



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

медицинский совет

2020 | № 4

MEDICAL COUNCIL | МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ



Я
И
П
А
Р
Е
Т
Н Е Г А Р У

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



Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко,

Наталья Шпынина

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, 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

(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 Прессы России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 апреля 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита АВС

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	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.03.2020
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.05.2020
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.05.2020
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2020
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2020
№11	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.07.2020
№12	Дermатология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2020
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2020
№16	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.10.2020
№17	Пульмонология Гл. ред. вып. Абдеев Сергей Николаевич	30.10.2020
№18	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2020
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2020



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

Responsible to sign-off: Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Yulia Cherednichenko,
Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, 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 (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.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

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 April 30, 2020. The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditinskiy 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:



Dimensions



List of thematic issues of the journal

Nº1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
Nº2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
Nº3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
Nº4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
Nº5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor'V. Mayev</i>	
Nº6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
Nº7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
Nº8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
Nº9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
Nº10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
Nº11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
Nº12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	
Nº13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
Nº14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
Nº15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
Nº16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
Nº17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
Nº18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
Nº19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
Nº20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
Nº21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

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, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (пульмонология)

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

Гарашенко 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)

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

Захарова И.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)

Свищушкин 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 Российской 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)

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

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

Таранущенко 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)

Шляхто 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)

Явелов 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 RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)
L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Reumatology (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. Vizel, 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. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)
S.F. Gnutayev, 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., Sverzhevskiy 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. Mikhin, 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. Sushkov, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)
Sania 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. Voino-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, 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

М.В. Леонова

Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года 12

Г.Н. Гороховская, В.Л. Юн, Ю.А. Васюк, А.И. Мартынов, М.М. Петина, Е.Ю. Майчук, С.В. Моисеенко

Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы 22

В.П. Лупанов

Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор) 30

В.С. Иванов, С.Н. Иванов

Состояние микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывающего возраста с нейроциркуляторной астенией 38

В.И. Новиков, К.Ю. Новиков

Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия-2020 42

М.В. Леонова

Эффективность (преимущества) рамиприла при артериальной гипертонии и сахарном диабете с позиции доказательной медицины 50

Неврология

О.В. Воробьева

Дискогенная нерадикулярная боль в спине: анализ клинического случая 60

Н.В. Пизова

Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? 66

Оториноларингология

О.В. Себекина, Е.В. Передкова, Н.М. Ненашева

Аллергический ринит: есть ли проблемы? Случай из клинической практики 74

Т.И. Гаращенко, Г.Д. Тарасова

Возможности использования синбиотика при ЛОР-заболеваниях 85

К.В. Еремеева, В.М. Свистушкин, Я.А. Турutina

Возможности применения в практике врача-оториноларинголога топических антибактериальных препаратов 94

Гастроэнтерология

Д.Т. Дичева, С.А. Карапулов, Д.Н. Андреев,

О.Е. Березутская, Н.Л. Головкина

Эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* при использовании препаратов омепразола и рабепразола у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 100

Т.Л. Пилат, Л.П. Кузьмина, Е.Л. Лашина,

М.М. Коляскина, Л.М. Безрукавникова, В.В. Бессонов,

М.М. Коростелева, К.Г. Гуревич, Н.П. Лагутина,

Р.А. Ханферьян

Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта 107

Т.Е. Полунина

Боли в животе: фокус на воспалительные заболевания кишечника 114

Ревматология

Н.В. Чичасова

Современные подходы к терапии остеоартрита 126

М.С. Светлова

Клинические проявления, диагностика и лечение подагры в практике врача первичного звена 136

Эндокринология

А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова

Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля 144

Практика

И.В. Самородская, В.И. Степченков

Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран 153

А.О. Буеверов

Недооцененная сила. Плацебо и ноцебо в медицине 162



Content

News, discoveries and events 7

Cardiology

M.V. Leonova

European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019 12

G.N. Gorokhovskaya, V.L. Yun, Yu.A. Vasyuk, A.I. Martynov, M.M. Petina, E.Yu. Maychuk, S.V. Moiseyenko

Relationship of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology: significance of glycemic control on the way to solving the problem. 22

