в патогенезе септического шока немаловажно значение ИЛ-1 и ФНО-альфа как цитокинов, оказывающих в больших концентрациях отрицательное инотропное действие на сердце. Также известно действие ФНО-альфа по активации процессов синтеза АФК в клетках, что приводит к развитию отека митохондрий. То есть, по сути, АФК приводят к развитию отека митохондрий, повреждению митохондриальной цепи за счет повреждения, а именно окисления, ферментов цепи переноса электронов, что приводит к возникновению гипоксии клетки, вызванной на микроскопическом уровне, и, как следствие, к гибели клеток [25].

Одним из главных источников АФК в клетке являются митохондрии. Доказано, что действие марганцевой супер-

оксиддисмутазы, инактивирующей синглетный кислород, предотвращает деструкцию клетки, ассоциированную с действием ФНО-альфа. Это является неоспоримым фактом связи ФНО-альфа с выделением клеткой АФК. При этом активность дыхательных цепей – необходимое условие для деструкции клетки при действии ФНО-альфа. Так, в эксперименте было установлено, что при отсутствии поступления кислорода в дыхательную цепь возникает резистентность к действию ФНО-альфа [26]. Необходимо отметить, что системная альтерация, ассоциированная с ФНО-альфа и его действием на митохондрии, лежит в основе тканевой гипоксии при септических процессах [27, 23]. Также действие провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1 и т.д.) приводит к активации тканевого фактора свертывания крови и, как следствие, активации процессов гомеостаза в виде отложения фибрина на поверхности интимы сосудов, что приводит к возникновению ДВС [28, 29].

При сепсисе и септическом шоке также характерно развитие ацидоза. Лактатный ацидоз при сепсисе развивается как причина юстакапиллярного шунтирования крови, расширения емкостных сосудов и образования общей венозной гиперемии. К тому же одной из главных предпосылок образования ацидоза является системная воспалительная реакция, вызванная каскадной реакцией медиаторов воспаления. Как следствие циркуляторной гипоксии, ассоциированной с эндотелиальной недостаточностью и стойким снижением ОПСС, несмотря на увеличение МОК, за счет роста ЧСС растет артериально-венозная разница по кислороду и возникает дефицит энергии в клетке, переход клетки на анаэробный путь окисления и развитие ацидоза. Причем развитие ацидоза, как локального, так и диссеминированного, ведет лишь к усилению процессов образования АФК и повреждению клеток и тканей [30].

Таким образом, у подавляющего числа больных в состоянии септического шока уменьшение потребления кислорода клетками и тканями преимущественно связано с недостаточностью тканевого дыхания за счет нарушения функционирования ферментов цепи переноса электронов, расположенной в митохондриях. При сепсисе у пациентов развитие лактатного ацидоза отмечается при нормальном напряжении кислорода в венозной крови. Лактат-индуцированный ацидоз является следствием снижения активности пируватдегидрогеназы и вторичным накоплением лактата [22].

В случае сепсиса и септического шока падение энергетического уровня в клетках (гипоэргоз) является следствием цитотоксического действия активных форм кислорода. Патогенез септического шока в абсолютном большинстве состоит из расстройств системы биологического окисления, развития окислительных процессов, явления «респираторного взрыва», индуцированного как цитокинами, так и системой комплемента С3-С5, нарушения баланса антиоксидантных средств и определяется гипоксией клеток как основной причиной нарушения структуры и функции микроциркуляторного русла и организма в целом [16, 22, 26, 31].

ВЫВОДЫ

Исходя из данных, приведенных выше, можно сделать вывод, что новой малоизученной мишенью воздействия на патогенетическое звено сепсиса являются активные формы кислорода. Ведь именно АФК участвуют в подавляющем большинстве патогенетических механизмов индукции сепсиса. Они составляют основу практически всех цитотоксических реакций, возникающих как реактивный ответ врожденной системы иммунитета на возбудителей. АФК являются главным звеном в возникновении и поддержании феномена эндотелиальной недостаточности, участвуют в системной воспалительной реакции, приводят к развитию диссеминации процесса воспаления и служат одним из звеньев, через которые действуют важнейшие с точки зрения патогенеза сепсиса медиаторы воспаления – цитокины. Последствия действия АФК могут быть разрушительны в рамках всего организма. К ним можно отнести цитолиз, цитодеструкцию и малигнизацию клеток организма.

Так как АФК – перекрестное звено практически всех реакций, происходящих при сепсисе и септическом шоке, участвуют в начале развития гиперергической реакции

организма и являются элементами, поддерживающими реактивность, то при снижении уровня образования активных форм кислорода с учетом стандартной терапии при сепсисе можно ожидать и прогнозировать снижение летальности пациентов, а также улучшение динамики течения заболевания, уменьшение гиперреактивности организма и, как следствие, улучшение состояния пациентов с верифицированным сепсисом в разгар заболевания и лиц с высокой вероятностью развития септических процессов [32].

К способам обуздания процессов биологического окисления в организме человека как при патологических реакциях, так и в норме относится контроль антиоксидантных звеньев как ферментативного, так и неферментативного звена. С точки зрения авторов, наиболее высокоэффективным способом воздействия на процессы окисления является разработка методов использования и модифицирования ферментативного антиоксидантного звена при различных патологических состояниях, связанных с участием АФК как непосредственных звеньев патогенеза. 

Поступила / Received 02.09.2019

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2019

Принята в печать / Accepted 01.10.2019

Список литературы

- Kushimoto S., Abe T., Ogura H., Shiraishi A., Saitoh D., Fujishima S., et al. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients with Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Critical Care Medicine*. 2019;47(5):691-699. doi: 10.1097/CCM.0000000000003688.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;(2):16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
- Ranzani O.T., Shankar-Hari M., Harrison D.A., Rabello L.S., Salluh J.I.F., Rowan K.M., Soares M. A Comparison of Mortality From Sepsis in Brazil and England: The Impact of Heterogeneity in General and Sepsis-Specific Patient Characteristics. *Crit Care Med*. 2019;47(1):76-84. doi: 10.1097/CCM.0000000000003438.
- Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А., Зубарева Н.А., Трибулев М.А., Мухачева С.Ю. Использование шкалы QSOFA в диагностике сепсиса. Результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(4):14-22. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22.
- Rhee C., Zhang Z., Kadri S.S., Murphy D.J., Martin G.S., Overton E., et al. CDC Prevention Epicenters Program. Sepsis Surveillance Using Adult Sepsis Events Simplified eSOFA Criteria Versus Sepsis-3 Sequential Organ Failure Assessment Criteria. *Crit Care Med*. 2019;47(3):307-314. doi: 10.1097/CCM.0000000000003521.
- Meyer N., Harhay M., Small D., Prescott H., Bowles K., Gaieski D., Mikkelsen M., MSCE. Temporal Trends in Incidence, Sepsis-Related Mortality, and Hospital-Based Acute Care After Sepsis Critical Care Medicine. 2018;46(3):354-360. doi: 10.1097/CCM.0000000000002872.
- Barbash I.J., Davis B., Kahn J.M. National Performance on the Medicare SEP-1 Sepsis Quality Measure. *Crit Care Med*. 2019;47(8):1026-1032. doi: 10.1097/CCM.0000000000003613.
- Cassidy B., Phillips G.S., Schorr C., Dellinger R.P., Townsend S.R., Osborn T.M., Reinhart K., Selvakumar N., Levy M.M. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. Results from the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
- Pruinelli L., Westra B.L., Yadav P., Hoff A., Steinbach M., Kumar V., Delaney C.W., Simon G. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(4):500-505. doi: 10.1097/CCM.0000000000002949.
- Wong H.R. Sepsis Biomarkers. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(1):11-16. doi: 10.1055/s-0038-1677537.
- Полушин Ю.С., Шлык И.В. Комментарий к номеру. Удастся ли в России реализовать современные подходы к лечению сепсиса? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;12(2):3-6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kommentariy-k-nomeru-udastysya-li-v-rossii-realizovat-sovremennyye-podhody-k-lecheniyu-sepsisa>.
- Зулькарнаев А.Б., Ватазин А.В., Пасов С.А., Подойницын А.А. Современная концепция патогенеза сепсиса и перспективные подходы к его терапии. *Альманах клинической медицины*. 2014;(30):91-98. doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-91-98.
- Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C., Wegscheider K., Schumann R.R. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood*. 2001;98(13):3800-3808. doi: 10.1182/blood.v98.13.3800.
- Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J., Shin J., Nemzek J.A. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock*. 2002;17(6):463-467. doi: 10.1097/00024382-200206000-00004.
- Булава Г.В., Шабанов А.К., Никитина О.В., Кислюхина Е.В. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с urgentными состояниями в зависимости от развития сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018;7(1):13-19. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19.
- Локтионова И.Л., Покровский М.В., Рагулина В.А., Титарева Л.В., Денисюк Т.А., Стулакова Е.В., Сытник М.В., Сароян К.В., Лосенок С.А. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;4(123):20-31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-funktsii-sosudistogo-endoteliya-pri-infektsionnoy-patologii-razlich-noy-etologii>.
- McHale T.M., Garcarena C.D., Fagan R.P., Smith S.G.J., Martin-Loches I., Curley G.F., Fitzpatrick F., Kerrigan S.W. Inhibition of Vascular Endothelial Cell Leak Following *Escherichia coli* Attachment in an Experimental Model of Sepsis. *Crit Care Med*. 2018;46(8):e805-e810. doi: 10.1097/CCM.0000000000003219.
- Salvemini D., Doyle T.M., Cuzzocera S. Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrate stress in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2006;34(5):965-70. doi: 10.1042/BST0340965.
- Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol*. 2003;138(4):532-543. doi: 10.1038/sj.bjp.0705080.

21. Vural K.M., Oz M.C., Liao H., Batirel H.F., Pinsky DJ. Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(2):150-5. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00128-1.
 22. Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2002;59(1):3-8. doi: 10.1093/ajhp/59.suppl_1.S3.
 23. Гоманова Л.И., Фокина М.А. Современные представления о патогенетических механизмах септического шока. *Электронное научное издание Альманах Пространство и Время.* 2018;16(3-4). doi: 10.24411/2227-9490-2018-12072.
 24. de Jong H.K., van der Poll T., Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J Innate Immun.* 2010;2(5):422-30. doi: 10.1159/000316286.
 25. Weiss S.L., Zhang D., Bush J., Graham K., Starr J., Tuluc F., Henrickson S., Kilbaugh T., Deutschman C.S., Murdock D., McGowan F.X.Jr., Becker L., Wallace D.C. Persistent Mitochondrial Dysfunction Linked to Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(10):1433-1441. doi: 10.1097/CCM.0000000000003931.
 26. Higuchi M., Aggarwal B.B., Yeh T.Y. Activation of CPP3-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J. Clin. Invest.* 1997;99(7):1751-1758. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Activation-CPP32-like-protease-in/9120020.html>.
 27. Kraft B.D., Chen L., Suliman H.B., Piantadosi C.A., Welty-Wolf K.E. Periphera Blood Mononuclear Cells Demonstrate Mitochondrial Damage Clearance During Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(5):651-658. doi: 10.1097/CCM.0000000000003681.
 28. Semeraro N., Ammolio C.T., Semeraro F., Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):650-8. doi: 10.1055/s-0035-1556730.
 29. Levi M., Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(1):9-15. doi: 10.1055/s-0034-1398376.
 30. Gutierrez G., Wulf M. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med.* 1996;22(1):6-16. doi: 10.1007/bf01728325.
 31. Hotchkiss R.S., Karl I.E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267(11):1503-10. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Reevaluation-role-cellular-hypoxia-bioenergetic/1538541.html>.
 32. Пушкина Т.А., Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородин Е.Н. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы (обзор литературы). *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2016;(4):42-47. Режим доступа: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/321>.
-
- ## References
1. Kushimoto S., Abe T., Ogura H., Shiraishi A., Saitoh D., Fujishima S., et al. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients with Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Critical Care Medicine.* 2019;47(5):691-699. doi: 10.1097/CCM.0000000000003688.
 2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
 3. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(2):16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
 4. Ranzani O.T., Shankar-Hari M., Harrison D.A., Rabello L.S., Salluh J.I.F., Rowan K.M., Soares M.A. Comparison of Mortality From Sepsis in Brazil and England: The Impact of Heterogeneity in General and Sepsis-Specific Patient Characteristics. *Crit Care Med.* 2019;47(1):76-84. doi: 10.1097/CCM.0000000000003438.
 5. Astafieva M.N., Rudnov V.A., Kulabukhov V.V., Bagin V.A., Zubareva N.A., Tribulev M.A., Mukhacheva S.Y. QSOFA score for diagnostics of sepsis. Results of the russian multi-center trial of RISES. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2018;15(4):14-22. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22.
 6. Rhee C., Zhang Z., Kadri S.S., Murphy D.J., Martin G.S., Overton E., et al. CDC Prevention Epicenters Program. Sepsis Surveillance Using Adult Sepsis Events Simplified eSOFA Criteria Versus Sepsis-3 Sequential Organ Failure Assessment Criteria. *Crit Care Med.* 2019;47(3):307-314. doi: 10.1097/CCM.0000000000003521.
 7. Meyer N., Harhay M., Small D., Prescott H., Bowles K., Gaieski D., Mikkelsen M., MSCE. Temporal Trends in Incidence, Sepsis-Related Mortality, and Hospital-Based Acute Care After Sepsis Critical Care Medicine. 2018;46(3):354-360. doi: 10.1097/CCM.0000000000002872.
 8. Barbash I.J., Davis B., Kahn J.M. National Performance on the Medicare SEP-1 Sepsis Quality Measure. *Crit Care Med.* 2019;47(8):1026-1032. doi: 10.1097/CCM.0000000000003613.
 9. Casserly B., Phillips G.S., Schorr C., Dellinger R.P., Townsend S.R., Osborn T.M., Reinhart K., Selvakumar N., Levy M.M. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. Results from the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
 10. Prunelli L., Westra B.L., Yadav P., Hoff A., Steinbach M., Kumar V., Delaney C.W., Simon G. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2018;46(4):500-505. doi: 10.1097/CCM.0000000000002949.
 11. Wong H.R. Sepsis Biomarkers. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;8(1):11-16. doi: 10.1055/s-0038-1677537.
 12. Polushin Yu.S., Shlyk I.V. Commentary of the issue. Will the modern approaches to sepsis management be implemented in Russia? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2015;12(2):3-6. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kommentariy-k-nomeru-udastya-ti-v-rossii-realizovat-sovremennye-podhody-k-lecheniyu-sepsisa>.
 13. Zulkarnaev A.B., Vatazin A.V., Pasov S.A., Podojnicin A.A. Modern concepts of sepsis pathogenesis and perspective approach to its treatment. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(30):91-98. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-91-98.
 14. Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C., Wegscheider K., Schumann R.R. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood.* 2001;98(13):3800-3808. doi: 10.1182/blood.v98.13.3800.
 15. Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J., Shin J., Nemzek J.A. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock.* 2002;17(6):463-467. doi: 10.1097/00024382-200206000-00004.
 16. Bulava G.V., Shabanov A.K., Nikitina O.V., Kislukina E.V. Dynamics of systemic inflammatory response markers in patients with urgent conditions depending on the development of sepsis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch = Russian Sklifovsky Journal Emergency medical care.* 2018;7(1):13-19. (In Russ.) doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19.
 17. Loktionova I.L., Pokrovskiy M.V., Ragulina V.A., Titareva L.V., Denisuk T.A., Stupakova E.V., Sytnik M.V., Saroyan K.V., Losenok S.A. The status of vascular endothelium function in infectious diseases of various etiologies. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. = Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy.* 2012;4(123):20-31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyaniye-funktsii-sosudistogo-endoteliya-pri-infektsionnoy-patologii-razlichnoy-etologii>.
 18. McHale T.M., Garcarena C.D., Fagan R.P., Smith S.G.J., Martin-Loches I., Curley G.F., Fitzpatrick F., Kerrigan S.W. Inhibition of Vascular Endothelial Cell Leak Following Escherichia coli Attachment in an Experimental Model of Sepsis. *Crit Care Med.* 2018;46(8):e805-e810. doi: 10.1097/CCM.0000000000003219.
 19. Salvemini D., Doyle T.M., Cuzzocera S. Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation. *Biochem Soc Trans.* 2006;34(5):965-70. doi: 10.1042/BST0340965.
 20. Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol.* 2003;138(4):532-543. doi: 10.1038/sj.bjp.0705080.
 21. Vural K.M., Oz M.C., Liao H., Batirel H.F., Pinsky DJ. Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(2):150-5. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00128-1.
 22. Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2002; 59(1):3-8. doi: 10.1093/ajhp/59.suppl_1.S3.
 23. Gomanova L.I., Fokina M.A. Contemporary views of pathogenetic septic shock mechanisms. *Ehlektronnoe nauchnoe izdanie al'manakh prostanstvo i vremya = Electronic scientific edition Almanac space and time.* 2018;16(3-4). (In Russ.) doi: 10.24411/2227-9490-2018-12072.
 24. de Jong H.K., van der Poll T., Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J Innate Immun.* 2010;2(5):422-30. doi: 10.1159/000316286.
 25. Weiss S.L., Zhang D., Bush J., Graham K., Starr J., Tuluc F., Henrickson S., Kilbaugh T., Deutschman C.S., Murdock D., McGowan F.X.Jr., Becker L., Wallace D.C. Persistent Mitochondrial Dysfunction Linked to Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(10):1433-1441. doi: 10.1097/CCM.0000000000003931.

26. Higuchi M., Aggarwai B.B., Yeh T.Y. Activation of CPP3-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J. Clin. Invest.* 1997;99(7):1751-1758. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Activation-CPP3-like-protease-in/9120020.html>.
27. Kraft B.D., Chen L., Suliman H.B., Piantadosi C.A., Welty-Wolf K.E. Peripheral Blood Mononuclear Cells Demonstrate Mitochondrial Damage Clearance During Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(5):651-658. doi: 10.1097/CCM.0000000000003681.
28. Semeraro N., Ammollo C.T., Semeraro F., Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):650-8. doi: 10.1055/s-0035-1556730.
29. Levi M., Poll T.V. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(1):9-15. doi: 10.1055/s-0034-1398376.
30. Gutierrez G., Wulf M. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med.* 1996;22(1):6-16. doi: 10.1007/bf01728325.
31. Hotchkiss R.S., Karl I.E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267(11):1503-10. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Reevaluation-role-cellular-hypoxia-bioenergetic/1538541.html>.
32. Pushkina T.A., Tokayev E.S., Popova T.S., Borodina E.N. Superoxide dismutase as a component of antioxidant therapy: current state of the issue and prospects (a literature review). *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch = Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2016;(4):42-47. (In Russ.) Available at: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/321>.

Информация об авторах:

Никитин Евгений Александрович, студент 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 33; e-mail: E.ikitin98@gmail.com

Клейменов Кирилл Владимирович, студент 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 33; e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru

Батиенко Дарья Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 33; e-mail: ricki06@yandex.ru

Акуленко Денис Андреевич, врач анестезиолог-реаниматолог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 46»; 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Седова, д. 95, корп. 2А; e-mail: melpholan@yandex.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Добрица Валерий Павлович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18; e-mail: valerii.Dobritsa@szgmu.ru. ORCID iD 0000-0003-2767-936X

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18; e-mail: radchenkovalery@mail.ru

Information about the authors:

Eugene A. Nikitin, 4th year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 33, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: e.nikitin98@gmail.com

Kirill V. Kleymenov, 4th year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 33, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru

Darya D. Batienco, 6th year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 33, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: ricki06@yandex.ru

Denis A. Akulenko, doctor anaesthesiologist – intensivist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Polyclinic No. 46»; Liter A, Bldg. 2, House 95, Sedova St., Saint Petersburg, 192174, Russia; e-mail: melpholan@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Valeriy P. Dobritsa, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 18, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: valerii.Dobritsa@szgmu.ru

Valeriy G. Radchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 18, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: radchenkovalery@mail.ru

Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С

В.В. Цветков^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5195-9316, e-mail: suppcolor@gmail.com

И.И. Токин^{1,3}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

С.А. Позднякова², ORCID: 0000-0002-4812-1384, e-mail: msgremlins@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

² Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Комитета по здравоохранению Ленинградской области; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Внепеченочные проявления наблюдаются более чем у половины пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и могут представлять не меньшую опасность для здоровья и жизни больного, чем изолированная патология печени. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, часто сопровождается формированием нейрокогнитивных расстройств, клинически проявляющихся общей слабостью, быстрой утомляемостью и неспособностью длительно сохранять концентрацию внимания. У каждого пятого больного хроническим гепатитом С развивается депрессия. Развитие сахарного диабета 2 типа среди пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, наблюдается в 1,7 раз чаще, чем среди неинфицированных лиц. Смешанная криоглобулинемия наблюдается не менее чем у 30% больных, однако клинические проявления этой патологии развиваются лишь в 4,9% случаев, из которых поражение кожи составляет 69–89%, дистальная сенсорная и сенсомоторная полинейропатия – 19–44%, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит – 30%, поражение суставов – 28% случаев. Среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С отмечаются более высокие, чем среди неинфицированных лиц, показатели распространенности таких нозологий, как лимфома из клеток маргинальной зоны – в 2,47 раза, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – в 2,24 раза, гипотиреозидизм – в 3,1 раза. Существенно более редко встречающимися внепеченочными проявлениями хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, являются поражения кожи, не связанные с развитием криоглобулинемического васкулита: приобретенная поздняя кожная порфирия, некролитическая акральная эритема и красный плоский лишай. Вопрос патогенетической связи хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, с сердечно-сосудистой патологией остается открытым.