V.P. Lupanov

New 2019 ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes (review) ..30

V.S. Ivanov, S.N. Ivanov

Condition of microcirculation according to a thermovision research at young men of military age with a neurocirculatory asthenia. 38

V.I. Novikov, K.Yu. Novikov

Primary prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus: 2020 strategy 42

M.V. Leonova

Efficiency (advantages) of ramipril in arterial hypertension and diabetes mellitus from the point of view of evidence-based medicine 50

Neurology

O.V. Vorob'eva

Discogenic non-radicular low back pain: a clinical case report 60

N.V. Pizova

A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia: what should a doctor know? 66

Otorhinolaryngology

O.V. Sebekina, E.V. Peredkova, N.M. Nenasheva

Allergic rhinitis: are there any problems? Case from clinical practice 74

T.I. Garashchenko, G.D. Tarasova

Potential use of synbiotics in ENT diseases 85

K.V. Eremeeva, V.M. Svistushkin, Y.A. Turutina

Possibilities of topical antibacterial drugs in practice of ENT-doctors. 94

Gastroenterology

D.T. Dicheva, S.A. Karaulov, D.N. Andreev,

O.E. Berezutskaya, N.L. Golovkina

Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy of infection with omeprazole and rabeprazole in overweight and obese patients. 100

T.L. Pilat, L.P. Kuzmina, E.L. Lashina, M.M. Kolyaskina, L.M. Bezrukavnikova, V.V. Bessonov, M.M. Korosteleva,

K.G. Gurevich, N.P. Lagutina, R.A. Khanferyan

Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract. 107

T.E. Polunina

Abdominal pain: focus on inflammatory bowel diseases 114

Rheumatology

N.V. Chichasova

Modern approaches to the treatment of osteoarthritis 126

M.S. Svetlova

Clinical manifestations, diagnosis and treatment of gout in the practice of a primary care physician. 136

Endocrinology

A.F. Verbovoy, L.A. Sharonova

Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control 144

Practice

I.V. Samorodskaya, V.I. Stepchenkov

Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries. 153

A.O. Bueverov

Underappreciated power. Placebo and nocebo in medicine 162

Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

В статье представлены материалы консенсуса Европейского общества кардиологов по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Диуретики представляют важный класс лекарственных средств по лечению ХСН с позиции доказательности. Большое внимание в консенсусе уделено тактике применения диуретиков, в частности петлевых диуретиков, при острой декомпенсации ХСН. Обсуждаются клинико-фармакологические преимущества и недостатки основных представителей петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида, бутаметанода) при ХСН. Анализируется эффективность низких и высоких доз петлевых диуретиков, способ введения (болячное или непрерывная инфузия) в аспекте эффективной диуретической терапии и предупреждения толерантности к диуретикам, а также влияния на прогноз выживаемости при декомпенсации ХСН. Также обсуждаются современные подходы в диагностических критериях оценки эффективности диуретической терапии при острой декомпенсации ХСН, показаны возможности определения уровня экскреции ионов Na^+ в моче как суррогатного маркера эффективности диуретической терапии для оптимизации режима дозирования препаратов. Предложен алгоритм диуретической терапии (выбор дозировок и режимов применения петлевых диуретиков) при ведении пациентов с острой декомпенсацией ХСН, включающий внутривенное применение петлевых диуретиков в оптимальной возрастающей дозе в первые 24 ч до купирования застоя с дальнейшим переходом на поддерживающую эуволемию дозировку петлевого диуретика и комбинированную диуретическую терапию с тиазидами для получения синергизма. Рассматривается тактика коррекции электролитных нарушений на фоне диуретической терапии.

Петлевые диуретики рекомендуются при ХСН для предотвращения признаков и симптомов застойных явлений: это единственная группа препаратов с рекомендацией класса I у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной или сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, диуретическая терапия, петлевые диуретики, тиазиды, antagonисты минералокортикоидных рецепторов

Для цитирования: Леонова М.В. Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года. *Медицинский совет*. 2020;(4):12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-12-21.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Association for Clinical Pharmacology; 1, Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

The article presents the consensus materials of the European Society of Cardiology on the use of diuretics in chronic heart failure (CHF). Diuretics represent an important class of drugs for the treatment of heart failure from the perspective of evidence based medicine. Much attention in the consensus is paid to the algorithm of using diuretics, in particular loop diuretics, in acute decompensation of CHF. Clinical and pharmacological advantages and disadvantages of the main drugs of loop diuretics (furosemide, torasemide, bumetanide) in CHF are discussed. There was analyzed the effectiveness of low and high doses of loop diuretics, the method of administration (bolus or continuous infusion) in terms of effective diuretic therapy and prevention of tolerance to diuretics, as well as the impact on the prognosis of survival during decompensation of heart failure. It also discusses modern approaches to the diagnostic criteria for assessing the effectiveness of diuretic therapy in acute decompensation of CHF, and shows the possibility of determination the level of excretion of Na^+ ions in the urine as a surrogate marker of the effectiveness of diuretic therapy to optimize the dosage regimen of diuretics. An algorithm of diuretic therapy is proposed (the choice of dosages and regimens for using loop diuretics) for patients with acute decompensation of heart failure, including intravenous use of loop diuretics in an optimal increasing dose for the first 24 hours before stopping stagnation with a further transition to a maintenance dose of loop diuretic for euolemia status and combined diuretic therapy with thiazides to obtain synergism. The recommendations for correction of electrolyte disturbances against the background of diuretic therapy is considered.

Loop diuretics are recommended for CHF to prevent signs and symptoms of congestion: this is the only group of drugs with a level of recommendation as class I in patients with heart failure with a reduced or preserved ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, decompensation, diuretic therapy, loop diuretics, thiazides, antagonists of mineralocorticoid receptors

For citation: Leonova M.V. European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(4):12–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-12-21.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в ведущем международном журнале European Journal of Heart Failure были опубликован консенсус Европейского общества кардиологов по применению диуретиков при застойной хронической сердечной недостаточности [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – хроническое заболевание, характеризующееся нестабильным течением, при котором может возникать прогрессирование симптомов и развитие эпизодов острой декомпенсации с застойными явлениями, требующими госпитализации и связанными с повышенной заболеваемостью и смертностью [2]. Учитывая основную роль застойных явлений при ХСН, диуретики являются краеугольным камнем фармакотерапии и определены в клинических рекомендациях для облегчения признаков и симптомов перегрузки жидкостью (класс I, уровень доказательности В) [3]. Основу лечения пациентов с острой декомпенсацией ХСН представляют петлевые диуретики – около 90% больных, госпитализированных по поводу ХСН. Несмотря на многолетний клинический опыт применения этих препаратов, проспективные данные по применению петлевых диуретиков немногочисленны и вопросы оптимального дозирования и режимов применения диуретиков остаются нерешенными. Также требуют совершенствования методы и критерии оценки эффективности диуретической терапии. В этой связи в консенсусе обсуждаются и анализируются все современные исследования в данной области.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ И ДОСТИЖЕНИЯ ЭУВОЛЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Многие пациенты выписываются после декомпенсации ХСН с остаточным клиническим скоплением жидкости. Например, только 15% пациентов были оценены как достигшие эуволемии у своих лечащих врачей в исследовании DOSE-AHF после противоотечной терапии. Важно отметить, что клинический застой при выписке является сильным предиктором плохого исхода и регоспитализации, особенно в условиях ухудшения почечной функции. Однако даже у пациентов с ограниченными клиническими признаками и симптомами застойных явлений при выписке прогноз может оставаться плохим, что указывает на роль субклинической застойной сердечной недостаточности. Облегчение одышки является плохим маркером отечного синдрома, так как пациенты без одышки часто все еще имеют значительный клинический или гемодинамический застой. То же самое относится к достижению потери веса тела, когда пациент был стабильным.