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочное проявление, внепеченочная патология, депрессия, сахарный диабет, смешанная криоглобулинемия

Для цитирования: Цветков В.В., Токин И.И., Позднякова С.А. Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. *Медицинский совет*. 2019;(21):248-253. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-248-253.

Конфликт интересов: работа проведена на базе и при поддержке ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection

Valeriy V. Tsvetkov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5195-9316, e-mail: suppcolor@gmail.com

Ivan I. Tokin^{1,3}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

Svetlana A. Pozdnjakova², ORCID: 0000-0002-4812-1384, e-mail: msgremlins@gmail.com

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; 16 Mira St., St. Petersburg, 197101, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Extrahepatic manifestations occur in more than half of patients with chronic hepatitis C virus infection and may be no less dangerous to the health and life of the patient than the isolated pathology of the liver. Chronic hepatitis C virus infection is often accompanied by the formation of neurocognitive disorders, clinically manifested by general weakness, fatigue and the inability to main-

tain concentration for a long time. Every fifth patient with chronic hepatitis C develops depression. The development of type 2 diabetes among patients with chronic hepatitis C virus infection is observed 1.7 times more often than among non-infected individuals. Mixed cryoglobulinemia is observed in at least 30% of patients, however, the clinical manifestations of this pathology develop only in 4.9% of cases, of which 69–89% of skin lesions, 19–44% of distal sensory and sensorimotor polyneuropathy, 30% of membranoproliferative glomerulonephritis, 28% of joint damage. Among patients with chronic hepatitis C virus infection, higher prevalence than among non-infected individuals is observed, the prevalence rates of such nosologies as lymphoma from cells of the marginal zone are 2.47 times, diffuse large cell B cell lymphoma – 2.24 times, hypothyroidism – 3.1 time. Significantly more rarely encountered extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection are skin lesions that are not associated with the development of cryoglobulinemic vasculitis: acquired late skin porphyria, necrolytic acral erythema and lichen planus. The question of the pathogenetic relationship of chronic hepatitis C virus infection with cardiovascular pathology remains open.

Keywords: chronic hepatitis C, chronic hepatitis C virus infection, extrahepatic manifestation, extrahepatic pathology, depression, diabetes mellitus, mixed cryoglobulinemia

For citation: Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Pozdnjakova S.A. Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):248–253. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-248-253.

Conflict of interest: the work was carried out on the basis and with the support of the Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of Russia. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным The Global Burden of Disease, за последние десятилетия расчетное число случаев смерти от осложнений хронического вирусного гепатита С (ХВГС) в мире увеличилось с 333 тыс. в 1990 г. до 499 тыс. в 2010 г. и 704 тыс. в 2013 г. [1]. Между тем изолированное поражение печени является неединственным клиническим проявлением хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV-инфекция), а декомпенсированный цирроз печени или первичная гепатоцеллюлярная карцинома не являются единственными возможными осложнениями, способными привести к гибели больного. Развитие внепеченочных проявлений инфекции в ряде случаев может представлять не меньшую опасность для здоровья и жизни пациента, чем изолированная патология печени [2].

В основе патогенеза большинства внепеченочных поражений лежит развитие хронической иммунной патологии. Ключевую роль в этих процессах играют способность вируса гепатита С (ВГС) к репликации вне печени и высокая мутационная активность и гетерогенность молекулярных структур вируса, увеличивающая вероятность молекулярной мимикрии между чужеродными и собственными антигенами. Высокий уровень взаимоадаптации ВГС и организма хозяина посредством иммуноопосредованных механизмов обуславливает неизбежность персистенции инфекции с формированием локальных очагов хронической воспалительной реакции. В настоящее время продолжается накопление научных фактов, которые уже в ближайшем будущем могут позволить рассматривать хроническую HCV-инфекцию как системный патологический процесс, требующий использования новых алгоритмов обследования и ведения больных данной патологией.

Целью настоящего обзора литературы стало обобщение и систематизация имеющихся на сегодняшний день научных фактов в области клинической эпидемиологии внепеченочных проявления хронической HCV-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для составления настоящего обзора был проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных проблемам внепеченочной патологии при хронической HCV-инфекции. Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Clinicalkey ELSEVIER и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет. Для отбора публикаций, соответствующих заявленной теме, использовались следующие ключевые слова в различных комбинациях: хронический гепатит С, HCV-инфекция, вирус гепатита С, внепеченочное проявление, внепеченочная патология, заболеваемость, смертность. При анализе литературных источников предпочтение отдавалось публикациям, в которых приводились результаты метаанализа нескольких исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее распространенным внепеченочным проявлением хронической HCV-инфекции является депрессия. Согласно результатам последнего метаанализа, среди больных ХВГС депрессия наблюдается в 24,5% случаев против 17,2% среди неинфицированных лиц [3]. Кроме того, известно, что у большинства пациентов с хронической HCV-инфекцией наблюдаются те или иные нейрокогнитивные расстройства, которые клинически проявляются общей слабостью, быстрой утомляемостью и неспособностью длительно сохранять концентрацию внимания. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о прямой патогенетической связи таких нейрокогнитивных расстройств непосредственно с хронической HCV-инфекцией [4]. Более того, с помощью визуальных методов функциональной диагностики продемонстрированы метаболические изменения с улучшением когнитивных функций головного мозга у пациентов с ХВГС, успешно прошедших курс противовирусной терапии [5]. Доказано, что ВГС обладает способностью к репликации в тканях центральной нервной системы, что,

в свою очередь, позволяет предполагать наличие патогенетической связи между хронической HCV-инфекцией и цереброваскулярными заболеваниями [6]. Развитие цереброваскулярной патологии может существенно влиять на прогноз и исход заболевания. Так, несколько независимых исследовательских групп пришли к заключению, что частота наступления летального исхода вследствие цереброваскулярных нарушений среди больных ХВГС как минимум в 2 раза выше, чем среди неинфицированных лиц [7, 8]. Результаты еще одного метаанализа последних исследований в данной области свидетельствуют о наличии высокого риска развития инсульта у больных хронической HCV-инфекцией (OR = 1,97; 95% ДИ: 1,64–2,30) [9].

Вторым по частоте встречаемости внепеченочным проявлением хронической HCV-инфекции является сахарный диабет 2-го типа. Развитие данной патологии наблюдается у 15% больных ХВГС, в то время как среди неинфицированных лиц данное заболевание встречается лишь в 10% случаев [3]. Частота развития сахарного диабета 2-го типа среди больных ХВГС выше, чем среди пациентов с классическими рисками, такими как пожилой возраст, ожирение, наличие фиброза печени и наследственной предрасположенности к данному заболеванию [10]. Также необходимо подчеркнуть, что фактором риска развития сахарного диабета является именно наличие хронической HCV-инфекции, а не поражения печени. В пользу этого факта свидетельствует достоверное увеличение частоты развития сахарного диабета 2-го типа среди пациентов с ХВГС по сравнению с больными хроническим вирусным гепатитом В [11]. Одной из возможных причин наличия такой патогенетической связи является развитие у пациентов с ХВГС метаболических нарушений, приводящих к формированию инсулинорезистентности.

Третье место по частоте встречаемости среди всех внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции занимают многочисленные проявления смешанной криоглобулинемии [3]. Данная клиническая патология классифицируется в группе лимфопролиферативных заболеваний и характеризуется наличием в сыворотке крови поликлонального иммуноглобулина G и моноклонального иммуноглобулина M со свойствами ревматоидного фактора, преципитирующих при температуре ниже 37 °C. Связь смешанной криоглобулинемии с хронической HCV-инфекцией стала изучаться практически сразу после идентификации ВГС. В настоящее время смешанную криоглобулинемию относят к специфическим иммунологическим маркерам HCV-инфекции. Известно, что у пациентов с диагностированной смешанной криоглобулинемией более чем в 90% случаев имеет место наличие ХВГС. Смешанная криоглобулинемия наблюдается не менее чем у 30,1% больных ХВГС, в то время как среди неинфицированных лиц данная патология встречается лишь в 1,9% случаев. Между тем наличие криоглобулинов в сыворотке крови далеко не всегда сопровождается клинической симптоматикой. Так, клинические проявления смешанной криоглобулинемии наблю-

даются лишь у 4,9% больных, в то время как среди неинфицированных лиц не встречаются вовсе [3].

Роль ВГС в патогенезе смешанной криоглобулинемии подтверждается результатами исследований, направленных на выявление отдельных белков и РНК вируса в составе иммунных комплексов. В структуре белков ВГС (E2 и NS3) определены нуклеотидные мотивы, являющиеся субстратом для формирования молекулярной мимикрии [12]. В основе патогенеза всех клинических проявлений смешанной криоглобулинемии лежит повреждение эндотелия кровеносных сосудов мелкого и среднего калибра вследствие активации комплемента и развития локальной иммунопатологической реакции в ответ на образование иммунных комплексов. В зависимости от локализации патологического процесса клинические проявления смешанной криоглобулинемии могут быть обусловлены поражением кровеносных сосудов кожи, крупных суставов, периферических нервов или почек. Наиболее часто и раньше других органов в патологический процесс вовлекается кожа. Так, пурпура, язвы, гангрена или некроз кожи вследствие развития криоглобулинемического васкулита наблюдаются у 69–89% больных с клиническими проявлениями смешанной криоглобулинемии [13]. Реже, в 19–44% случаев, вследствие развития периневрального васкулита наблюдается дистальная сенсорная и сенсомоторная полинейропатия. В 30% случаев у пациентов с клиническими проявлениями смешанной криоглобулинемии развивается мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, в 28% случаев – поражение суставов, которое обычно носит симметричный характер, чаще поражаются коленные суставы и суставы рук. Ревматоидный фактор выявляется у абсолютного большинства пациентов со смешанной криоглобулинемией. Однако наличие ревматоидного фактора в сыворотке крови данной категории больных не коррелирует с наличием поражения суставов [14]. В отечественной литературе описан клинический случай развития васкулита легких, ассоциированного с ХВГС [15]. Уровень летальности больных хронической HCV-инфекцией, осложненной криоглобулинемическим васкулитом, согласно результатам исследований разных авторов, может составлять от 20 до 80% [16, 17].

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, патологически связанный со смешанной криоглобулинемией, является наиболее распространенной формой повреждения почек у пациентов с хронической HCV-инфекцией [14, 18]. Реже наблюдается развитие мембранозной нефропатии, IgA нефропатии, постинфекционных гломерулонефритов, а также фокальных и сегментарных гломерулосклерозов. В литературе продолжает обсуждаться возможность иммунокомплексных поражений почек у больных ХВГС без участия криоглобулинов. Прямая патогенетическая роль ВГС подтверждается обнаружением антигенов вируса непосредственно в сосудистых структурах клубочков, в мезангиальных клетках и сосудах интерстициальной ткани почек, а также в эндотелии сосудов почек [19]. Эти сведения позволяют рассматривать хроническую HCV-инфекцию

как независимый фактор риска развития хронической болезни почек и терминальной хронической почечной недостаточности. Результаты метаанализа девяти исследований подтверждают связь между наличием HCV-инфекции и развитием хронической болезни почек (ОР = 1,32; 95% ДИ 1,23–1,63), а также протеинурией (ОР = 1,51; 95% ДИ 1,19–1,89) [20]. Кроме того, известно, что наличие хронической HCV-инфекции ухудшает прогноз у пациентов, требующих проведения гемодиализа. Согласно результатам метаанализа 14 наблюдательных исследований, наличие антител к антигенам ВГС у пациентов, получавших длительную терапию гемодиализом, сопровождается увеличением риска смерти от любых причин в 1,35 раза (95% ДИ 1,25–1,47), смерти от печеночных осложнений в 3,82 раза (95% ДИ 1,92–7,61) и смерти от сердечно-сосудистых осложнений в 1,26 раза (95% ДИ 1,10–1,45) [21].

Лимфотропность ВГС обуславливает наличие патогенетической связи хронической HCV-инфекции с еще одной группой заболеваний, способных привести к гибели пациента. К таким заболеваниям относятся В-клеточные неходжкинские лимфомы. Сегодня известно, что лимфомы из клеток маргинальной зоны среди больных хронической HCV-инфекцией встречаются в 2,47 раз чаще, чем среди неинфицированных лиц, а диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – в 2,24 раза чаще [3]. Ключевую роль в патогенезе злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний у пациентов с ХВГС играет длительная поли- и моноклональная пролиферация В-лимфоцитов, вызванная, с одной стороны, стимуляцией иммунокомпетентных клеток патогенассоциированными молекулярными паттернами ВГС, а с другой стороны, – лимфотропностью ВГС и ингибированием апоптоза В-лимфоцитов.

Широко известным в профессиональном кругу врачей-инфекционистов внепеченочным проявлением ХВГС также является поражение щитовидной железы. Согласно результатам метаанализа, опубликованным в 2016 г., гипотиреозидизм среди пациентов с ХВГС встречается в 3,1 раза чаще, чем среди неинфицированных лиц (95% ДИ 2,19–4,40) [22]. В исследовании Blackard с соавторами продемонстрирована возможность инфицирования ВГС клеток щитовидной железы линии ML1, на поверхности которых представлен ключевой рецептор вируса – CD81 [23].

Существенно более редко встречающимися внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции являются поражения кожи, не связанные с развитием криоглобулинемического васкулита. К такой патологии можно отнести три самостоятельных состояния: приобретенная поздняя кожная порфирия, некролитическая акральная эритема и красный плоский лишай.

Распространенность поздней кожной порфирии в общей популяции составляет 1:5000–25000 населения. Однако среди пациентов с хронической HCV-инфекцией данная нозология встречается гораздо чаще, а доля больных ХВГС среди всех больных поздней кожной порфирией может достигать 50%. В основе патогенеза поздней

кожной порфирии лежит снижение активности фермента биосинтеза гема – печеночной уропорфириноген декарбоксилазы. Порфирины накапливаются в печени и с кровью поступают в кожу, обуславливая ее светочувствительность. Частичный генетически обусловленный дефицит активности фермента у гетерозиготных пациентов обычно не приводит к формированию клинических проявлений, однако воздействие дополнительных факторов, способствующих окислению уропорфириногенов и образованию ингибиторов фермента, может приводить к развитию приобретенной поздней кожной порфирии. К таким факторам относятся: повышение уровня железа в печени, употребление алкоголя, воздействие галогенированных углеводородов. Сегодня не подлежит сомнению тот факт, что хроническая HCV-инфекция также является фактором риска развития приобретенной поздней кожной порфирии, однако механизм такой взаимосвязи остается неизвестным.

Некролитическая акральная эритема встречается практически только среди пациентов с ХВГС. Между тем развитие некролитической акральной эритемы наблюдается лишь у 1,7% больных ХВГС, однако специфичность данного симптома почти абсолютная [24]. Сегодня известно, что наиболее вероятной причиной развития некролитической акральной эритемы у больных ХВГС является нарушение метаболизма цинка [25].

Первый клинический случай наблюдения больного красным плоским лишаем, ассоциированным с ХВГС, был описан еще в 1991 г. Частота выявления красного плоского лишая у пациентов с ХВГС варьирует в зависимости от географического региона: от 1,5% в Бразилии и 4% в Египте до 20% в Шотландии [26]. Наиболее частой формой заболевания, наблюдаемой у больных ХВГС, является оральная. Согласно результатам метаанализа ретроспективных исследований, проведенных в период с 1990 по 2011 гг., распространенность ХВГС среди пациентов с оральной формой красного плоского лишая в 3–9 раз выше, чем среди населения в целом [27].

Нельзя отрицать взаимосвязь хронической HCV-инфекции с такими иммуопосредованными заболеваниями глаз, как язва роговицы Мурена и ксерофтальмия («сухой глаз»). Так, сухость во рту и сухость глаз наблюдаются у 20–30% пациентов с хронической HCV-инфекцией [14]. Однако данные клинические проявления являются скорее имитацией синдрома Шегрена и гистологически характеризуются преимущественно прекапиллярной лимфоцитарной инфильтрацией железистой ткани без повреждения эпителия выводных протоков [18].

Важным с точки зрения влияния на уровень летальности больных ХВГС является вопрос сердечно-сосудистой патологии и ее непосредственной патогенетической связи с хронической HCV-инфекцией. В исследованиях последних лет установлено, что сердечно-сосудистые заболевания среди пациентов с ХВГС встречаются гораздо чаще, чем среди неинфицированных лиц [28], а сердечно-сосудистая смертность в различных когортах больных ХВГС превышает соответствующие показатели

по населению в 1,5–25 раз [29]. Более того, известно, что частота развития острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда у пациентов с хронической HCV-инфекцией резко снижается после успешного проведения курса противовирусной терапии [30]. Между тем говорить о наличии прямой связи между хронической HCV-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями на сегодняшний день преждевременно. Наиболее изученным патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХВГС является атеросклеротическое повреждение кровеносных сосудов. Частота развития атеросклероза сонной артерии среди пациентов с ХВГС может достигать 38–64%, что в 4 раза выше, чем среди неинфицированных лиц [18, 31]. С другой стороны, результаты крупного метаанализа, включающего данные 11 исследований, свидетельствуют об отсутствии прямой связи между двумя заболеваниями [32]. В этой связи уместно рассматривать хроническую HCV-инфекцию как один из факторов риска развития атеросклероза. Наиболее вероятными механизмами развития атеросклероза у пациентов с ХВГС являются повышение экспрессии молекул адгезии на поверхности иммунокомпетентных клеток и клеток эндотелия сосудов, продукция антител к клеткам эндотелия сосудов, локальное развитие оксидативного стресса и развитие резистентности к инсулину [33]. Тот факт, что РНК ВГС обнаруживается в атеросклеротических бляшках, может свидетельствовать о вероятном развитии локального инфекционного процесса непосредственно в эндотелии сосуда [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологический процесс, сопровождающий течение хронической HCV-инфекции, носит системный характер и сопровождается формированием локальных очагов воспаления в различных органах и тканях. У абсолютного большинства больных хронической HCV-инфекцией имеет место поражение тканей печени. Вместе с тем более чем у половины больных ХВГС может наблюдаться развитие внепеченочной патологии, требующей применения дополнительных методов диагностики и лечения. Наиболее часто встречающимися внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции являются нейрокогнитивные расстройства и депрессия, сахарный диабет 2-го типа, а также многочисленные клинические проявления смешанной криоглобулинемии. Тяжесть внепеченочной патологии при хронической HCV-инфекции может определять прогноз и исход заболевания, а также являться основанием для проведения противовирусной терапии вне зависимости от стадии поражения печени. С целью повышения качества оказания медицинской помощи больным ХВГС, а также снижения уровней инвалидизации и летальности, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией, целесообразным представляется разработка и внедрение в клиническую практику новых алгоритмов ведения данной категории больных с учетом всех возможных проявлений инфекции.



Поступила / Received 13.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2019
Принята в печать / Accepted 29.11.2019

Список литературы / References

- Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N., Jen C.L., You S.L., Wang L.Y., et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.* 2012;206(4):469–477. doi: 10.1093/infdis/jis385.
- Younossi Z., Park H., Henry L., Adeyemi A., Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1599–1608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039.
- Monaco S., Mariotto S., Ferrari S., Calabrese M., Zanusso G., Gajofatto A., et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(42):11974–11983. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11974.
- Byrnes V., Miller A., Lowry D., Hill E., Weinstein C., Alsop D., et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):549–556. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.015.
- Morgello S., Murray J., Van Der Elst S., Byrd D. HCV, but not HIV, is a risk factor for cerebral small vessel disease. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2014;1(3):e27. doi: 10.1212/NXI.0000000000000027.
- Enger C., Forssen U.M., Bennett D., Theodore D., Shantakumar S., McAfee A. Thromboembolic events among patients with hepatitis C virus infection and cirrhosis: a matched-cohort study. *Advances in Therapy*. 2014;31(8):891–903. doi: 10.1007/s12325-014-0138-4.
- Liao C.C., Su T.C., Sung F.C., Chou W.H., Chen T.L. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31527. doi: 10.1371/journal.pone.0031527.
- Huang H., Kang R., Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81305. doi: 10.1371/journal.pone.0081305.
- Wong R.J., Gish R.G. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology and Hepatology*. 2016;12(5):293–299. Available at: <https://www.gastroenterologyandhepatology.net/archives/may-2016/metabolic-manifestations-and-complications-associated-with-chronic-hepatitis-c-virus-infection/>
- Naing C., Mak J.W., Ahmed S.I., Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(14):1642–1651. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1642.
- Chandra P.K., Hazari S., Poat B., Gunduz F., Prabhu R., Liu G., et al. Intracytoplasmic stable expression of IgG1 antibody targeting NS3 helicase inhibits replication of highly efficient hepatitis C Virus 2a clone. *Viral J.* 2010;7:118. doi: 10.1186/1743-422X-7-118.
- Ostojic P., Jeremic I.R. Managing refractory cryoglobulinemic vasculitis: challenges and solutions. *Journal of Inflammation Research*. 2017;10:49–54. doi: 10.2147/JIR.S114067.
- Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savy L., Desbois A.C., Saadoun D. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2016;3(1):3–14. doi: 10.1177/2049936115585942.
- Степняк В.В., Козлов В.К., Суханов Д.С., Скипский И.М. Васкулит легких как клиническая «маска» HCV-инфекции: эффективность безинтерфероновой противовирусной терапии. Терапевтический архив. 2014;11:87–92. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141117>.
- Stelmah V.V., Kozlov V.K., Sukhanov D.S., Skipskij I.M. Pulmonary vasculitis as a clinical mask of HCV infection: Efficiency of interferon-free antiviral therapy. *Therapeutic archive = Terapevticheskij arkhiv*. 2014;11:87–92. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141117>.
- Retamozo S., Díaz-Lagares C., Bosch X., Bové A., Brito-Zerón P., Gómez M.E., et al. Life-

- threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine*. 2013;92(5):273–284. doi: 10.1097/MD.0b013e3182a5cf71.
17. Terrier B., Cacoub P. Renal involvement in HCV-related vasculitis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2013;37(4):334–339. doi: 10.1016/j.clinre.2013.02.002
 18. Tang L., Marcell L., Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious Agents and Cancer*. 2016;11:29. doi: 10.1186/s13027-016-0076-7.
 19. Perico N., Cattaneo D., Bikbov B., Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2009;4(1):207–220. doi: 10.2215/CJN.03710708.
 20. Fabrizi F., Verdesca S., Messa P., Martin P. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(12):3801–3813. doi: 10.1007/s10620-015-3801-y.
 21. Fabrizi F., Dixit V., Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat.* 2012;19(9):601–607. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01633.x.
 22. Shen Y., Wang X.L., Xie J.P., Shao J.G., Lu Y.H., Zhang S., Qin G. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. 2016;25(2):227–234. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.chc.
 23. Blackard J.T., Kong L., Huber A.K., Tomer Y. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of HCV and thyroiditis analysis. *Thyroid*. 2013;23(7):863–870. doi: 10.1089/thy.2012.0507.
 24. Raphael B.A., Dorey-Stein Z.L., Lott J., Amorosa V., Lo Re V 3rd, Kovarik C. Low prevalence of necrolytic acral erythema in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):962–968. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.963.
 25. Moneib H.A.M., Salem S.A.M., Darwish M.M. Evaluation of zinc level in skin of patients with necrolytic acral erythema. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):476–480. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09820.x.
 26. Raslan H.M., Ezzat W.M., Abd El Hamid M.F., Emam H., Amre K.S. Skin manifestations of chronic hepatitis C virus infection in Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J.* 2009;15(3):692–700. Available at: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-15-2009/volume-15-issue-3/skin-manifestations-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-cairo-egypt.html>.
 27. Petti S., Rabiei M., De Luca M., Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology*. 2011;99(2):168–178. doi: 10.1007/s10266-011-0008-3.
 28. Pothineni N.V., Delongchamp R., Vallurupalli S., Ding Z., Dai Y., Hagedorn C.H., Mehta J.L. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *American Journal of Cardiology*. 2014;114(12):1841–1845. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.020.
 29. Gill K., Ghazianian H., Manch R., Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: Reaching beyond the liver. *Hepatology International*. 2016;10(3):415–423. doi: 10.1007/s12072-015-9684-3.
 30. Hsu Y.C., Ho H.J., Huang Y.T., Wang H.H., Wu M.S., Lin J.T., Wu C.Y. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015;64(3):495–503. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308163.
 31. Domont F., Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver International*. 2016;36(5):621–627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763484>.
 32. Huang H., Kang R., Zhao Z. Is hepatitis C associated with atherosclerotic burden? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106376. doi: 10.1371/journal.pone.0106376.
 33. Adinolfi L.E., Zampino R., Restivo L., Lonardo A., Guerrero B., Marrone A., et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(13):3410–3417. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3410.
 34. Boddi M., Abbate R., Chellini B., Giusti B., Giannini C., Pratesi G., et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *Journal of Clinical Virology*. 2010;47(1):72–75. doi: 10.1016/j.jcv.2009.10.005.

Информация об авторах:

Цветков Валерий Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; врач-инфекционист, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Комитета по здравоохранению Ленинградской области; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16; e-mail: suppcolor@gmail.com

Токин Иван Иванович, к.м.н., заведующий отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Позднякова Светлана Анатольевна, врач-эпидемиолог, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Комитета по здравоохранению Ленинградской области; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16

Information about the authors:

Valeriy V. Tsvetkov, Cand. of Sci, (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Infectionist, Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; 16, Mira St., St. Petersburg, 197101, Russia; e-mail: suppcolor@gmail.com

Ivan I. Tokin, Cand. of Sci, (Med), Head of the Department of Experimental Therapy of Viral Hepatitis, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Svetlana A. Pozdnjakova, Epidemiologist, Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; 16, Mira St., St. Petersburg, 197101, Russia

Усовершенствование методов хирургического лечения диффузно-узловой формы аденомиоза (обзор литературы)

А.А. Горпенко, e-mail: tohot@me.com

В.Д. Чупрынин, e-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Н.А. Буралкина✉, e-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

А.С. Сафронова, e-mail: nasyakatkova2012@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Аденомиоз – распространенное заболевание, для которого характерны хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, тяжелая анемия, бесплодие, снижение качества жизни. Это заболевание не имеет единой теории развития и характеризуется отсутствием достоверных прогностических и диагностических маркеров. Гистерэктомия как универсальный метод лечения не приемлема для женщин, желающих реализовать репродуктивную функцию. В статье представлены данные об аденомиозе (этиология, классификация, механизмы патогенеза, клинические проявления заболевания, варианты оперативных вмешательств), опубликованные в медицинских и научных базах данных.

Материалы и методы. В обзор включены данные отечественных и зарубежных статей, опубликованных в журналах системы Pubmed по данной теме.

Результаты. Существуют различные хирургические подходы к лечению аденомиоза, однако нет универсального способа и единого алгоритма для лечения данной патологии.

Заключение. Аденомиоз – многофакторное заболевание, не имеющее единой теории возникновения и патогенеза, для которого продолжается поиск и изучение диагностических маркеров. Клиническая картина аденомиоза варьирует от бессимптомного течения до тяжелых проявлений, значительно ухудшающих качество жизни больных. Лечение аденомиоза – сложная задача, тактика которой определяется индивидуально для каждой пациентки. Решение о выполнении хирургического лечения необходимо принимать совместно с пациенткой после взвешенной оценки рисков и преимуществ операции для конкретной женщины.

Ключевые слова: аденомиоз, метрорпластика, хирургическое лечение, патогенез, дисменорея

Для цитирования: Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А., Сафронова А.С. Усовершенствование методов хирургического лечения диффузно-узловой формы аденомиоза (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2019;(21):254-259. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-254-259.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Improvement of surgical treatment in diffuse adenomyosis (a review)

Anton A. Gorpenko, e-mail: tohot@me.com

Vladimir D. Chuprinin, e-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Natalia A. Buralkina✉, e-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Anastasia S. Safronova, e-mail: nasyakatkova2012@mail.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Adenomyosis has a significantly negative impact on women's quality of life, causing abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, and chronic pelvic pain and low quality of life. There are no single theory of pathogenesis, unique prognosis and diagnostic markers for adenomyosis. The definitive treatment for adenomyosis is hysterectomy but is not appropriate for patients who wish to preserve their fertility. In this article presents data about etiology, classification, pathogenesis, clinical manifestation and surgical techniques for the treatment of adenomyosis published in medical-scientific databases.

Materials and methods. The review includes data from foreign and Russian articles published in the Pubmed journals on this topic.

Results. There are a lot of surgical approaches for adenomyosis; however, there is no any universal approach and management guideline for these patients.

Conclusion. Adenomyosis – if multifactorial disease. There is no single pathogenesis theory. The clinical picture of adenomyosis varies from asymptomatic to severe pain. The management of adenomyosis is complex and should guide personally for each patient. All techniques and options should be considered and discussed with the patient.

Keywords: adenomyosis, hysteroplasty, surgery, pathogenesis, dysmenorrhea

For citation: Gorpenko A.A., Chuprinin V.D., Buralkina N.A., Safronova A.S. Improvement of surgical treatment in diffuse adenomyosis (a review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):254-259. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-254-259.

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

ВВЕДЕНИЕ

В наши дни аденомиоз рассматривается как заболевание, представляющее собой одну из форм эндометриоза, для которой характерен прогрессивный инвазивный рост ткани эндометрия (желез и эндометриальной стромы) в толщу миометрия тела и перешейка матки, сопровождающийся гладкомышечной гиперплазией и гипертрофией [1].

В популяции частота аденомиоза варьирует от 10 до 61% [2]. Аденомиоз зарегистрирован у 40% больных эндометриозом [3]. По данным Bazot M. и соавт., опубликованным в журнале Human Reproduction в 2006 году, аденомиоз встречается в 34,6% случаев глубокого инфильтративного эндометриоза. Также аденомиоз зарегистрирован у 42,8% пациенток с колоректальным эндометриозом [4]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению аденомиоза у молодых женщин, как правило, не реализовавших репродуктивную функцию [5].

ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ АДЕНОМИОЗА

Выделяют ряд теорий возникновения аденомиоза. Одна из них – «mechanism TIAR» [6] – механизм тканевого повреждения и восстановления. Согласно данной теории, механическое растяжение матки (возникающее во время менструации, при увеличенном внутриматочном давлении) приводит к тому, что в области повреждения ткани возникает процесс хронического воспаления, при котором нарушается структурная целостность матки и эндометрий непосредственно прилежит к миометрию, что приводит к инвазии эндометрия в мышечный слой [7].

Теория стволовых клеток предполагает, что аденомиоз, подобно эндометриозу, развивается de novo в результате метаплазии эктопических эндометриальных клеток. При эмбриогенезе нижняя часть миометрия имеет общее происхождение с эндометрием из ткани мюллеровых протоков. Плюрипотентные клетки-предшественники, депонированные в перитонеальную ткань, могут привести к очаговому аденомиозу матки. При этом Gargett в 2007 году в журнале Human Reproduction продемонстрировал, что повреждение ткани способствует активации стволовых клеток. Согласно другой теории, аденомиоз является следствием инвазии базальных клеток эндометрия и инвагинации их через поврежденную или отсутствующую переходную зону (JZ). В данной теории рассматривают генетическую предрасположенность, роль оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, которые могут приводить к возникновению миграции и сохранению эктопических эндометриальных клеток, что описано Bergeron и соавт. в 2006 году в журнале Best Practice & Research Clinilical Obstetrics & Gynaecology.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И КЛАССИФИКАЦИИ АДЕНОМИОЗА

Основными симптомами аденомиоза являются хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, тяже-

лая анемия, бесплодие, снижение качества жизни. При этом у одной трети женщин аденомиоз протекает бессимптомно.

При оценке симптомов аденомиоза принято использовать Визуальную Аналоговую Шкалу (ВАШ) [8] и вербальную описательную шкалу оценки боли (Verbal Descriptor Scale) [9], эти же методы используются у уже прошедших лечение пациенток для оценки качества жизни и эффективности проведенных операций.

При аденомиозе разработаны несколько классификаций. Первая классификация аденомиоза была предложена Bird в 1972 году. Она основывалась на гистологических характеристиках с учетом глубины и степени поражения: I класс включал поражение суббазального слоя эндометрия, II класс – поражение до середины толщи миометрия (midmyometrium), III класс – поражение, выходящее за пределы середины миометрия. Степень поражения оценивалась как легкая, умеренная, значительная. При этом не принимались во внимание локализация, распространенность и размеры матки. Другая классификация, основанная на данных МРТ (Hauth и соавт., 2007 год) [10], учитывала толщину переходной зоны (JZ) с тремя характеристиками: толщина JZ от 8 до 12 мм, толщина JZ >12 мм и поражения, при которых переходную зону невозможно определить. Согласно классификации Савельевой Г.М. (2012 г.) [11], при которой оценивается гистероскопическая картина, аденомиоз делят на 3 стадии: при первой стадии рельеф стенок матки не изменен, определяются эндометриоидные ходы, при второй стадии рельеф стенок матки неровный, имеет вид поперечных хребтов, стенки матки ригидные, при третьей стадии по внутренней поверхности матки определяются выбухания различной величины без четких контуров. В 2011 году F. Tüttles et al предложили классификацию глубокого инфильтративного эндометриоза ENZIaN. В ее основе лежат размеры, расположение инфильтрата и глубина инвазии. В данной классификации аденомиоз кодируется символами FA. Основным преимуществом ENZIaN является топографическое отображение, что важно учитывать при проведении оперативного лечения. Согласно классификации Л.В. Адамян, предложенной в 1998 году, выделяют 4 стадии аденомиоза: при I стадии поражается только подслизистый слой, при II стадии – мышечный слой, при III стадии поражается вся толща миометрия, достигая серозного покрова матки, при IV стадии в процесс также вовлекаются париетальная брюшина и близлежащие органы.

Узловую и диффузную формы аденомиоза рассматривают и как разные патологические состояния с различным патогенезом, и как стадии одного патологического процесса, при котором узловые изменения предшествуют диффузному поражению. В литературе отсутствует однозначное определение термина «тяжелый аденомиоз». По данным ряда авторов, тяжелый аденомиоз можно определить как активный процесс, сопровождающийся такими клиническими симптомами, как дисменорея, диспареуния, анемия, хроническая тазовая

боль и бесплодие, при котором происходит эндометриальное поражение миометрия III–IV стадии по классификации Л.В. Адамян.

ДИАГНОСТИКА АДЕНОМИОЗА

Диагностика аденомиоза основана на физикальном обследовании, данных трансвагинального УЗИ и МРТ. Наиболее часто используют трансвагинальное УЗИ, при котором оценивают размеры матки, распространенность и локализацию поражения. В последнее время с помощью УЗИ [12] оценивают эффективность хирургического лечения путем сравнения размеров матки до и после операции, тем самым определяя объем удаленной ткани аденомиоза. Ряд зарубежных авторов (Xie Jun-Min et al., 2018; Yu W, et al., 2018.) при изучении уровня CA-125 в сыворотке крови получили данные о значительном снижении этого показателя после проведенного оперативного лечения и использовали CA-125 для контроля за эффективностью лечения и возникновением рецидивов.

В последнее время прогрессивно изучаются диагностические и прогностические молекулярно-биологические аспекты аденомиоза. Рассматривают ряд биомаркеров, экспрессия которых изменяется при аденомиозе. Так, Seo Jin Oh и соавт. [13] в 2013 году методом иммуногистохимии изучали экспрессию β -катенина в эндометрии у пациенток с аденомиозом и без него. Было обнаружено, что экспрессия β -катенина значительно выше в эпителиальных клетках эутопического эндометрия и аденомиозного поражения, чем в контрольной группе образцов эндометрия без аденомиоза. Wang J и соавт. в 2016 году [14] изучали экспрессию регуляторных молекул GRIM-19, pSTAT3 (Y705) и VEGF в эндометриальной ткани у больных с аденомиозом. Обнаружено, что экспрессия гена GRIM-19 и скорость апоптоза были ниже в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с аденомиозом по сравнению с эндометрием контрольной группы. Процессы апоптоза были значительно ниже в клетках эктопического эндометрия. В эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с аденомиозом уровни экспрессии pSTAT3 (Y705) и VEGF были значительно выше, чем в контрольных образцах. В настоящий момент продолжается поиск диагностически значимых молекул, структурных изменений и генов для раннего скрининга заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМИОЗА

Лечение аденомиоза представляет собой сложную проблему. Известно, что гормональные препараты показали свою достаточную эффективность при лечении заболевания (отмечается уменьшение объема пораженного органа, устраняются симптомы дисменореи), однако их прием ассоциирован с возникновением таких побочных эффектов, как мигрень, избыточный набор массы тела, психоэмоциональные расстройства. К недостаткам гормональной терапии также относятся отсутствие долж-

ной приверженности лечению и рецидив симптомов после отмены препаратов [15].

Также не существует и универсального способа хирургической коррекции аденомиоза. Предложенные на настоящий момент оперативные методы несовершенны, и продолжается поиск оптимизированных вмешательств. Универсальным и действенным методом лечения аденомиоза является гистерэктомия [16]. Эта операция широко применяется в качестве лечения аденомиоза и сейчас, но не может быть использована у женщин, желающих реализовать репродуктивную функцию, а также сохранить матку по религиозным или иным причинам. Кроме того, по данным В.И. Кулакова и Л.В. Адамян (1999 г.), после гистерэктомии более чем у половины женщин развиваются сексуальные, психоневрологические и нейровегетативные расстройства.

Методы органосохраняющего оперативного лечения можно разделить по степени удаления аденомиозного поражения и сохранения подлежащего здорового миометрия [17]. Выполняют полное удаление аденомиоидных разрастаний: аденомиомэктомия, при которой полностью удаляются макроскопически распознаваемые очаги, с сохранением целостности стенки матки; цистэктомия при кистозном очаговом аденомиозе с полным удалением кист. При частичной аденомиомэктомии [18] выполняют неполное удаление очага поражения и эти операции используются и в случаях диффузного аденомиоза, при которых частично удаляют макроскопически распознаваемые очаги поражения. По данным G.F. Grimbizis, полученным в 2014 г., после таких операций снижение частоты дисменореи наблюдалось в 81,8%, меноррагии в 50% случаев, а беременность наступала в 46,9% случаев.

Также описаны неинвазивные методы лечения – лапароскопическая электрокоагуляция миометрия, перевязка маточных сосудов, гистероскопическая абляция эндометрия, однако данные подходы не являются высокоэффективными и лечение как удовлетворительное оценивают лишь 15% больных, а 45% остаются недовольны результатом (C.Wang и соавт., J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc, 2002 г.).

В Университетской больнице города Ульсан (Республика Корея) в 2017 г. была предложена методика лапароскопической аденомиомэктомии очагового аденомиоза с применением транзитной окклюзии маточных артерий [19], которую проводили для уменьшения кровопотери во время операции. За период с 2011 по 2016 г. были прооперированы 105 пациенток с узловой формой аденомиоза. Величина кровопотери при этих операциях составила $148,19 \pm 101,69$ мл. За 7-месячный период послеоперационного наблюдения полная ремиссия дисменореи наступила у 93,02% пациенток, полная ремиссия меноррагии наступила у 76,92% пациенток.

Xie Jun-Min, Zhu Kun-Peng и соавт. в 2012 г. предложили способ хирургического лечения диффузно-узловой аденомиоза с использованием U-образной методики иссечения миометрия [20]. В общей сложно-

сти за период 2012–2014 гг. в госпитале Чженчжоу (КНР) были прооперированы 198 пациенток с диффузно-узловой формой аденомиоза. Клиническая оценка тяжести дисменореи была проведена в течение 1, 3, 6, 12, 24 месяцев с использованием шкалы вербальной оценки (ШВО). Были оценены уровень экспрессии СА-125 в крови, а также размеры матки до и после операции. В послеоперационном периоде показатели дисменореи по ШВО, уровень СА-125 снижались и размеры матки уменьшались через 1, 3, 6, 12, 24 месяца от начальных уровней до операции. Рецидив аденомиоза был у 2 пациенток через 18 и 23 месяца после операции. У одной пациентки наблюдалась анемия и лихорадка в послеоперационном периоде, что потребовало консервативного лечения.

Разработано несколько способов максимально полного иссечения массива пораженных тканей и восстановления целостности стенки матки, которые демонстрируют различную эффективность относительно регресса симптомов меноррагии и дисменореи, но являются несовершенными и технически трудновыполнимыми. Стандартным для таких операций является лапаротомный доступ, после которого выполняется продольный или поперечный разрез матки, иссечение пораженных тканей и послойное ушивание миометрия (техника операции аналогична миомэктомии).

Fujishita и соавт. в 2004 г. предложили модификацию стандартной операции, при которой производятся два поперечных и один перпендикулярный разрезы на матке (Н-образно) для достижения аденомиозно-измененного миометрия. По сравнению со стандартным разрезом не было различий в длительности операций или величине кровопотери, однако выраженность болевого симптома после операции была ниже в группе женщин, которым проводили операцию по модифицированной методике.

По методике, предложенной Nishida и соавт. в 2010 г. [21], после лапаротомии в дно матки производят инъекцию разбавленного вазопрессина, после чего с помощью одного шелкового шва оттягивают дно матки вверх и выполняют продольный разрез для проведения ассиметричной диссекции, при выполнении которой сохраняются как полость матки, так и маточные артерии. От разреза миометрий рассекается по диагонали, тем самым «выдавливая» полость матки. После чего делают поперечный разрез для вскрытия полости матки, куда вводят указательный палец и с помощью электропетли удаляют пораженную ткань, оставляя до 5 мм миометрия от полости матки. Аналогично с помощью петли удаляют участки аденомиоза, оставляя до 5 мм миометрия от серозного слоя матки. Затем восстанавливают целостность полости матки и послойно ушивают миометрий. В представленном исследовании было прооперировано 44 пациентки. После операции показатель тяжести дисменореи (оцененный по ВАШ) снизился с 9,4 до 0,8, ремиссия анемии, возникшей вследствие меноррагий, наступила у всех пациенток. У двух – зарегистрирована беременность.

Ввиду необходимости сохранения и реализации репродуктивной функции становятся актуальными операции, направленные не только на устранение аденомиозного поражения, но и восстановление анатомической и функциональной целостности матки – так называемая операция метропластики («hystero-plasty»). Хисао Осадо стал инициатором таких операций при аденомиозе (1998–2010 гг.). Хирургическая процедура состоит из радикального удаления аденомиоза с последующей тройной пластикой оставшимися лоскутами через поперечный надлобковый разрез. После операции уменьшается выраженность болевого синдрома и менструальных кровотечений. По данным Осадо, удалось достичь беременности более чем у 50% пациенток [22].

Однако приоритетным при лечении аденомиоза является лапароскопический доступ (уменьшается продолжительность операции, объем кровопотери, восстановительный период) (Л.В. Адамян, А.А. Шкляр, 2015 г.), что требует разработки новых методик проведения оперативного лечения при тяжелых эндометриозных поражениях матки.

Таким образом, аденомиоз – многофакторное заболевание, не имеющее единой теории возникновения и патогенеза, для которого продолжается поиск и изучение прогностических и диагностических маркеров. Клиническая картина аденомиоза варьирует от бессимптомного течения до тяжелых проявлений, значительно ухудшающих качество жизни больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение аденомиоза – это сложная задача, тактика которой определяется индивидуально для каждой пациентки. Гистерэктомия показана женщинам с тяжелыми симптомами заболевания, но не может быть применена у пациенток, желающих реализовать репродуктивную функцию. Медикаментозное лечение может быть эффективно для купирования симптомов заболевания, но при этом оно не улучшает показатели фертильности у таких больных. В настоящее время метропластика не рассматривается в качестве основного метода хирургического лечения аденомиоза ввиду технической сложности выполнения таких операций, рисков вероятного повреждения большого массива здорового миометрия, что может стать причиной разрывов матки в случае наступления беременности, кроме того, ни одна из хирургических техник не может гарантировать абсолютно полного иссечения пораженной ткани. Однако после выполнения метропластики значительно улучшаются репродуктивные исходы у больных аденомиозом. Решение о выполнении хирургической метропластики необходимо принимать совместно с пациенткой после взвешенной оценки рисков и преимуществ данной операции для конкретной женщины.



Поступила / Received 30.09.2019
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

1. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. Клинические наблюдения. *Акушерство и гинекология*. 2017;(9):86-94. doi: 10.18565/aig.2017.9.86-94.
2. Ваганов Е.Ф. Современные методы лечения аденомиоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(2):80-87. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-lecheniya-adenomioza>.
3. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(2):206-211. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.003.
4. González-Ramos R., Rocco J., Rojas C., Sovino H., Poch A., Kohen P., Alvarado-Díaz C., Devoto L. Physiologic activation of nuclear factor kappa-B in the endometrium during the menstrual cycle is altered in endometriosis patients. *Fertil Steril*. 2012;97(3):645-651. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.006.
5. Cunningham R.K., Horrow M.M., Smith R.J., Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *Radiographics*. 2018;38(5):1576-1589. doi: 10.1148/rq.2018180080.
6. Benagiano G., Habiba M., Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: An update. *Fertil Steril*. 2012;98(3):572-579. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.044.
7. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S.J., Chapron C., Guo S.-W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
8. Perelló M.F., Martínez-Zamora M.Á., Torres X., Munrós J., Balasch Cortina J., Carmona F. Endometriotic Pain Is Associated with Adenomyosis but Not with the Compartments Affected by Deep Infiltrating Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(3):240-246. doi: 10.1159/000447633.
9. Li X., Liu X., Guo S.W. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):485-94. doi: 10.1111/jog.12211.
10. Gordts S., Brosens J.J., Fusi L., Benagiano G., Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):244-248. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60201-5.
11. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. *Гистероскопия. Атлас и руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
12. Bozkurt D.K., Bozkurt M., Cil A.S., Barut M.U., Ersahin A.A., Çaliskan E.J. Concomitant use of transvaginal sonography and Doppler indices improve diagnosis of adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(7):888-895. doi: 10.1080/01443615.2016.1256952.
13. Oh S.J., Shin J.H., Kim T.H., Lee H.S., Yoo J.Y., Ahn J.Y., et al. β -Catenin activation contributes to the pathogenesis of adenomyosis through epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of pathology*. 2013;231(2):210-222. doi: 10.1002/path.4224.
14. Wang J., Deng X., Yang Y., Yang X., Kong B., Chao L. Expression of GRIM-19 in adenomyosis and its possible role in pathogenesis. *Fertil Steril*. 2016;105(4):1093-1101. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.019.
15. Pontis A., D'Alterio M.N., Pirarba S., de Angelis C., Tinelli R., Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):696-700. doi: 10.1080/09513590.2016.1197200.
16. Abbott J.A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A) – pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
17. Цхай В.Б., Цыганкова Н.Ю. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(2):22-31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-operativnogo-lecheniya-tyazhelyh-form-adenomioza>.
18. Grimbizis G.F., Mikos Th., Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):472-487. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025.
19. Kwack J.Y., Kwon Y.S. Laparoscopic Surgery for Focal Adenomyosis. *JSLS*. 2017;21(2). pii: e2017.00014. doi: 10.4293/JSLS.2017.00014.
20. Jun-Min X., Kun-Peng Z., Yin-Kai Z., Ya-Qin Z., Xiao-Fan F., Xiao-Yu Z., Li W., Bin W. A New Surgical Method of U-Shaped Myometrial Excavation and Modified Suture Approach with Uterus Preservation for Diffuse Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1657237. doi: 10.1155/2018/1657237.
21. Nishida M., Takano K., Arai Y., Ozono H., Ichikawa R. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2010;94(2):715-729. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.046.
22. Osada H., Silber S., Kakinuma T., Nagaishi M., Kato K., Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(1):94-99. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.09.014.

References

1. Dzhamaletdinova K.M., Kozachenko I.F., Shchegolev A.I., Faizullina N.M., Adamyan L.V. Clinical and morphological features of nodular and diffuse adenomyosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(9):86-94. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.9.86-94.
2. Vaganov E.F. Modern methods for treating adenomyosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2011;60(2):80-87. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-lecheniya-adenomioza>.
3. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(2):206-211. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.003.
4. González-Ramos R., Rocco J., Rojas C., Sovino H., Poch A., Kohen P., Alvarado-Díaz C., Devoto L. Physiologic activation of nuclear factor kappa-B in the endometrium during the menstrual cycle is altered in endometriosis patients. *Fertil Steril*. 2012;97(3):645-651. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.006.
5. Cunningham R.K., Horrow M.M., Smith R.J., Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *Radiographics*. 2018;38(5):1576-1589. doi: 10.1148/rq.2018180080.
6. Benagiano G., Habiba M., Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: An update. *Fertil Steril*. 2012;98(3):572-579. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.044.
7. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S.J., Chapron C., Guo S.-W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
8. Perelló M.F., Martínez-Zamora M.Á., Torres X., Munrós J., Balasch Cortina J., Carmona F. Endometriotic Pain Is Associated with Adenomyosis but Not with the Compartments Affected by Deep Infiltrating Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(3):240-246. doi: 10.1159/000447633.
9. Li X., Liu X., Guo S.W. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):485-94. doi: 10.1111/jog.12211.
10. Gordts S., Brosens J.J., Fusi L., Benagiano G., Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):244-248. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60201-5.
11. Savelyeva G.M., Breusenko V.G., Kappusheva L.M. *Hysteroscopy. Atlas and guide*. M.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)
12. Bozkurt D.K., Bozkurt M., Cil A.S., Barut M.U., Ersahin A.A., Çaliskan E.J. Concomitant use of transvaginal sonography and Doppler indices improve diagnosis of adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(7):888-895. doi: 10.1080/01443615.2016.1256952.
13. Oh S.J., Shin J.H., Kim T.H., Lee H.S., Yoo J.Y., Ahn J.Y., et al. β -Catenin activation contributes to the pathogenesis of adenomyosis through epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of pathology*. 2013;231(2):210-222. doi: 10.1002/path.4224.
14. Wang J., Deng X., Yang Y., Yang X., Kong B., Chao L. Expression of GRIM-19 in adenomyosis and its possible role in pathogenesis. *Fertil Steril*. 2016;105(4):1093-1101. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.019.
15. Pontis A., D'Alterio M.N., Pirarba S., de Angelis C., Tinelli R., Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):696-700. doi: 10.1080/09513590.2016.1197200.
16. Abbott J.A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A) – pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
17. Tskhay V.B., Tsygankova N.Y. Contemporary methods of operative treatment of severe adenomyosis. *Siberian Medical Review*. 2016;(2):22-31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-operativnogo-lecheniya-tyazhelyh-form-adenomioza>.
18. Grimbizis G.F., Mikos Th., Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):472-487. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025.
19. Kwack J.Y., Kwon Y.S. Laparoscopic Surgery for Focal Adenomyosis. *JSLS*. 2017;21(2). pii: e2017.00014. doi: 10.4293/JSLS.2017.00014.
20. Jun-Min X., Kun-Peng Z., Yin-Kai Z., Ya-Qin Z., Xiao-Fan F., Xiao-Yu Z., Li W., Bin W. A New Surgical Method of U-Shaped Myometrial Excavation and Modified Suture Approach with Uterus Preservation for Diffuse Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1657237. doi: 10.1155/2018/1657237.
21. Nishida M., Takano K., Arai Y., Ozono H., Ichikawa R. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2010;94(2):715-729. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.046.
22. Osada H., Silber S., Kakinuma T., Nagaishi M., Kato K., Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(1):94-99. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.09.014.

Информация об авторах:

Горпенко Антон Александрович, аспирант, хирургическое отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: tohot@me.com

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Сафронова Анастасия Сергеевна, аспирант, хирургическое отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: t.nastyakatкова2012@mail.ru

Information about the authors:

Anton A. Gorpenko, graduate student, surgical department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: tohot@me.com

Vladimir D. Chuprynin, Cand. of Sci. (Med), Head of the Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Natalia A. Buralkina, Dr. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Anastasia S. Safronova, graduate student, surgical department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: t.nastyakatкова2012@mail.ru

Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан

А.А. Серикбаева^{✉1,2}, e-mail: s.aygul@mail.ru
А.А. Турмухамбетова¹, e-mail: turmuhambetova@kgmu.kz
Р.С. Досмагамбетова¹, e-mail: dosmagambetova@kgmu.kz
Л.В. Щербакова², e-mail: 9584792@mail.ru
О.Д. Рымар², e-mail: Orymar23@gmail.com

¹ Медицинский университет Караганды; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Статья посвящена изучению микроэлементов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с впервые выявленным гипотиреозом (субклинический и манифестный), проживающих в неблагоприятных зонах Приаралья. Приведены результаты обследования 1154 женщин. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит эссенциальных микроэлементов: йода, селена, железа, цинка. Обнаружены отрицательные связи ТТГ с эссенциальными МЭ: марганцем, медью, селеном и положительными с йодом. Получены положительные связи АТ-ТПО с цинком и с йодом. Связь цинка с титрами АТ-ТПО и тиреоидный статус требуют дальнейших исследований, особенно в местностях с достаточными показателями йодурии у жителей, как возможная причина функциональных нарушений ЩЖ. Выявлены положительные связи св. Т₄ с эссенциальными МЭ: марганцем, железом, отрицательные с йодом. Связи с токсичным МЭ обнаружены только для св. Т₄: положительная связь с кадмием, никелем, свинцом и отрицательная с ртутью.

Ключевые слова: щитовидная железа, микроэлементы, женщины Приаралья, гипотиреоз, репродуктивный возраст

Для цитирования: Серикбаева А.А., Турмухамбетова А.А., Досмагамбетова Р.С., Щербакова Л.В., Рымар О.Д. Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан. *Медицинский совет*. 2019;(21):260-266. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-260-266.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan

Aigul A. Serikbayeva^{✉1,2}, e-mail: s.aygul@mail.ru
Anar A. Turmukhambetova¹, e-mail: turmuhambetova@kgmu.kz
Raushan S. Dosmagambetova¹, e-mail: dosmagambetova@kgmu.kz
Lilia V. Shcherbakova², e-mail: 9584792@mail.ru
Oksana D. Rymar², e-mail: Orymar23@gmail.com

¹ Karaganda Medical University; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The article dedicates to the study of microelements in the blood serum of women of reproductive age, with newly diagnosed hypothyroidism (subclinical and manifest), living in disadvantaged areas of the Aral Sea region. This article presents the study of 1154 women. Every fourth woman (25%) has an essential deficiency of such microelements like iodine, selenium, iron, zinc independently of thyroid function. Our study discovered negative associations of TSH concentration with essential microelements like manganese, copper, selenium, and positive association with iodine. We also obtain positive relationships between AT-TPO and zinc and iodine. The relationship of zinc with AT – TPO level and thyroid status, especially in the regions with sufficient ioduria among residents, require further research to study its possible effect on thyroid dysfunctions. We established positive associations of free T₄ with essential microelements like manganese, iron, and negative association with iodine. Estimation of thyroid status and toxic microelements revealed positive association of free T₄ with cadmium, nickel, and lead, and negative with mercury.

Keywords: thyroid gland, microelements, women of the Aral Sea region, hypothyroidism, reproductive age

For citing: Serikbayeva A.A., Turmukhambetova A.A., Dosmagambetova R.S., Shcherbakova L.V., Rymar O.D. The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan. *Medical Council*. 2019;(21):260-266. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-260-266.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изменение активности ЩЖ характеризуется уникальной особенностью, которая напрямую связана с потреблением йода в популяции [1]. Однако неблагоприятные факторы антропогенного воздействия, такие как избыточное поступление тяжелых металлов, дефицит жизненно важных химических элементов, неблагоприятные климатогеографические условия также оказывают влияние на показатели функции ЩЖ [2]. Одним из важнейших провоцирующих факторов в патогенезе заболеваний ЩЖ является высокий уровень техногенных экотоксиканов. Избыток или дефицит некоторых эссенциальных микроэлементов (МЭ): селена (Se), кобальта (Co), меди (Cu), марганца (Mn), контролирующих синтез йодированных гормонов, может блокировать усвоение йода (I), нарушать синтез и обмен тиреоидных гормонов. Антагонистами I являются избыточные количества Co, Mn, Pb, Cd, хлора (Cl). Под влиянием дефицита жизненно важных микроэлементов, в том числе I, и действия техногенных факторов формируются функциональные и структурные изменения в ЩЖ, что может объяснять низкую эффективность йодной профилактики. Мало внимания уделяется тяжелым металлам¹. Свинец (Pb), ртуть (Hg) и кадмий (Cd) являются известными токсикантами окружающей среды, но лишь в нескольких исследованиях изучалась связь с общим и свободным T_4 (об. T_4 , св. T_4), общим и свободным T_3 (об. T_3 , св. T_3), тиреотропным гормоном (ТТГ) [4–9]. Экологические химикаты в окружающей среде могут изменять уровни тиреоидных гормонов через несколько механизмов, включая нарушение транспорта йода (I), тиреоидсвязывающих белков, изменение активности тиреоидной пероксидазы ЩЖ, дейодиназ, нарушения печеночного катаболизма и связывания с рецепторами [10]. Есть ряд исследований, которые изучали эффекты химических веществ, которые структурно сходны с T_4 , таких как полихлорированные дифенилы (ПХД), полибромированные дифениловые эфиры и бисфенол А (БФА). Во многих исследованиях связи МЭ с показателями функции ЩЖ изучались у беременных женщин, лиц старшего возраста или на группах населения с профессиональными воздействиями.

Несмотря на то, что в Республике Казахстан (РК) особое внимание уделено мероприятиям по профилактике йододефицитных заболеваний, изучение функции ЩЖ и ассоциаций с показателями эссенциальных МЭ и тяжелых металлов в зонах экологического бедствия РК особенно актуально у женщин репродуктивного возраста.¹

Цель: изучить связь тиреотропного гормона, св. T_4 АТ-ТПО с показателями МЭ у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении здоровьем населения Приаралья», начало – I квартал 2014 г., окончание – IV квартал 2016 г. Проведение исследования было одобрено этической комиссией по клиническим и экспериментальным исследованиям при Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства здравоохранения РК 26.03.2014 г. (выписка из протокола №4). Исследование было одномоментное, обсервационное, многоцентровое, неконтролируемое с репрезентативной выборкой женщин репродуктивного возраста от 18 до 49 лет, проживающих в зонах Приаралья РК.

Критерии включения. Для выполнения данного исследования в анализ включены данные обследований 1154 женщин. Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 49 лет, проживающие в зоне Приаралья не менее 5 лет, занятость в профессиях с вредностями не выше 2 класса, подписанное информированное согласие на проведение обследования, ранее препараты L-тироксина они не получали. Всем проведены клинические обследования (сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр эндокринолога), определены показатели ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО и изучаемых МЭ в сыворотке крови.

Критерии невключения: наличие менопаузы.

Определение ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с применением тест-систем «Тиротид-ИФА-ТТГ, 0,23–3,4 мкМЕ/мл», «Тиротид-ИФА св. T_4 , 10–23,2 пмоль/л», «ТиротидИФА-атТПО, <30 ЕД/м» на роботизированной системе «Эволис». Референсные значения были взяты из инструкции использованных наборов производителя ГК АлкорБио (Россия). Диагноз «субклинический гипотиреоз» (СГ) устанавливали на основании повышения уровня ТТГ выше 3,4 мкМЕ/мл и уровня св. T_4 в пределах референсных значений. Диагностические критерии для оценки манифестной формы гипотиреоза (МГ): уровень ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл и св. T_4 ниже 10,0 пмоль/л. Определение показателей изучаемых МЭ проведено в сыворотке крови. Методики включены в реестр РК.

Сформированы 4 группы: группа, в которую были включены лица без нарушения функции ЩЖ и АТ-ТПО были менее 30 ЕД/м, обозначен как эутиреоз (–)АТ-ТПО; группа, в которую были включены лица без нарушения функции ЩЖ и АТ-ТПО были более 30 ЕД/м, обозначен как эутиреоз (+)АТ-ТПО, группы женщин с СГ и с МГ.

Статистический анализ. В качестве программного обеспечения статистического анализа материалов использовался пакет программ SPSS версии 13. Статистический анализ включал создание базы данных, автоматическую проверку качества подготовки информации, проверку характера распределения показателей: нормальность распределений проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При наличии распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические методы (тест Манна – Уитни для двух

¹ Закон Республики Казахстан от 14.10.2003 № 489-III «О профилактике йододефицитных заболеваний» (с изм. и доп. по состоянию на 28.12.2018). Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=1044558; Кодекс Республики Казахстан от 18.09.2009 № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изм. и доп. по состоянию на 19.04.2019). Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065#pos=4;-232.

независимых выборок, тест Краскела – Уоллиса для более чем двух независимых выборок). Данные представлены Me [Q₂₅; Q₇₅], где Me – медиана вариационных рядов, [Q₂₅; Q₇₅] – интерквартильный размах в виде 0,25 и 0,75 квартилей. С помощью регрессионного анализа построены регрессионные модели зависимости ТТГ, св. Т₄, АТ-ТПО и изучаемых МЭ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 1154 обследованных женщин, которые ранее не получали лечение по поводу гипотиреоза, МГ обнаружен у 159 (13,7%), С Г – у 233 (20,1%), (+)АТ-ТПО – у 198 женщин (17,3%), и 564 (48,9%) не имели отклонений в изучаемых показателях ЩЖ.

В таблице 1 приведены сравнительные клинические характеристики женщин репродуктивного возраста в изучаемых группах. Женщины с (+)АТ-ТПО были более старшего возраста ($p = 0,040$), имели больший ИМТ ($p = 0,045$) и меньшие значения ТТГ ($p = 0,027$), чем женщины с (–)АТ-ТПО. Женщины с СГ по клиническим характеристикам не отличались от женщин без нарушения функции ЩЖ. Женщины с МГ имели больший ИМТ ($p = 0,007$) и ОТ ($p = 0,057$) по сравнению с лицами без нарушения функции ЩЖ и большие значения ОТ по сравнению с лицами с СГ ($p = 0,042$).

В соответствии с современными принципами классификации элементного состава мы оценили содержание эссенциальных (жизненно необходимых) Fe, I, Cu, Zn, Se, Cr, Mn и токсичных Hg, Pb, Cd, As, Ni микроэлементов. В таблице 2 представлены показатели МЭ у обследованных женщин. Обращает внимание, что каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит I, Se, Cu, Zn. У женщин как с (+)АТ-ТПО, так и с СГ и МГ отмечено снижение Zn ($p = 0,006$), Se ($p = 0,035$), Fe ($p = 0,001$) и больше Pb ($p = 0,028$), чем у женщин без нарушения функции ЩЖ и (–)АТ-ТПО.

При проведении регрессионного анализа у женщин с эутиреозом и (–)

● **Таблица 1.** Сравнительная клиническая характеристика женщин репродуктивного возраста с разными функциями щитовидной железы (Me [Q₂₅; Q₇₅])

● **Table 1.** Comparative clinical characteristics of women of reproductive age with different thyroid functions (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Группы обследованных женщин			
	Эутиреоз (–)АТ-ТПО n = 564	Эутиреоз (+)АТ-ТПО n = 198	СГ n = 233	МГ n = 159
Возраст, лет	34,29 [26,83; 40,64]	35,83* [26,81; 42,66]	35,08 [27,54; 42,58]	36,52 [29,08; 41,50]
Длительность проживания, лет	30,0 [22,0; 39,0]	33,0 [23,0; 41,0]	32,0 [23,0; 41,0]	32,0 [20,0; 40,0]
ИМТ (кг/м ²)	22,91 [20,19; 27,63]	24,24* [21,48; 28,38]	23,61 [20,83; 27,84]	24,30* [21,46; 28,79]
ОТ (см)	77,0 [68,0; 80,0]	78,0 [68,0; 80,0]	77,0 [70,5; 79,0]	78,0* [73,0; 83,5]
САД	110,0 [100,0; 120,0]	110,0 [100,0; 120,0]	110,0 [100,0; 120,0]	110,0 [100,0; 120,0]
ДАД	70,0 [60,0; 80,0]	70,0 [60,0; 80,0]	70,0 [60,0; 80,0]	70,0 [60,0; 80,0]
Роды	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 3,0]
ТТГ, мкМЕ/мл	1,86 [1,33; 2,50]	1,73* [0,96; 2,46]	4,63* [3,92; 5,85]	5,89* [4,45; 9,54]
Св. Т ₄ , пмоль/л	14,64 [12,51; 17,49]	14,89 [12,16; 17,63]	11,94* [10,78; 13,94]	8,61* [7,59; 9,41]
АТ к ТПО, ЕД/мл	8,32 [3,24; 15,42]	56,57 [39,79; 160,27]	18,97 [6,4; 40,97]	34,44 [9,84; 98,30]

Примечание: р* – достоверность различия показателей (метод Краскела – Уоллиса), МГ – манифестный гипотиреоз, СГ – субклинический гипотиреоз

● **Таблица 2.** Показатели микроэлементов в сыворотке крови у обследованных женщин (Me [Q₂₅; Q₇₅])

● **Table 2.** Microelement values in serum in women surveyed (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Микроэлементы (мкг/л)	Группы обследованных женщин Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]			
	Эутиреоз (–)АТ-ТПО	Эутиреоз (+)АТ-ТПО	СГ	МГ
Эссенциальные микроэлементы				
Йод 5–12	5,60 [4,80; 7,10]	5,3 [4,10; 7,05]	5,40 [4,00; 7,00]	5,40 [4,10; 7,00]
Селен 58–234	65,00 [56,47; 87,00]	62,50* [49,85; 82,65]	63,00 [52,40; 87,50]	64,00 [51,80; 82,00]
Железо 309–521	345,10 [300,25; 402,50]	317,00* [266,00; 383,10]	328,55 [301,87; 402,57]	329,10 [295,20; 382,02]
Цинк 4000–8600	4560,00 [3817,30; 5620,00]	4194,00* [3712,20; 4202,20]	4195,50 [3669,00; 4300,00]	4216,60 [3686,75; 5405,75]
Медь 800–1300	1025,00 [891,00; 1212,00]	1023,75 [875,35; 1228,83]	1052,55 [890,00; 1288,35]	1044,50 [874,50; 1283,77]
Хром 0,7–2,8	1,55 [1,00; 2,10]	1,50 [1,15; 2,10]	1,50 [1,10; 2,10]	1,60 [1,00; 2,10]
Марганец 1,6–75	4,80 [2,90; 8,00]	5,10 [3,25; 9,45]	4,90 [3,00; 7,42]	4,50 [2,70; 7,20]
Токсические микроэлементы				
Ртуть 0,05–5,0	0,80 [0,50; 1,80]	0,70 [0,50; 1,10]	0,80 [0,50; 0,80]	0,80 [0,50; 1,70]
Свинец до 25	4,10 [2,30; 5,40]	4,40 [3,20; 5,35]*	4,10 [2,80; 5,40]	4,20 [3,00; 5,32]
Кадмий 0,3–0,9	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,30; 0,69]	0,50 [0,30; 0,70]	0,50 [0,40; 0,70]
Мышьяк 0,002–3	0,12 [0,06; 0,66]	0,08 [0,05; 0,21]	0,10 [0,05; 0,8]	0,12 [0,06; 1,02]
Никель 1–50	4,90 [3,00; 7,78]	4,80 [3,65; 8,60]	4,80 [2,87; 6,82]	4,30 [2,37; 6,47]

Примечание: р* – достоверность различия показателей (метод Краскела – Уоллиса), МГ – манифестный гипотиреоз, СГ – субклинический гипотиреоз

АТ-ТПО получена отрицательная связь ТТГ с Мп ($B = -0,014$, $p = 0,007$). На уровне тенденций положительная связь св. T_4 с Se ($B = 0,008$, $p = 0,079$) и отрицательная с Zn ($B = -0,001$, $p = 0,073$). Обнаружена отрицательная связь св. T_4 с Hg ($B = -0,269$, $p = 0,025$). Отрицательная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Fe ($B = -0,015$, $p = 0,001$) и Zn ($B = -0,001$, $p = 0,001$).

У женщин с эутиреозом и (+)АТ-ТПО обнаружена отрицательная связь ТТГ с Мп ($B = -0,023$, $p = 0,029$). Обнаружена положительная связь св. T_4 с Fe ($B = -0,007$, $p = 0,027$). Положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Zn ($B = 0,042$, $p = 0,007$).

У лиц с СГ обнаружена положительная ассоциация между показателями ТТГ и Мп ($B = 0,112$, $p = 0,001$). Определена положительная связь св. T_4 с Мп ($B = 0,117$, $p = 0,001$), Cd ($B = 2,329$, $p = 0,003$), Ni ($B = 0,111$, $p = 0,006$), Pb ($B = 0,130$, $p = 0,002$).

У обследованных с МГ обнаружена отрицательная связь ТТГ с Cu ($B = -0,005$, $p = 0,026$) и с Se ($B = -0,060$, $p = 0,038$) и положительная с I ($B = -0,760$, $p = 0,021$). Положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и I ($B = 31,718$, $p = 0,042$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ связей показателей йода и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит йода в сыворотке крови. У обследованных женщин с МГ обнаружена отрицательная связь ТТГ с I ($B = -0,760$, $p = 0,021$), положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и I ($B = 31,718$, $p = 0,042$). В рамках кросс-секционного исследования в Восточном Китае SPECT-China у женщин старше 60 лет не получено связи между показателями I в сыворотке крови и риском аутоиммунных заболеваний. Медиана I в сыворотке крови обследованных женщин была сопоставима с данными, полученными в нашей работе, – 60,9 $\mu\text{g/L}$ [11].

Анализ связей показателей селена и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит Se в сыворотке крови. Женщины с (+)АТ-ТПО имели меньшие показатели Se, чем женщины с (–)АТ-ТПО, $p = 0,035$. Наши данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Алжире, где у 220 взрослых также выявили отрицательную связь между уровнем Se и показателями титра АТ-ТПО [12]. У обследованных нами женщин с (–)АТ-ТПО на уровне тенденций положительная связь св. T_4 с Se, $B = 0,008$, $p = 0,079$. В отличие от наших данных, в Великобритании при обследовании 368 пожилых лиц 60–74 лет, не имеющих заболеваний ЩЖ, выявили слабую отрицательную корреляцию св. T_4 с Se ($r = -0,19$, $p < 0,001$) и положительную между соотношением св. T_3 / св. T_4 и Se ($r = 0,12$, $p = 0,02$). Ни один из других измеренных маркеров не был достоверно связан с исходным уровнем Se [13]. Kawai M. с соавторами показал, что снижение уровня Se было связано с повышением св. T_4 у пациентов с тяже-

лым дефицитом Se. Механизм, посредством которого дефицит Se повышает уровни св. T_4 , наиболее вероятно включает подавление экспрессии DIO1 и DIO2, которые катализируют превращение T_4 в T_3 . По мнению Kawai M. с соавторами, возможно использование показателей св. T_4 в качестве возможного биомаркера при тяжелом дефиците Se [15]. В ряде исследований, в т.ч. и в нашем, не получено связи Se с ТТГ, что также может указывать на то, что дефицит Se не связан с гипотиреозом. Однако, как указывает Kawai M. с соавторами, следует проявлять осторожность при интерпретации связи между уровнями гормонов ЩЖ и ТТГ, поскольку содержание Se в тканях различается при дефиците Se. Вышеназванные авторы объясняют большее содержание Se в головном мозге и в гипофизе, где действует система отрицательной обратной связи, тем, что в этих тканях преобразование T_3 из T_4 поддерживается на необходимом уровне, в отличие от остальных тканей. Эти данные свидетельствуют о том, что концентрация сывороточного уровня ТТГ может не отражать статус периферических тиреоидных гормонов, и возможно, что уровни ТТГ неоправданно низкие, несмотря на наличие дефицита периферических тиреоидных гормонов [14].

Анализ связей показателей железа и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У женщин с (–)АТ-ТПО определена отрицательная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Fe, $B = -0,015$, $p = 0,001$. У женщин с (+)АТ-ТПО обнаружена положительная связь св. T_4 с Fe, $B = 0,007$, $p = 0,027$. Метаболизм Fe очень сложно связан с метаболизмом гормонов ЩЖ. Дефицит Fe может значительно снизить циркулирующие T_4 и T_3 , а также может уменьшить преобразование T_4 в T_3 . Простетическая группа в каталитическом участке ТПО, содержащая гем, является производным ферропротопорфирина IX. В геме ТПО Fe находится в форме Fe III. ТПО катализирует две реакции: йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина и слияние йодотирозинов в процессе синтеза тироксина и трийодтиронина [15]. При СГ отмечалась тенденция к уменьшению Fe сыворотки крови ($p = 0,089$) [16].

Анализ связей показателей цинка и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. При проведении регрессионного анализа у женщин с (–)АТ-ТПО получена отрицательная ассоциация между показателями АТ-ТПО и цинком $B = -0,001$, $p = 0,001$. У женщин с (+)АТ-ТПО обнаружена положительная ассоциация между показателями АТ-ТПО и Zn, $B = 0,042$, $p = 0,007$. У лиц с СГ и МГ ассоциации отсутствуют. Zn в метаболизме ЩЖ участвует в связывании T_3 с его ядерным рецептором. Zn и другие МЭ, такие как Cu и Se, необходимы для синтеза гормонов, их недостаток может привести к гипотиреозу. И наоборот, гормоны ЩЖ необходимы для усвоения Zn, и, следовательно, гипотиреоз может привести к приобретенному дефициту Zn. По результатам NHANES за 2011–2012 гг. получены связи между уровнями Zn в сыворотке крови с пониженными уровнями св. T_4 и общего T_4 только у мужчин [17]. В Турции обследован 201 человек (62 мужчины, 139 женщин) (Ме йодурии составила 219,63–110,61 мкг/л – достаточное йодообеспечение). У женщин установлена

положительная связь между уровнем Zn и ТТГ ($p = 0,042$). У лиц без патологии ЩЖ установлены положительные связи между уровнем Zn и св. T_3 ($p = 0,001$), корреляции между уровнем Zn и АТ-ТПО не получено. У лиц с АИТ уровни ТТГ положительно коррелировали с уровнем Zn ($p = 0,049$). Значения Zn в сыворотке коррелировали с уровнями АТ-ТГ ($p = 0,002$) [18].

Анализ связей показателей меди и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У обследованных с МГ обнаружена отрицательная связь ТТГ с Cu, $B = -0,005$, $p = 0,026$. Cu играет важную роль в метаболизме аминокислоты тирозина, которая является предшественником T_4 . Ее дефицит приводит к снижению активности йодиназы, вследствие чего изменяется механизм присоединения I к тирозину. Перевод неорганического I в органические соединения осуществляется с участием данного микроэлемента. Гормоны ЩЖ стимулируют синтез и экспорт транспортного белка церулоплазмина в сыворотку крови [19]. Согласно результатам NHANES за 2011–2012 гг., положительные связи между уровнем св. T_4 и содержанием Cu в сыворотке выявлены только у мужчин [20]. В 2014 году эти же исследователи установили, что у мужчин уровни Cu были связаны с повышенными уровнями св. T_4 и общего T_4 , а у женщин – с повышенными уровнями общего T_3 и общего T_4 [20]. В выборке у 40 здоровых людей (исследование проведено в Индии) не выявлено связей между тиреоидными гормонами и уровнем Cu [21].

Анализ связей показателей марганца и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. При проведении регрессионного анализа у женщин с (–)АТ-ТПО и с (+)АТ-ТПО получена отрицательная связь ТТГ с Mn ($B = -0,014$, $p = 0,007$ и $B = -0,023$, $p = 0,029$ соответственно). У лиц с СГ обнаружена положительная ассоциация между показателями ТТГ и Mn ($B = 0,112$, $p = 0,001$) и св. T_4 с Mn ($B = 0,117$, $p = 0,001$). У лиц с МГ ассоциации отсутствуют. Mn входит в состав различных тканей организма, являясь кофактором гуанилциклазы, функции которой важны для клеточной пролиферации, а также является компонентом ферментов, в том числе супероксиддисмутаз, защищающих от перекисных радикалов. В исследовании, которое включало 220 взрослых алжирцев (30–50 лет), уровни Mn были положительно связаны с св. T_3 и ТТГ в группах СГ, МГ [22]. В другом исследовании у женщин с нарушениями функции ЩЖ при гипертиреозе выявлена отрицательная корреляция между Mn и ТТГ, у лиц с гипотиреозом обнаружен обратный паттерн [23].

Анализ связей показателей ртути и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. При проведении регрессионного анализа у женщин с (–)АТ-ТПО обнаружена отрицательная связь св. T_4 с Hg, $B = -0,269$, $p = 0,025$. По данным литературы, Hg оказывает неблагоприятные воздействия на различные системы, которые зависят от уровня, продолжительности воздействия и временного интервала. Тем не менее исследования на сегодняшний день не дают четкой причинно-следственной картины того, как Hg воздействует на тиреоидную систему. Возможно, Hg действует на стадии окисления и йодирования ТРО, ингибирует

активность дейодиназ, которые участвуют в преобразовании T_4 в T_3 или в реверсивный T_3 [24]. Проведенная в 2019 г. Khan R и соавторами экспериментальная работа на кроликах показала значительное статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня ТТГ в ответ на воздействие Hg [25]. Прямая связь между уровнями Hg в крови и ТТГ также подтверждена в исследовании Nascimento S. и соавторов у детей, проживающих в сельской местности, где используются пестициды, включающие Hg [26]. В литературе также имеются данные, где установлена ассоциация Hg со снижением уровня общего T_3 и T_4 [27]. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., у женщин старше 20 лет ($n = 2047$) получена положительная связь между содержанием Hg в сыворотке крови и АТ-ТГ ($p = 0,032$), в отношении АТ-ТПО она была не очевидна [28]. Chen и соавторы в вышеуказанном исследовании выявили у взрослых повышенные титры АТ-ТПО у 8,83% и АТ-ТГ у 5,77%, однако связи с уровнями Hg в крови и в моче не установлено [29].

Анализ связей показателей свинца и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У лиц с СГ обнаружена положительная связь св. T_4 и Pb ($B = 0,130$, $p = 0,002$). Наши данные согласуются с результатам NHANES за 2007–2008 гг., а также новой публикацией NHANES III, где исследователи не установили связей между уровнем Pb и ТТГ и св. T_4 в сыворотке крови у лиц без заболеваний ЩЖ [30, 31]. Наши данные согласуются с результатами исследования SPECT-China 2014 г. (обследовано 5628 взрослых), где у женщин уровень логарифма свинца в крови положительно ассоциирован с уровнем АТ-ТПО ($B = 0,062$, $p < 0,05$). В этом же исследовании получена положительная связь между уровнем Pb и ТТГ в сыворотке крови ($B = 0,047$, $p < 0,01$) [32].

Анализ связей показателей кадмия и ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови. У лиц с СГ обнаружена положительная связь св. T_4 с Cd, $B = 2,329$, $p = 0,003$. Cd влияет на почечную, скелетную и дыхательную системы и классифицируется Международным агентством по исследованию рака как канцероген 1-й группы [33]. Воздействие Cd в исследованиях на животных было связано со снижением уровней общего T_4 в сыворотке, и в качестве возможного механизма было предложено вмешательство в процесс дейодирования [34]. По мнению некоторых авторов, Cd в моче является лучшим показателем длительного воздействия, а показатель Cd в крови является хорошим биомаркером для недавнего воздействия [35]. В исследовании, проведенном в Китае (обследовано 5628 взрослых), среди женщин выявлено повышение уровня АТ-ТПО и Cd, выявлены положительные корреляции Cd с более высоким уровнем ТТГ и гипотиреоидным статусом, что может быть обусловлено индукцией аутоиммунного процесса [36]. В другом исследовании корейской популяции у 1972 обследованных мужчин и женщин выявлена отрицательная корреляция между уровнем Cd и св. T_4 в сыворотке крови ($r = -0,067$, $p = 0,003$). У мужчин ($n = 1057$) уровни св. T_4 снижались с увеличением квартиля Cd ($p = 0,002$). После поправки на возраст, ИМТ, статус курения, UI/Cre и АТ-ТПО связь между Cd и

гипотиреозом была значительной у мужчин ($ОШ = 1,813$, $p = 0,032$), но не у женщин. Эти результаты свидетельствуют о том, что накопление Cd тесно связано с дисфункцией ЩЖ, и существует различие в метаболических воздействиях в зависимости от пола [37].

Анализ связей показателей никеля и ТТГ, св. T_4 АТ-ТПО в сыворотке крови. У лиц с СГ обнаружена положительная связь св. T_4 с Ni , $B = 0,111$, $p = 0,006$. В Китае у 915 беременных женщин не выявлены связи между уровнями Ni в крови и общим T_3 , св. T_3 , общим T_4 , св. T_4 и ТТГ [38]. Из-за отсутствия других исследований проведено сравнение результатов с вышеуказанной работой. Экспериментальная работа показывает, что при токсическом воздействии Ni возможны глубокие структурные изменения в ЩЖ, ведущие к гипотиреозу.

Вполне вероятно, что воздействия МЭ из окружающей среды, с которыми сталкивается население Приаралья, не оказывают существенного влияния на отдельные профили ЩЖ. Тем не менее обнаруженные ассоциации ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах, приводящих к гипофункции ЩЖ.

ВЫВОДЫ

1. Каждая четвертая женщина (25%) независимо от функционального состояния ЩЖ имеет дефицит эссенциальных МЭ: йода, селена, железа, цинка.
2. Обнаружены отрицательные связи ТТГ с эссенциальными МЭ: марганцем, медью, селеном и положительными с йодом.
3. Получены положительные связи АТ-ТПО с цинком и с йодом. Связь цинка с титрами АТ-ТПО и тиреоидный статус требуют дальнейших исследований, особенно в местностях с достаточными показателями йодурии у жителей, как возможная причина функциональных нарушений ЩЖ.
4. Выявлены положительные связи св. T_4 с эссенциальными МЭ: марганцем, железом, отрицательные с йодом. Связи с токсичным МЭ обнаружены только для св. T_4 : положительная связь с кадмием, никелем, свинцом и отрицательная с ртутью.



Поступила / Received 03.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2019

Принята в печать / Accepted 30.11.2019

Список литературы / References

1. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Малютин С.К., Рябиков А.Н. и др. Обеспеченность йодом взрослого населения Новосибирска. *Вопросы питания*. 2008;2(77):64–66. Nikitin Yu.P., Rymar O.D., Mustafina S.V., Simonova G.I., Malyutina S.K., Ryabikov A.N., et al. Providing of adult population of Novosibirsk with iodine. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2008;2(77):64–66. (In Russ.)
2. Агаджанян А., Скальный А. В., Детков В. Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. *Экология человека*. 2013;(11):3–12. Agadzhanian A., Skalny A.V., Detkov V.Yu. Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of nation health management. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2013;(11):3–12. (In Russ.)
3. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E., Main K.M. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):599–611. doi: 10.1530/eje.1.02128.
4. Pearce E.N., Braverman L.E. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):801–813. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.003.
5. Dunder B., Oktom F., Arslan M.K., Delibas N., Baykal B., Arslan C., et al. The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents. *Environ Res*. 2006;101(1):140–145. doi: 10.1016/j.envres.2005.10.002.
6. Jin Y., Liao Y., Lu C., Li G., Yu F., Zhi X., et al. Health effects in children aged 3–6 years induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2006;63(2):313–317. doi: 10.1016/j.ecoenv.2005.05.011.
7. Lamb M.R., Janevic T., Liu X., Cooper T., Kline J., Factor-Litvak P. Environmental lead exposure, maternal thyroid function, and childhood growth. *Environ Res*. 2008;106(2):195–202. doi: 10.1016/j.envres.2007.09.012.
8. Robins J.M., Cullen M.R., Connors B.B., Kayne R.D. Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead. *Arch Intern Med*. 1983;143(2):220–224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6600605>.
9. Schell L.M., Gallo M.V., Denham M., Ravenscroft J., De Caprio A.P., Carpenter D.O. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'-DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ Health Perspect*. 2008;116:806–813. doi: 10.1289/ehp.10490.
10. Miller M.D., Crofton K.M., Rice D.C., Zoeller R.T. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Environ Health Perspect*. 2009;117(7):1033–1041. doi: 10.1289/ehp.0800247.
11. Chen C., Xu H., Chen Y., Chen Y., Li Q., Hu J., et al. Iodized Salt Intake and Its Association with Urinary Iodine, Thyroid Peroxidase Antibodies, and Thyroglobulin Antibodies Among Urban Chinese. *Thyroid*. 2017;27(12):1566–1573. doi: 10.1089/thy.2017.0385.
12. Maouche N., Meskine D., Alamir B., Koceir E.A. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;32:112–121. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.002.
13. Rayman M.P., Thompson A.J., Bekaert B., Catterick J., Galassini R., Hall E., et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):370–378. doi: 10.1093/ajcn/87.2.370.
14. Kawai M., Shoji Y., Onuma S., Etani Y., Ida S. Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018;27(2):67–74. doi: 10.1297/cpe.27.67.
15. Hu S., Rayman M.P. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017;27(5):597–610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
16. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. *Клиническая медицина*. 2013;91(9):29–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20295989>. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(9):29–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20295989>.
17. Jain R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res*. 2014;159(1-3):87–98. doi: 10.1007/s12011-014-9992-9.
18. Ertek S., Cicero A.F., Caglar O., Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):263–268. doi: 10.14310/horm.2002.1276.
19. Mittag J., Behrends T., Nordström K., Anselmo J., Vennström B., Schomburg B. Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. *Biochem J*. 2012;443(1):103–109. doi: 10.1042/BJ20111817.
20. Jain R.B., Choi Y.S. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int J Environ Health Res*. 2016;26(1):75–91. doi: 10.1080/09603123.2015.1020416.
21. Manisha A., Roshan K.M., Sudeep K., Imran M., Sumesh P.S. Study of Trace Elements in Patients of Hypothyroidism with Special Reference to Zinc and Copper. *Biomed J Sci&Tech Res*. 2018;6(2). doi: 10.26717/BJSTR.2018.06.001336.
22. Maouche N., Meskine D., Alamir B., Koceir E.A. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J Trace Elem Med Biol*.

- 2015;32:112–121. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.002.
23. Memon N.S., Kazi T.G., Afridi H.I., Baig J.A., Sahito O.M., Baloch S., Waris M. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders. *Biol Trace Elem Res.* 2015;167(2):165–171. doi: 10.1007/s12011-015-0277-8.
 24. Tan S.W., Meiller J.C., Mahaffey K.R. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife. *Crit Rev Toxicol.* 2009;39(3):228–269. doi: 10.1080/10408440802233259.
 25. Khan R., Ali S., Mumtaz S., Andleeb S., Ulhaq M., Tahir H.M., et al. Toxicological effects of toxic metals (cadmium and mercury) on blood and the thyroid gland and pharmacological intervention by vitamin C in rabbits. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(16):16727–16741. doi: 10.1007/s11356-019-04886-9.
 26. Nascimento S., Goethel G., Gauer B., Sauer E., Nardi J., Cestonaro L., et al. Exposure to environment chemicals and its possible role in endocrine disruption of children from a rural area. *Environ Res.* 2018;167:488–498. doi: 10.1016/j.envres.2018.07.039.
 27. Christensen Y. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216(6):624–632. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005.
 28. Gallagher C.M., Meliker J.R. Mercury and thyroid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007–2008. *Environ Int.* 2012;40:39–43. doi: 10.1016/j.envint.2011.11.014.
 29. Chen A., Kim S.S., Ching E., Deitrich K.N. Thyroid Hormones in Relation to Lead, Mercury, and Cadmium Exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2008. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):181–186. doi: 10.1289/ehp.1205239.
 30. Krieg E.F. Jr. The relationships between blood lead levels and serum thyroid stimulating hormone and total thyroxine in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;51:130–137. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.10.010.
 31. Mendy A., Gasana J., Vieira E.R. Low blood lead concentrations and thyroid function of American adults. *Int J Environ Health Res.* 2013;23(6):461–473. doi: 10.1080/09603123.2012.755155.
 32. Nie X., Chen Y., Chen Y., Chen C., Han B., Li Q., et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;230:320–328. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.052/
 33. Järup L., Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):201–208. doi: 10.1016/j.taap.2009.04.020.
 34. Hammouda F., Messaoudi I., El Hani J., Baati T., Said K., Kerkeni A. Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium, zinc, or their combination in rat. *Biol Trace Elem Res.* 2008;126(1–3):194–203. doi: 10.1007/s12011-008-8194-8.
 35. Mori K., Yoshida K., Hoshikawa S., Ito S., Yoshida M., Satoh M., Watanabe S. Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates. *Toxicology.* 2006;228(1):77–84. doi: 10.1016/j.tox.2006.08.017.
 36. Nie X., Chen Y., Chen Y., Chen C., Han B., Li Q., et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;230:320–328. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.052.
 37. Chung S.M., Moon J.S., Yoon J.S., Won K.C., Lee H.W. Sex-specific effects of blood cadmium on thyroid hormones and thyroid function status: Korean nationwide cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;53:55–61. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.02.003.
 38. Guo J., Lv N., Tang J., Zhang X., Peng L., Du X., et al. Associations of blood metal exposure with thyroid hormones in Chinese pregnant women: A cross-sectional study. *Environ Int.* 2018;121(Pt 2):1185–1192. doi: 10.1016/j.envint.2018.10.038.

Информация об авторах:

Серикбаева Айгуль Аманбековна, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40; аспирантка, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Турмухамбетова Анар Акылбековна, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40

Досмагамбетова Раушан Султановна, д.м.н., профессор, председатель правления – ректор, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40

Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Information about the authors:

Aigul A. Serikbayeva, assistant of professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Karaganda Medical University non-commercial joint stock community; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan; graduate student, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: s.aigul@mail.ru

Anar A. Turmukhambetova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Strategic development and Science, Karaganda Medical University non-commercial joint stock community; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan; e-mail: turmukhambetova@kgmu.kz

Raushan S. Dosmagambetova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chairman of the Board – Rector, Karaganda Medical University non-commercial joint stock community; 40, Gogol St., Karaganda, 100000, Kazakhstan; e-mail: dosmagambetova@kgmu.kz

Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher, Laboratory of Clinical-Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: 9584792@mail.ru

Oksana D. Ryamar, Doctor of Science (Med.), Head of the Laboratory of Clinical-Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: Orymar23@gmail.com

Влияние витамина D на состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин

И.Г. Жуковская, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru

И.Р. Якупова[✉], e-mail: ilvirawonderfull@mail.ru

Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме

В статье представлены результаты изучения влияния недостаточности витамина D на состояние здоровья женщин. **Цель исследования** – определить распространенность недостаточности витамина D и ее взаимосвязь с состоянием соматического и репродуктивного здоровья женщин.

Методы: группу наблюдения I составила 31 женщина со сниженной концентрацией уровня витамина D в сыворотке крови ($20,4 \pm 1,0$ нг/мл), в группу сравнения II вошла 31 пациентка с нормальным уровнем витамина D ($39,0 \pm 1,4$ нг/мл). **Результаты:** негативное воздействие недостаточности витамина D на состояние здоровья женщин не вызывает сомнений, а именно в группе I по сравнению с группой II достоверно выше частота соматической патологии: ожирения ($62,5 \pm 12,1\%$ и $18,8 \pm 9,8\%$; $p < 0,05$), инсулинорезистентности ($55,0 \pm 9,0\%$ и $1,0 \pm 6,0\%$; $p < 0,001$); артериальной гипертензии ($42,0 \pm 8,8\%$ и $13,0 \pm 6,0\%$; $p < 0,01$); гипертрофической миокардиопатии ($25,8 \pm 7,8\%$ и $6,4 \pm 4,4\%$; $p < 0,05$); хронического колита ($29,0 \pm 8,1\%$ и $6,4 \pm 4,4\%$; $p < 0,05$), язвенной болезни желудка ($22,5 \pm 7,5\%$ и $3,2 \pm 3,2\%$; $p < 0,05$), хронического панкреатита ($22,5 \pm 7,5\%$ и $3,2 \pm 3,2\%$; $p < 0,05$), хронического гастрита ($25,8 \pm 7,8\%$ и $9,7 \pm 5,3\%$; $p < 0,1$). Взаимосвязь сниженного уровня витамина D и заболеваний репродуктивной системы подтверждена значительным увеличением распространенности вторичной аменореи ($80,0 \pm 9,0\%$ и $16,0 \pm 7,3\%$; $p < 0,001$), вторичной олигоменореи ($75,0 \pm 9,7\%$ и $20,0 \pm 8,0\%$; $p < 0,001$), гиперпластических процессов – миомы матки ($48,4 \pm 9,0\%$ и $13,3 \pm 6,1\%$; $p < 0,001$) и аденомиоза ($26,6 \pm 7,9\%$ и $6,7 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$), синдрома поликистозных яичников ($29,0 \pm 8,2\%$ и $6,7 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$), нарушений микробиоценоза влагалища (аэробного вагинита – $42,0 \pm 8,9\%$ и $16,1 \pm 6,6\%$; $p < 0,05$; бактериального вагиноза – $29,0 \pm 8,2\%$ и $9,7 \pm 5,3\%$; $p < 0,05$). **Заключение:** коррекция уровня витамина D является одной из актуальных задач при формировании лечебно-профилактических мероприятий по оздоровлению женщин.

Ключевые слова: дефицит, недостаточность витамина D, репродуктивное, соматическое здоровье женщин

Для цитирования: Жуковская И.Г., Якупова И.Р. Влияние витамина D на состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин. *Медицинский совет*. 2019;(21):268-273. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-268-273.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of vitamin D on women's somatic and reproductive health

Inna G. Zhoukovskaya, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru

Ilvira R. Yakupova[✉], e-mail: ilvirawonderfull@mail.ru

Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

The article presents the results of a study of the effect of vitamin D deficiency on women's health. The study aimed to determine the prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with the somatic and reproductive health of women.

Methods: observation group I included 31 women with a reduced serum vitamin D levels (20.4 ± 1.0 ng/ml), comparison group II included 31 patients with normal vitamin D levels (39.0 ± 1.4 ng/ml). **Results:** the negative effect of vitamin D deficiency on women's health is also practically assured, i.e. the incidence of somatic pathology is significantly higher in group I compared with group II: obesity ($62.5 \pm 12.1\%$ and $18.8 \pm 9.8\%$; $p < 0.05$), insulin resistance ($55.0 \pm 9.0\%$ and $1.0 \pm 6.0\%$; $p < 0.001$); arterial hypertension ($42.0 \pm 8.8\%$ and $13.0 \pm 6.0\%$; $p < 0.01$); hypertrophic myocardiopathy ($25.8 \pm 7.8\%$ and $6.4 \pm 4.4\%$; $p < 0.05$); chronic colitis ($29.0 \pm 8.1\%$ and $6.4 \pm 4.4\%$; $p < 0.05$), gastric ulcer ($22.5 \pm 7.5\%$ and $3.2 \pm 3.2\%$; $p < 0.05$), chronic pancreatitis ($22.5 \pm 7.5\%$ and $3.2 \pm 3.2\%$; $p < 0.05$), chronic gastritis ($25.8 \pm 7.8\%$ and $9.7 \pm 5.3\%$; $p < 0.1$). The interaction between reduced vitamin D levels and reproductive system diseases is confirmed by significant increase in the prevalence of secondary amenorrhea ($80.0 \pm 9.0\%$ and $16.0 \pm 7.3\%$; $p < 0.001$), secondary oligomenorrhea ($75.0 \pm 9.7\%$ and $20.0 \pm 8.0\%$; $p < 0.001$), hyperplastic processes – uterine fibroids ($48.4 \pm 9.0\%$ and $13.3 \pm 6.1\%$; $p < 0.001$) and adenomyosis ($26.6 \pm 7.9\%$ and $6.7 \pm 4.5\%$; $p < 0.05$), polycystic ovary syndrome ($29.0 \pm 8.2\%$ and $6.7 \pm 4.5\%$; $p < 0.05$), vaginal microbiocenosis disorders (aerobic vaginitis – $42.0 \pm 8.9\%$ and $16.1 \pm 6.6\%$; $p < 0.05$; bacterial vaginosis – $29.0 \pm 8.2\%$ and $9.7 \pm 5.3\%$; $p < 0.05$). **Conclusion:** management of vitamin D level is one of the priorities in the formation of therapeutic and preventive measures to improve the women's health.

Keywords: deficiency, vitamin D deficiency, women's reproductive, somatic health

For citation: Zhoukovskaya I.G., Yakupova I.R. Effect of vitamin D on women's somatic and reproductive health. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):268-273. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-268-273.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термином «дефицит D-гормона» обозначают снижение его поступления и образования в организме 25(OH)D и 1α,25(OH)2D3, а также нарушения его рецепции [1]. По данным Российской ассоциации эндокринологов, принято считать оптимальной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови как лучший показатель запасов витамина D в организме 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), недостаточностью – от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), дефицитом – менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л) [2]. Недостаточность витамина D в Международной классификации болезней (МКБ-10) выделена в качестве отдельной нозологической группы – код E55. Распространенность дефицита витамина D в России среди населения составляет 70% в связи с расположением территории страны в зоне низкой инсоляции, поэтому все ее жители входят в группу риска.

Витамин D является стероидным гормоном, необходимым для обеспечения широкого спектра физиологических процессов во всех органах [3]. Недостаток витамина D, по данным клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, играет важную роль в патогенезе социально значимых хронических заболеваний. Формирование сердечно-сосудистой патологии обусловлено наличием в гладкомышечной ткани сосудов, эндотелии и кардиомиоцитах специфических рецепторов к витамину D, блокада которых влечет за собой стойкую активацию ренин-ангиотензиновой системы и развитие артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка сердца [4]. Витамин D способствует сохранению целостности эпителиального барьера и регенераторной способности эпителия толстого кишечника, что играет роль в профилактике развития заболеваний желудочно-кишечного тракта [5]. Витамин D регулирует гены, отвечающие за синтез половых гормонов и регуляцию углеводного обмена, поэтому его низкий уровень рассматривается как независимый предиктор формирования и прогрессирования ожирения. Доказано, что недостаток витамина D снижает чувствительность тканей к инсулину, обуславливая развитие инсулинорезистентности. Наряду с влиянием на жизненно важные процессы в организме человека, витамин D играет значимую роль в регуляции репродуктивной функции у женщин за счет воздействия на репродуктивные органы как напрямую – посредством связывания со своим рецептором (в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, а также в децидуальной оболочке и плаценте), так и опосредованно – через стимуляцию синтеза стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), которые необходимы для полноценного созревания фолликулов и эндометрия [6]. Результаты проведенных исследований демонстрируют убедительные доказательства антипролиферативного эффекта данного витамина, поэтому сниженный уровень витамина D ассоциируется с увеличением частоты миомы матки [7]. Дефицит витамина D может вызывать системный воспалительный ответ, что является одним из ключевых факторов развития аденомиоза [8]. Основопологающим фактором в патогенезе синдрома поликистозных яичников признана инсулинорезистент-

ность, патогенез которой напрямую связан с низким содержанием витамина D [9]. Особого внимания заслуживает иммуномодулирующий эффект данного витамина, поэтому его дефицит связан с предрасположенностью к заболеваниям, инфекционной этиологии, включая бактериальный вагиноз [10]. Сократимость миометрия зависит от высвобождения ионизированного кальция в мышечных клетках, а этот процесс регулируется витамином D, поэтому получены достоверные данные о связи его недостаточности с увеличением частоты кесарева сечения [11].

Данные литературы отражают взаимосвязь дефицита витамина D и отдельных хронических социально значимых заболеваний человека [12], при этом важным является изучение влияния сниженного уровня витамина D на соматическое и репродуктивное здоровье женщин, что обусловило актуальность нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена распространенность содержания витамина D в сыворотке крови у 224 женщин в возрастном аспекте, средний возраст которых был $40,9 \pm 0,2$ лет (от 18 до 80 лет), среднее значение витамина D в сыворотке крови – $27,6 \pm 4,3$ нг/мл. Проведено углубленное изучение здоровья 62 женщин, средний возраст составил $39,2 \pm 0,4$ лет. Группу наблюдения I составила 31 женщина с недостатком витамина D в сыворотке крови (среднее значение $21,4 \pm 1,0$ нг/мл). В группу сравнения II вошла 31 женщина с адекватным уровнем витамина D (среднее значение которого $39,0 \pm 1,4$ нг/мл). Средний возраст пациенток не отличался и составил $41,2 \pm 2,6$ и $38,0 \pm 1,9$ лет соответственно. Группы женщин были уравновешены по месту проживания, возрасту сексуального дебюта ($20,4 \pm 0,2$ лет и $20,5 \pm 0,3$ лет соответственно), количеству половых партнеров в течение жизни (3–4).

Методы исследования включали: тестирование по оригинальной анкете из 26 вопросов, общий осмотр, гинекологическое исследование, микроскопическую, бактериологическую и ПЦР-диагностику цервикального секрета на инфекции, передаваемые половым путем (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes-1, 2*, *HPV* с помощью тест-системы «Ампли Сенс» (производства ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), ультразвуковое сканирование органов малого таза (LOGIC 7 с применением конвексного 3,5–5 МГц и трансвагинального 3,5–5 МГц датчиков) по общепринятой методике, консультацию терапевта и эндокринолога. Определяли уровень витамина D методом иммуноферментного анализа (ИФА) на субмикронных парамагнитных частицах в качестве твердой фазы с использованием ферментативно усиленной хемилюминесценции как метода детекции на анализаторе Access 2 (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи параметрического критерия (критерия Стьюдента) и непараметрического критерия согласия (χ^2) с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 6.0.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя концентрация витамина D среди 224 обследованных женщин составила $27,6 \pm 4,3$ нг/мл, что свидетельствовало о недостаточном уровне витамина D. Снижение уровня данного витамина разной степени выраженности диагностировано у каждой второй (у 48,9%). Недостаточный уровень содержания витамина D в крови был выявлен у 29,9% женщин в диапазоне от 20,3 до 29,8 нг/мл: в репродуктивном возрасте (от 18 до 45 лет) этот показатель в среднем составлял $24,6 \pm 0,4$ нг/мл, в возрасте перименопаузы (от 46 до 55 лет) уровень витамина D был $26,0 \pm 1,0$ нг/мл, в постменопаузальном периоде (старше 55 лет) – $25,0 \pm 0,9$ нг/мл. Дефицит витамина D был констатирован у 18,8% обследованных и находился в диапазоне от 9,3 до 20,5 нг/мл, в среднем составляя: в репродуктивном возрасте – $16,2 \pm 0,6$ нг/мл, в перименопаузе – $14,3 \pm 1,8$ нг/мл, в постменопаузе – $15,1 \pm 1,1$ нг/мл. Адекватный уровень витамина D был получен у 51,3% женщин: в репродуктивном возрасте, среднее значение которого составило $40,4 \pm 0,9$ нг/мл, в перименопаузе – $39,5 \pm 3,4$ нг/мл, в постменопаузе – $41,0 \pm 3,3$ нг/мл. Анализ распространенности недостатка витамина D показал, что наибольшая его частота имеет место в постменопаузе ($73,7 \pm 7,1\%$) по сравнению с репродуктивным ($41,9 \pm 4,0\%$) и перименопаузальным ($46,9 \pm 8,8\%$) периодами ($p < 0,05$). При этом средний уровень дефицита и недостатка витамина D в разных возрастных группах достоверно не отличался.

Известно, что недостаток витамина D ассоциирован с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Полученные данные демонстрируют значительную распространенность заболеваний кардиоваскулярной системы при недостаточности витамина D, что, возможно, обусловлено его участием в регуляции активности ренин-ангиотензиновой системы, а также способностью оказывать сосудистые эффекты, включающие модуляцию воспаления, тромбообразования и пролиферации гладкомышечных клеток (табл. 1) [13].

● **Таблица 1.** Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с недостаточностью витамина D (%)

● **Table 1.** Incidence of cardiovascular system diseases in women with vitamin D deficiency (%)

Нозологические формы	Группа I (n = 31)	Группа II (n = 31)	χ^2	p
Артериальная гипертензия	$42,0 \pm 8,8$	$13,0 \pm 6$	6,6	$p < 0,01$
Гипертрофическая миокардиопатия	$25,8 \pm 7,8$	$6,4 \pm 4,4$	4,3	$p < 0,05$

При недостаточности витамина D зарегистрировано достоверное увеличение частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта (табл. 2).

Полученные результаты показывают значительную распространенность заболеваний гастроинтестинальной

● **Таблица 2.** Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта у женщин с недостаточностью витамина D (%)

● **Table 2.** Incidence of gastrointestinal tract diseases in women with vitamin D deficiency (%)

Нозологические формы	Группа I (n = 31)	Группа II (n = 31)	χ^2	p
Хронический колит	$29,0 \pm 8,1$	$6,4 \pm 4,4$	5,4	$p < 0,05$
Язвенная болезнь	$22,5 \pm 7,5$	$3,2 \pm 3,2$	5,2	$p < 0,05$
Хронический панкреатит	$22,5 \pm 7,5$	$3,2 \pm 3,2$	5,2	$p < 0,05$
Хронический гастрит	$25,8 \pm 7,8$	$9,7 \pm 5,3$	2,8	$p < 0,1$

системы при недостаточности витамина D, что объясняется возможным нарушением гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, повреждением целостности эпителиального барьера и регенераторной способностью эпителия. С другой стороны, при вышеуказанных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта недостаточность витамина D может быть связана с нарушением его всасывания (табл. 2) [14].

Недостаточность витамина D достоверно чаще сочеталась с высокой распространенностью ожирения ($62,5 \pm 12,1\%$ и $18,8 \pm 9,8\%$ соответственно; $df = 1$, $\chi^2 = 6,3$; $p < 0,05$). Взаимосвязь между концентрацией витамина D и количеством жировой ткани может быть обусловлена наличием в адипоцитах рецепторов к витамину D и специфических ферментов, участвующих в его метаболизме [15].

Распространенность инсулинорезистентности в группе I в 4 раза выше, чем в группе II ($55,0 \pm 8,9\%$ и $13,0 \pm 5,9\%$ соответственно; $df = 1$, $\chi^2 = 12,2$; $p < 0,001$), что подтверждает сочетание инсулинорезистентности со сниженным уровнем витамина D. Возможно, это связано со способностью витамина D стимулировать экспрессию гена рецептора инсулина [16].

Наряду с влиянием на жизненно важные процессы в организме человека, витамин D играет очень важную роль в регуляции менструальной функции у женщин (табл. 3).

Данные, полученные из таблицы 3, подтверждают значимость сниженного уровня витамина D в регуляции менструального цикла, что, возможно, связано как с непо-

● **Таблица 3.** Частота нарушений менструального цикла у женщин с недостатком витамина D (%)

● **Table 3.** Incidence of menstrual irregularities in women with vitamin D deficiency (%)

Нарушения менструальной функции	Группа I (n = 20)	Группа II (n = 25)	χ^2	p
Вторичная аменорея	$80,0 \pm 9,0$	$16,0 \pm 7,3$	18,4	$p < 0,001$
Вторичная олигоменорея	$75,0 \pm 9,7$	$20,0 \pm 8,0$	13,6	$p < 0,001$

средственным взаимодействием витамина D со специфическими рецепторами, широко представленными в органах репродуктивной системы, так и с его влиянием на стимуляцию выработки стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона) [17].

Анализ гинекологических заболеваний показал, что у женщин с недостаточностью витамина D достоверно чаще регистрировались гиперпластические процессы репродуктивной системы (табл. 4).

● **Таблица 4.** Частота гиперпластических процессов у женщин с недостаточностью витамина D (%)

● **Table 4.** Incidence of hyperplastic processes in women with vitamin D deficiency (%)

Нозологические формы	Группа I (n = 31)	Группа II (n = 31)	χ^2	p
Миома матки	48,4 ± 9,0	13,3 ± 6,1	9,2	p < 0,001
Аденомиоз	26,6 ± 7,9	6,7 ± 4,5	4,3	p < 0,05

Результаты, представленные в таблице 4, демонстрируют достоверное увеличение частоты миомы матки за счет снижения антипролиферативного действия витамина D [18]. Повышение распространенности аденомиоза при недостаточности витамина D, возможно, связано с его противовоспалительным влиянием и участием в регуляции неоангиогенеза [19].

Необходимо подчеркнуть, что распространенность вагинита в группе I была выявлена в 5 раз чаще, чем в группе II (33,3 ± 8,5% и 6,7 ± 4,5% соответственно; df = 1, χ^2 = 6,6; p < 0,01), что свидетельствует о взаимосвязи недостатка витамина D и частоты воспалительных заболеваний нижних отделов репродуктивной системы.

Результаты исследования показали, что у женщин с недостатком витамина D распространенность синдрома поликистозных яичников была в 4 раза выше, чем в группе II (29,0 ± 8,2% и 6,7 ± 4,5% соответственно; df = 1, χ^2 = 5,4; p < 0,05). При этом у 77,7% женщин с синдромом поликистозных яичников в группе I наблюдалось ожирение I степени, что подчеркивает взаимосвязь между концентрацией витамина D и метаболическими нарушениями.

Изучение состояния микробиоценоза влагалища по данным микроскопического исследования показало наличие высокой распространенности дисбиотических нарушений у пациенток с недостаточностью витамина D (табл. 5).

Как видно из таблицы 5, при недостатке витамина D почти у 2/3 женщин имеются заболевания инфекционной этиологии, что, вероятно, вызвано снижением иммуномодулирующего эффекта данного витамина.

При изучении репродуктивного анамнеза обследованных обращала на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения у женщин в группе I (табл. 6).

Представленные в таблице 6 данные можно объяснить тем, что сократимость миометрия зависит от высвобождения ионизированного кальция в мышечных клетках, а этот процесс регулируется витамином D [20].

● **Таблица 5.** Характеристика микробиоценоза у женщин с недостаточностью витамина D (%)

● **Table 5.** Characteristics of microbiocenosis in women with vitamin D deficiency (%)

Характеристика микробиоценоза влагалища	Группа I (n = 31)	Группа II (n = 31)	χ^2	p
Аэробный вагинит	42,0 ± 8,9	16,1 ± 6,6	5,0	p < 0,05
Бактериальный вагиноз	29,0 ± 8,2	9,7 ± 5,3	3,7	p < 0,05
Вульвовагинальный кандидоз	12,9 ± 6,0	19,4 ± 7,0		
Нормоценоз	16,1 ± 6,6	55,0 ± 8,9		

● **Таблица 6.** Частота видов родоразрешения у женщин с недостаточностью витамина D (%)

● **Table 6.** Incidence of types of delivery in women with vitamin D deficiency (%)

Виды родоразрешения	Группа I (n = 31)	Группа II (n = 31)	χ^2	p
Кесарево сечение	29,0 ± 8,1	6,5 ± 4,4	5,4	p < 0,05
Роды per vias naturalis	23,0 ± 4,0	50,0 ± 4,8	4,5	p < 0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования показали, что распространенность недостаточности витамина D имеет место у 29,9% пациенток, дефицита – у 18,8% и адекватного уровня у 51,3% обследованных. Вопреки ожиданиям, средний уровень дефицита и недостаточности витамина D не отличается в зависимости от возраста, однако регистрируется достоверное увеличение частоты недостатка витамина D в постменопаузе по сравнению с репродуктивным и перименопаузальными периодами (73,7 ± 7,1%, 41,9 ± 4,0%, 46,9 ± 8,8%; p < 0,05).

Негативное влияние недостаточности витамина D на здоровье женщин не вызывает сомнений, что подтверждено достоверным увеличением в группе I по сравнению с группой II частоты ожирения (62,5 ± 12,1% и 18,8 ± 9,8%; p < 0,5), инсулинорезистентности (55,0 ± 9,0% и 1,0 ± 6,0%; p < 0,001); артериальной гипертензии (42,0 ± 8,8% и 13,0 ± 6,0%; p < 0,01); гипертрофической миокардиопатии (25,8 ± 7,8% и 6,4 ± 4,4%; p < 0,05); хронического колита (29,0 ± 8,1% и 6,4 ± 4,4%; p < 0,05), язвенной болезни желудка (22,5 ± 7,5% и 3,2 ± 3,2%; p < 0,05), хронического панкреатита (22,5 ± 7,5% и 3,2 ± 3,2%; p < 0,05), хронического гастрита (25,8 ± 7,8% и 9,7 ± 5,3%; p < 0,1). Полученные данные также свидетельствуют о неблагоприятном влиянии сниженного уровня витамина D на репродуктивное здоровье женщин, что доказано увеличением в группе I по сравнению с группой II распространенности вторичной аменореи (80,0 ± 9,0% и 16,0 ± 7,3%; p < 0,001), вторичной олигоменореи (75,0 ± 9,7% и 20,0 ± 8,0%; p < 0,001), гиперпластических процессов (миомы матки – 48,4 ± 9,0% и 13,3 ± 6,1%; p < 0,001), аденомиоза

– $26,6 \pm 7,9\%$ и $6,7 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$), хронического вагинита ($33,3 \pm 8,5\%$ и $6,7 \pm 4,5\%$; $p < 0,01$), синдрома поликистозных яичников ($29,0 \pm 8,2\%$ и $6,7 \pm 4,5\%$; $\chi^2 = 5,415$; $p < 0,05$), нарушений микробиоценоза влагалища по данным микроскопического исследования (аэробного вагинита – $42,0 \pm 8,9\%$ и $16,1 \pm 6,6\%$; $p < 0,05$; бактериального вагиноза – $29,0 \pm 8,2\%$ и $9,7 \pm 5,3\%$; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения по данным анамнеза у пациенток с недоста-

точностью витамина D ($29,0 \pm 8,1\%$ и $6,5 \pm 4,4\%$; $\chi^2 = 5,4$; $p < 0,05$).

Таким образом, коррекция уровня витамина D является одной из актуальных задач при формировании персонализированных лечебно-профилактических мероприятий по оздоровлению женщин.



Поступила / Received 29.06.2019

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2019

Принята в печать / Accepted 30.19.2019

Список литературы

1. Мальцева Л.И., Полукеева А.С., Гарифуллова Ю.В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. *Практическая Медицина*. 2015;(1):26-31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22986337>.
2. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
3. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков И.А., Мсхалая Г.Ж., Саблин К.С. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016;22(4):28-36. doi: 10.17116/repro201622428-36.
4. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Obesity and metabolism*. 2008;117(4):503-511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
5. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Абрамска Л.М., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Витамин D и хронические заболевания кишечника: Роль в патогенезе и место в терапии. *Практическая Медицина*. 2017;(5):59-64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30017639>.
6. Денисова А.С., Ярмолинская М.И. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(6):81-88. doi: 10.17816/JOWD66681-88.
7. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013;24(3):447-453. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828acca0.
8. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токаева Э.С. и др. Витамин D3 (Холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников. *Трудный пациент*. 2018;16(4):34-39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35076884>.
9. Зайдиева Я.З., Балан В.Е. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2018;(12):164-172. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-164-172.
10. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология*. 2015;36(1):62-66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23183303>.
11. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*. 2013;(7):42-47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21406571>.
12. Pagliardini L., Viganò P., Molgora M., Persico P., Salonia A., Vailati S.H. et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*. 2015;7(12):9972-9984. doi: 10.3390/nu7125516.
13. Колесников А.Н., Дубовая А.В., Удовитченко Ю.В. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(5):43-50. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50.
14. Krela-Kazmierczak I., Szymczak A., Lykowska-Szuber L. et al. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):1028-1032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624748/>.
15. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., Беляева О.Д., Буданова М.В., Галкина О.В. и др. Дефицит витамина D – фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(1):25-31. doi: 0.18705/1607-419X-2012-18-1-25-31.
16. Степанова А.П., Каронова Т.Л., Быстрова А.А., Бреговский В.Б. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):301-306. doi: 10.14341/DM9583.
17. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Денисова Т.Г. Генетические аспекты физиологического метаболизма витамина D в функционировании репродуктивной системы. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016;18(9):1-5. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26944135>.
18. Феодилова М.А., Томарева Е.И., Евдокимова Д.В. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(4):249-260. doi: 10.12737/article_5a38ffb036e579.1142186.
19. Бахарева И.В. Витамин D и эндометриоз: в поиске новых возможностей. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(4):35-43. doi: 10.17116/rosakush201818435.
20. Merewood A., Mehta S.D., Chen T.C., Bauchner H., Holick M.F. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):940-945. doi: 10.1210/jc.2008-1217.

References

1. Maltseva L.I., Polukeeva A.S., Garifullova Yu.V. The role of vitamin D for women's health and reproductive potential. *Prakticheskaya Meditsina = Practical medicine*. 2015;(1):26-31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22986337>.
2. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
3. Kalinchenko S.Yu., Zhilenko M.I., Gusakova D.A., Tjuzikov I.A., Mshalaja G.Zh., Sablin K.S., Dymova A.V. Vitamin D and reproductive health of women. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(4):28-36. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201622428-36.
4. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Obesity and metabolism*. 2008;117(4):503-511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
5. Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Abramskaya L.M., et al. Vitamin D and chronic bowel diseases: role in pathogenesis and place in therapy. *Prakticheskaya Meditsina = Practical medicine*. 2017;(5):59-64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30017639>.
6. Denisova A.S., Yarmolinskaya M.I. The role of vitamin D in the pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(6):81-88. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD66681-88.
7. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013;24(3):447-453. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828acca0.
8. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Dukhin A.O., Tokaeva E.S., et al. Vitamin D3 (Cholecalciferol) and Pelvic Pain Caused by Ovarian Endometriosis. *Trudnyy patient = Difficult Patient*. 2018;16(4):34-39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35076884>.
9. Zaydieva Y.Z., Balan V.E. Vitamin D and women's reproductive health (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(12):164-172. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-164-172.
10. Pigarova E.A., Pleshchev A.V., Dzeranova L.K. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya*. 2015;36(1):62-66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23183303>.
11. Maltseva L.I., Vasileva E.N. New approaches to assessment of the role of vitamin D in reproductive health of women. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2013;(7):42-47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21406571>.

12. Pagliardini L., Vigano P., Molgora M., Persico P., Salonia A., Vailati S.H. et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*. 2015;7(12):9972-9984. doi: 10.3390/nu7125516.
13. Kolesnikov A.N., Dubovaya A.V., Udovitchenko Y.V. Participation of vitamin d in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(5):43-50. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50.
14. Krela-Kazmierczak I., Szymczak A., Lykowska-Szuber L. et al. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):1028-1032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624748/>.
15. Karonova T.L., Mikheeva E.P., Krasilnikova E.I., Belyaeva O.D., Budanova M.V., Galkina O.V., Grineva E.N. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and type 2 diabetes mellitus in reproductive age women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2012;18(1):25-31. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-1-25-31.
16. Stepanova A.P., Karonova T.L., Bystrova A.A., Bregovsky V.B. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. *Sakharni Diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):301-306. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9583.
17. Gerasimova L.I., Denisov M.S., Denisova T.G. Genetic aspects of the physiological vitamin D metabolism in reproductive system functioning. *Ehlektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» = On line scientific @ educational Bulletin «Health and Education Millennium»*. 2016;18(9):1-5. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26944135>.
18. Feofilova M.A., Tomareva E.I., Evdokimova D.V. Etiology and pathogenesis of uterine myoma, its relationship with health and reproductive function of Women. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of new medical technologies*. 2017;24(4):249-260. (In Russ.) doi: 10.12737/article_5a38ffb036e579.1142186.
19. Bakhareva I.V. Vitamin D and endometriosis: looking for new opportunities. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(4):35-43. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201818435.
20. Merewood A., Mehta S.D., Chen T.C., Bauchner H., Holick M.F. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):940-945. doi: 10.1210/jc.2008-1217.

Информация об авторах:

Жуковская Инна Геннадиевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; e-mail: zhoukovskaya@mail.ru

Якупова Ильвира Ришатовна, студентка, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; e-mail: ilvirawonderfull@mail.ru

Information about the authors:

Inna G. Zhoukovskaya, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Ilvira R. Yakupova, a student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Аntenатальная гибель плода у беременных женщин с холестатическим поражением печени

М.А. Качковский, ORCID: 0000-0002-3628-5146, e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

О.В. Кошелева[✉], ORCID: 0000-0001-9619-1435, e-mail: Koshel-olga@ya.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Резюме

При холестатическом поражении печени (ХПП) у беременных возможно развитие антенатальной гибели плода. **Цель исследования.** Определить взаимосвязь клинко-анамнестических и лабораторных показателей беременных женщин с ХПП с антенатальной гибелью плода. **Пациенты и методы.** Обследованы 211 беременных женщин. Основная группа – 144 (68%) женщины с ХПП, контрольная – 67 (32%) пациенток без признаков данного заболевания. Выделено две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия антенатальной гибели плода у беременных с ХПП. Выполнен комплекс стандартных клинко-диагностических исследований, включая акушерское УЗИ и кардиотокографию. **Результаты.** В группе пациенток с ХПП достоверно чаще встречались послеродовые кровотечения ($p < 0,05$), внутриутробная гипоксия плода ($p < 0,001$), антенатальная гибель отмечалась только в основной группе (2,1%). В обеих подгруппах чаще имели место выкидыши в анамнезе ($p = 0,019$). У большинства женщин с ХПП имели место заболевания гепатобилиарной системы, гестационная артериальная гипертензия и болезни почек ($p < 0,05$). В подгруппе с антенатальной гибелью достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия, существовавшая до беременности ($p < 0,05$). У пациенток с ХПП и антенатальной гибелью кожный зуд имел исключительно постоянный характер. Подгруппа с антенатальной гибелью существенно отличалась от контрольной группы по гиперферментемии как в период беременности (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – $p < 0,001$, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – $p = 0,001$, щелочная фосфатаза (ЩФ) – $p = 0,001$), так и после родоразрешения (АЛТ – $p = 0,002$, АСТ – $p = 0,033$, ЩФ – $p = 0,006$). **Заключение.** Женщины с ХПП, выкидышем в анамнезе или артериальной гипертензией, существовавшей ранее, относятся к группе риска антенатальной гибели плода. Необходимо более частое исследование состояния плода у пациенток с постоянным кожным зудом при ХПП.

Ключевые слова: холестатическое поражение печени у беременных, внутрипеченочный холестаз, гепатоз беременных, антенатальная гибель, осложнения гестации

Для цитирования: Качковский М.А., Кошелева О.В. Антенатальная гибель плода у беременных женщин с холестатическим поражением печени. *Медицинский совет.* 2019;(21):274-278. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-274-278.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fetal death in the women with cholestasis pregnancy

Mikhail A. Kachkovskiy, ORCID: 0000-0002-3628-5146, e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

Olga V. Kosheleva[✉], ORCID: 0000-0001-9619-1435, e-mail: Koshel-olga@ya.ru

Medical University «Reaviz»; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

Background. The development of fetal death among pregnant women with cholestasis pregnancy (CP) is possible. **Aim.** The purpose is to determine the interconnection between clinico-anamnestic and laboratory indicators of pregnant women with CP and fetal death. **Patients and methods.** 211 pregnant women were examined. The main group – 144 (68%) women with CP, control group – 67 (32%) patients without symptoms of this disease. There are 2 subgroups depending on the presence or absence of fetal death among pregnant women with CP. A complex of standard clinical and diagnostic studies was performed, including obstetric ultrasound and cardiotocography. **Results.** In the group of patients with CP, postpartum hemorrhages ($p < 0,05$), intrauterine fetal hypoxia ($p < 0,001$) were significantly more frequent, fetal death was noted only in the main group (2.1%). In both subgroups miscarriages were more common in the history ($p = 0,019$). Most women with CHP had diseases of the hepatobiliary system, gestational hypertension and kidney disease ($p < 0,05$). In the subgroup with fetal death arterial hypertension existed significantly more frequent before pregnancy ($p < 0,05$). The itchy skin was extremely permanent among patients with CP and fetal death. The subgroup with fetal death significantly differed from the control group for hyperfermentemia both during pregnancy (alanine transaminase (ALT) – $p < 0,001$, aspartate transaminase (AST) – $p = 0,001$, alkaline phosphatase (APH) – $p = 0,001$), and after delivery (ALT – $p = 0,002$, AST – $p = 0,033$, APH – $p = 0,006$). **Conclusions.** Women with CP, with a miscarriage in anamnesis or hypertension are in a risk group of fetal death. A more frequent study of the fetal condition is needed among patients with persistent itching at CP.

Keywords: cholestatic liver disease in pregnant women, intrahepatic cholestasis, hepatosis of pregnancy, intrauterine fetal death, complications of pregnancy

For citation: Kachkovskiy M.A., Kosheleva O.V. Fetal death in the women with cholestasis pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(21):274-278. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-274-278.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во время физиологической беременности функция и структура печени не изменяются. Однако при определенных условиях возможно развитие холестатического поражения печени (ХПП) у беременных, в частности холестатического гепатоза (ХГБ). Являясь многофакторным заболеванием, ХГБ чаще всего возникает у женщин с генетической неполноценностью транспортных систем гепатоцитов на фоне повышенной стероидной нагрузки на печень в период беременности [1]. Немалая роль отводится экзогенным факторам риска развития ХПП. Есть данные, свидетельствующие о связи ХГБ с недостатком селена и витамина D, с дислипидемией у матери, с приемом различных лекарственных препаратов во время беременности, а также с острой или хронической инфекцией, в частности с вирусным гепатитом В [2, 3, 4].

Еще пару десятилетий назад считалось, что ХГБ имеет благоприятный прогноз для беременной женщины и ее будущего ребенка [5]. В литературе последних лет все больше появляется сообщений о взаимосвязи ХГБ с различными осложнениями гестации, в частности с патологией плода вплоть до его антенатальной гибели [3, 6, 7].

Ведущая роль в патогенезе осложнений беременности у женщин с ХГБ отводится желчным кислотам. Избыточное их количество в сыворотке крови матери приводит к накоплению желчных кислот в печени плода, нарушая его обмен веществ [8]. В результате патологического метаболизма дигидроэпиандростерона образуется активный гормон эстрадиол, который провоцирует преждевременные роды [1]. Избыточная выработка простагландинов как следствие накопления желчных кислот у беременной женщины повышает чувствительность миометрия к окситоцину, что также может вызывать преждевременные роды [2]. По данным разных авторов, это происходит у женщин с ХГБ от 1,2% [9] до 20–44% случаев [5, 7].

Нарушение синтеза К-зависимых факторов коагуляции при ХГБ в 10–20% случаев может вызывать послеродовые кровотечения. Однако клинически значимых изменений гемостаза при ХГБ не наблюдается [2, 10, 11].

При ХГБ может ухудшаться состояние плода, что проявляется гипоксией и меконияльным окрашиванием околоплодных вод (до 27%), развитием респираторного дистресс-синдрома в 10–44% случаев и даже гибелью плода в 1–3% [2, 6, 7].

Изучение осложнений гестации, в частности причин, способствующих антенатальной гибели плода у беременных женщин с ХГБ, является актуальной проблемой современной медицины и нуждается в разработке профилактических мер.

Цель исследования. Определить взаимосвязь клинико-анамнестических и лабораторных показателей беременных женщин с ХГБ с антенатальной гибелью плода как наиболее серьезным осложнением гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 211 беременных женщин, находившихся на лечении в Перинатальном центре ГБУЗ СОКБ им.

В.Д. Середавина (г. Самара) с 2013 по 2016 гг. В учреждении оказывается высококвалифицированная медицинская помощь по родовспоможению женщинам Самарской области. Выделено две группы. Основную составили 144 (68%) женщины с ХГБ, контрольную – 67 (32%) пациенток без признаков данного заболевания. Отбор в основную группу осуществлялся методом сплошной выборки. Группы не различались по возрасту, количеству родов и наличию экстрагенитальной патологии, за исключением заболеваний гепатобилиарной системы. В основной группе было выделено две подгруппы. 1-я – женщины с ХГБ и антенатальной гибелью плода – 3 человека (2,1%), 2-я – беременные с ХГБ без гибели плода – 141 человек (97,9%).

Клиническая оценка состояния пациенток оценивалась путем сбора анамнеза, анализа историй развития новорожденных детей, а также выполнением комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования, включающих биохимический анализ крови, в котором определялись: уровень щелочной фосфатазы (ЩФ – 30–120 Ед/л), гамаглутамилтранспептидазы (ГГТП – <38 Ед/л), холестерина (<5,0 ммоль/л), билирубина (8,5–20,5 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ – <35 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ – <35 Ед/л), общего белка (66–83 г/л), альбумина (35–52 г/л); показатели гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ – 29–35 с), фибриноген (2–4 г/л), протромбиновый индекс (ПТИ – 70–110%), растворимый фибрин мономерный комплекс (РФМК 0–4 мг%). В скобках указаны показатели нормы. Выполнено УЗИ печени и желчного пузыря, а также акушерское УЗИ и кардиотокография. Обязательным критерием включения в исследование было наличие добровольного информированного согласия на участие, подписанного пациенткой.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 20. Определялись среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Учитывая то, что ряд показателей в группах не имели нормального распределения, различие между группами оценивалось методом Манна-Уитни и по критерию χ^2 . Достоверность различий считалась значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ перинатальных исходов беременности у исследуемых женщин показал, что послеродовые кровотечения достоверно чаще встречались в группе пациенток с ХГБ, где данный показатель составил 25%. Внутриутробная гипоксия плода была диагностирована у 16% женщин основной группы и 3% контрольной ($p < 0,001$). Антенатальная гибель плода отмечалась только в группе пациенток с ХГБ и составила 2,1% (табл. 1).

При проведении сравнительного анализа анамнестических данных достоверных различий между группами не было по количеству родов, принимаемых лекарственных препаратов во время беременности, а также по наличию в анамнезе аборт и бесплодия. Беременные жен-

● **Таблица 1.** Структура перинатальных исходов у беременных женщин

● **Table 1.** Structure of prenatal outcomes of pregnant women

	Контроль n = 67	ХГБ n = 144	p
Преждевременные роды, n (%)	20 (29,9)	45 (31,3)	н/д
Кровотечения, n (%)	7 (10,4)	36 (25)	<0,05
Гипотрофия, n (%)	10 (14,9)	28 (19,4)	н/д
Внутриутробная гипоксия, n (%)	2 (3)	23 (16)	<0,001
Патология ЦНС, n (%)	0	4 (2,8)	н/д
Патология сердца, n (%)	0	3 (2,1)	н/д
Патология мочеполовой системы, n (%)	1 (1,5)	0	н/д
Аntenатальная гибель плода, n (%)	0	3 (2,1)	н/д
Респираторный дистресс-синдром, n (%)	0	2 (1,4)	н/д

Примечание: н/д – не достоверно.

щины в подгруппе с антенатальной гибелью плода оказались несколько моложе остальных участниц исследования, средний возраст их составил $25,7 \pm 5,0$ лет ($p < 0,05$). В обеих подгруппах основной группы чаще имели место выкидыши в анамнезе ($p = 0,019$) (табл. 2).

● **Таблица 2.** Анамнестическая характеристика беременных женщин ($M \pm \sigma$)

● **Table 2.** Anamnestic characteristics of pregnant women ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Возраст	$30,6 \pm 5,3$	$29,7 \pm 6,1$	$25,7 \pm 5,0^{***}$
Количество родов	$1,9 \pm 1,2$	$1,7 \pm 0,9$	$1,3 \pm 0,6$
Резус-фактор «-»	$0,2 \pm 0,4$	$0,1 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,6$
Прием гормонов	$0,2 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,4$	0,0
Прием железа	$0,2 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,4$	0,0
Прием курантила	$0,1 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,6$
Прием допегита	$0,2 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,6$
Отягощенный акушерский анамнез	$0,5 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,6$
Бесплодие	$0,1 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,4$	0,0
Аборты	$0,1 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,4$	0,0
Выкидыши	$0,0 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,4^*$	$0,3 \pm 0,6^*$

Примечания: различия с контрольной группой: * $p < 0,05$. Различия с группой ХГБ без гибели плода: ** $p < 0,05$.

В структуре экстрагенитальной патологии у большинства женщин основной группы были диагностированы заболевания гепатобилиарной системы, гестационная артериальная гипертензия и болезни почек, которые встречались достоверно чаще в подгруппе без антенатальной гибели плода по сравнению с группой контроля

($p < 0,05$), в особенности желчнокаменная болезнь (ЖКБ) ($p < 0,01$). Беременные женщины из подгруппы с антенатальной гибелью плода достоверно чаще страдали артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, по сравнению с остальными пациентками основной группы. Случаи хронического вирусного гепатита отсутствовали в контрольной группе, выявлялись только при развитии ХГБ ($p = 0,026$) и смерти плода (табл. 3).

● **Таблица 3.** Структура экстрагенитальной патологии у беременных женщин с ХГБ ($M \pm \sigma$)

● **Table 3.** Structure of extragenital pathology in pregnant women with CP ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Хронический вирусный гепатит	$0,0 \pm 0,0$	$0,13 \pm 0,34^*$	$0,0 \pm 0,0^{***}$
ЖКБ	$0,01 \pm 0,12$	$0,15 \pm 0,36^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
Дисфункция желчного пузыря	$0,0 \pm 0,0$	$0,06 \pm 0,23^*$	$0,0 \pm 0,0$
Хронический холецистит	$0,04 \pm 0,21$	$0,17 \pm 0,38^*$	$0,0 \pm 0,0$
Гестационная АГ	$0,1 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,4^*$	$0,3 \pm 0,6$
Болезни почек	$0,1 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,4^*$	$0,3 \pm 0,6$
АГ	$0,1 \pm 0,3$	$0,0 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,6^{***}$

Примечания: различия с контрольной группой: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Различия с группой ХГБ без гибели плода: *** $p < 0,05$.

Клиническая картина проявлений ХГБ не имела отличий в подгруппах беременных женщин основной группы и характеризовалась зудом кожи, как в области живота, так и по всему телу, а также изжогой. Исключение составило время зуда. Пациенток с ХГБ и антенатальной гибелью плода кожный зуд беспокоил постоянно, в отличие от пациенток 2-й подгруппы, у которых зуд был преимущественно в ночное время ($p < 0,05$) (табл. 4).

Анализ лабораторно-диагностических показателей выявил, что группа пациенток с антенатальной гибелью плода существенно отличалась от контрольной группы по наличию гиперферментемии как во время беременности

● **Таблица 4.** Клиническая картина у беременных женщин с ХГБ ($M \pm \sigma$)

● **Table 4.** Clinical picture of pregnant women with CHP ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Зуд кожи	$0,0 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,4^{**}$	$1,0 \pm 0,0^{**}$
Изжога	$0,3 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,4^{**}$	$1,0 \pm 0,0^*$
Желтуха	$0,0 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,2^*$	$0,0 \pm 0,0$
Расчесы	$0,0 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,5^{**}$	$0,7 \pm 0,6$

Примечания: различия с контрольной группой: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

● **Таблица 5.** Лабораторные показатели у беременных женщин во время беременности и после родоразрешения, ($M \pm \sigma$)
 ● **Table 5.** Laboratory parameters of pregnant women during pregnancy and after delivery ($M \pm \sigma$)

Показатель		Контроль n = 67	ХГБ без гибели плода n = 141	ХГБ с гибелью плода n = 3
Билирубин (мкмоль/л)	До родов	7,9 ± 3,4	15,2 ± 9,6***	13,2 ± 11,0
	После родов	8,4 ± 2,5	12,7 ± 6,0***	8,8 ± 2,8
АЛТ (Ед/л)	До родов	14,3 ± 6,2	89,9 ± 106,5***	109,3 ± 44,6***
	После родов	14,5 ± 6,6	52,9 ± 48,4***	64,1 ± 35,9**
АСТ (Ед/л)	До родов	25,9 ± 28,5	83,9 ± 111,7***	80,7 ± 36,9**
	После родов	24,8 ± 8,2	48,7 ± 36,0***	50,5 ± 18,4*
ГГТП (Е/л)	До родов	8,8 ± 3,5	27,8 ± 19,8***	29,8 ± 0,0***
	После родов	7,6 ± 3,0	25,9 ± 16,3***	–
ЩФ (Е/л)	До родов	98,8 ± 26,6	254,0 ± 106,8***	216,6 ± 109,5***
	После родов	85,2 ± 20,4	184,5 ± 75,5**	147,5 ± 48,9***
ХС (ммоль/л)	До родов	5,8 ± 1,9	7,7 ± 1,7***	7,9 ± 0,7
	После родов	5,3 ± 1,4	7,1 ± 4,6	6,6 ± 1,1
НСV		0,0 ± 0,0	0,09 ± 0,28*	0,0
Белок в моче (мг)		0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,0
Лейкоциты в моче (количество)		1,6 ± 0,8	1,9 ± 1,0 *	2,3 ± 1,4

Примечания: различия с контрольной группой: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. Различия с группой ХГБ без гибели плода: ****p < 0,05.

(АЛТ – p < 0,001, АСТ – p = 0,001, ЩФ – p = 0,001, ГГТП – p < 0,001), так и в период выполнения контрольных исследований после родов (АЛТ – p = 0,002, АСТ – p = 0,033, ЩФ – p = 0,006). Причем цитолитический синдром, характеризующийся повышением АЛТ и АСТ, более выражен у этих пациенток, чем у женщин с ХГБ без данного осложнения, в отличие от синдрома холестаза. Уровень ЩФ оказался достоверно ниже в подгруппе с антенатальной гибелью плода (p < 0,05) (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отягощенный акушерский анамнез, в частности выкидыши и существовавшая ранее артериальная гипертензия у беременных женщин с холестатическим гепатозом, может служить факторами риска развития антенатальной гибели плода. Поэтому необходима разработка профилактических мер для предупреждения этого осложнения беременности у данной категории женщин.

Постоянный кожный зуд у беременных с ХГБ может служить предиктором антенатальной гибели плода. Необходимо более частое исследование состояния плода у таких пациенток.

Сохраняющаяся гиперферментемия в послеродовом периоде у женщин с ХГБ требует динамического наблюдения и своевременной адекватной терапии.

Поступила / Received 07.10.2019
 Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2019
 Принята в печать / Accepted 25.11.2019

Список литературы

1. Априсян С.В. *Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 536 с.
2. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Амирсаламова М.М. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018; 28(4):55-65. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65.
3. Клименченко Н.И., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Федорова Т.А., Иванец Т.Ю., Баев О.Р. и др. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2017;1(1):112–119. doi: 10.18565/aig.2017.1.112-119.
4. Линева О.И., Романова Е.Ю. Холестатический гепатоз беременных: патогенетические подходы к выбору методов лечения. *Практическая медицина*. 2009;2:77–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17772315>.
5. Turunen K., Sumanen M., Haukilahti R.L., Kirkinen P., Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand. J. Prim. Health Care*. 2010;28:102–107. doi: 10.3109/02813431003784001.
6. Estiu M.C., Frailuna M.A., Otero C., Dericco M., Williamson C., Marin J.G., Macias R. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176504. doi: 10.1371/journal.pone.0176504.
7. Herrera C.A., Manuck T.A., Stoddard G.J., Varner M.W., Esplin S., Clark E.A.S., et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1913–1920. doi: 10.1080/14767058.2017.1332036.
8. Ibrahim E., Diakonov I., Arunthavarajah D., Swift T., Goodwin M., McLivride S., Nikolova V., Williamson C., Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep*. 2018;8(1):P 7110. doi: 10.1038/s41598-018-25569-4.
9. Ковалева Н.Б., Байрамова И.Х. Внутрипеченочный холестаз беременных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(3):36–39. Режим доступа: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html>.
10. Furrer R., Winter K., Schäffer L., Zimmermann R., Burkhardt T., Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1048–1052. doi: 10.1097/AOG.0000000000001693.
11. Lisman T., Bernal W. Hemostatic issues in pregnancy-induced liver disease. *Thromb. Res*. 2017;151(1):S78–S81. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30073-7.

References

1. Apresyan S.V. *Pregnancy and childbirth with extragenital diseases*. Ed. 2nd. Moscow, GEOTAR-Media Publ. 2015: 536 p. (In Russ.)
2. Uspenskaya Y.B., Kuznetsova I.V., Sheptulin A.A., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Amirsalamova M.M. Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018; 28(4):55–65. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65.
3. Klimenchenko N.I., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Fedorova T.A., Ivanets T.Yu., Baev O.R., et al. Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical recommendations. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;1(1):112–119. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.1.112-119.
4. Lineva O.I., Romanova E.Y. Cholestatic hepatitis of pregnant women: pathogenetic approaches to a choice of methods of treatment. *Prakticheskaya meditsina = Practical*

- medicine. 2009;2:77–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17772315>.
5. Turunen K., Sumanen M., Haukilahti R.L., Kirkinen P., Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand. J. Prim. Health Care*. 2010;28:102–107. doi: 10.3109/02813431003784001.
 6. Estiu M.C., Frailuna M.A., Otero C., Dericco M., Williamson C., Marin J.G., Macias R. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176504. doi: 10.1371/journal.pone.0176504.
 7. Herrera C.A., Manuck T.A., Stoddard G.J., Varner M.W., Esplin S., Clark E.A.S., et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1913–1920. doi: 10.1080/14767058.2017.1332036.
 8. Ibrahim E., Diakonov I., Arunthavarajah D., Swift T., Goodwin M., McIlvride S., Nikolova V., Williamson C., Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep*. 2018;8(1):P 7110. doi: 10.1038/s41598-018-25569-4.
 9. Kovaleva N.B., Bayramova I.Kh. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(3):36–39. Available at: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html>.
 10. Furrer R., Winter K., Schäffer L., Zimmermann R., Burkhardt T., Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1048–1052. doi: 10.1097/AOG.0000000000001693.
 11. Lisman T., Bernal W. Hemostatic issues in pregnancy-induced liver disease. *Thromb. Res*. 2017;151(1):S78–S81. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30073-7.

Информация об авторах:

Качковский Михаил Аркадьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

Кошелева Ольга Владимировна, аспирант кафедры клинической медицины, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: Koshel-olga@ya.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Kachkovskiy, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Private Educational Organization of Higher Education «Medical University «Reaviz»; 227, Chapaevskaya st., Samara, 443001, Russia; e-mail: KachkovskyMA@reaviz.ru

Olga V. Kosheleva, postgraduate of the Department of Clinical Medicine, Private Educational Organization of Higher Education «Medical University «Reaviz»; 227, Chapaevskaya st., Samara, 443001, Russia; e-mail: Koshel-olga@ya.ru