Определение эуволемии как оптимальной точки прекращения противоотечной терапии остается главной проблемой при лечении декомпенсации сердечной недостаточности. В настоящее время не существует надежного практического прикроватного теста для определения эуволемии, поскольку еще не ясно, что включает в себя эуволемия. Теоретически это относится к оптимальному

объему жидкости, позволяющему организму удовлетворять метаболические потребности без чрезмерной интерстициальной жидкости или развития вредного увеличения давления наполнения сердца. Действительно, большинство неинвазивных клинических тестов для выявления застойных явлений использовались в качестве суррогатов при наличии повышенного давления наполнения (давление в правом предсердии >7 мм рт.ст. или давление заклинивания в легочной артерии >18 мм рт.ст.).

Все большее внимание уделяется биомаркерам при обнаружении состояния отека, поскольку они имеют преимущество в простоте измерения. В частности, это относится к натрийуретическому пептиду (NP): пороговые значения для исключения острой декомпенсации для В-типа натрийуретического пептида (BNP) <100 пг/мл, для N-концевого про-BNP (NT-проBNP) <300 нг/мл и средний уровень про-пептида <120 пг/мл [3]. Однако ни одно рандомизированное контролируемое исследование не продемонстрировало, что противозастойная терапия под руководством NP при острой декомпенсации ХСН улучшает клинический исход. Тем не менее изменения концентрации NP с течением времени могут помочь в дальнейшей стратификации риска, поскольку снижение ранее повышенных уровней NP, независимо от того, достигнуто ли оно самопроизвольно или путем применения соответствующей медикаментозной терапии, по-видимому, связано с улучшением клинических исходов.

Увеличение гемоглобина вследствие гемоконцентрации на фоне диуретической терапии было предложено в качестве маркера уменьшения внутрисосудистого объема жидкости. По результатам исследования ESCAPE (The Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness, n = 433) гемоконцентрация в результате проведения агрессивной диуретической терапии у пациентов с декомпенсацией ХСН сопровождалась достоверным снижением относительного риска смертности в течение 180 дней после госпитализации (ОР 0,31, p = 0,016), несмотря на ухудшение функции почек [4]. Эти данные нашли подтверждение после post hoc анализа последующих КИ (PROTECT, n = 1969; EVEREST, n = 1684; KorHF, n = 2357): каждые 5% увеличения гематокрита были связаны с 18% снижением риска смертности от всех причин [5]. Однако гемоконцентрация является лишь суррогатным маркером, указывающим на относительное уменьшение объема плазмы, и, следовательно, не может отражать абсолютный объем плазмы. Только поздняя гемоконцентрация, достигаемая через 4 дня после госпитализации, связана с улучшением клинических исходов; если гемоконцентрация не достигается после 4-го дня госпитализации в условиях ухудшения почечной функции, целесообразно продолжать обычную терапию и частую клиническую переоценку [6].

Повышение уровня креатинина на 0,2–0,5 мг/дл как следствие ухудшения функции почек может интерпретироваться как уменьшение эффективного циркулирующего объема на фоне диуретической терапии. Однако ухудшение функции почек является неблагоприятным прогностическим фактором при ХСН и ассоциируется с

повышением смертности и повторной госпитализации (ОР 1,95, $p < 0,001$ и ОР 1,30, $p = 0,022$ соответственно) [7, 8]. Вместе с тем повышение уровня креатинина во время лечения застоя не должно автоматически прекращать дальнейшую диуретическую терапию, особенно если застой сохраняется, а увеличение креатинина не связано с повреждением почечных канальцев.

Использование многопараметрической оценки регресса застоя с использованием клинических показателей в покое и при нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), а также лабораторных биомаркеров (BNP и NT-proBNP) и инструментальных обследований (рентгенография грудной клетки, визуализация vena cava и пр.) могут представлять лучшую современную стратегию [1].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

При достижении эуволемии степень перегрузки объемом и диуретический эффект будут определять успех терапии. Способность вызывать натрийурез или диурез после введения диуретика определяется как мочегонный эффект или ответ. Отсутствие эффекта в ответ на применение диуретиков называют резистентностью и определяют как нарушенную чувствительность к диуретикам, приводящую к снижению натрийуреза и диуреза, ограничивающую возможность достижения эуволемии, или неспособность уменьшить объем внеклеточной жидкости, несмотря на правильное использование диуретиков [9]. Резистентность к диуретикам может развиться у каждого третьего пациента с ХСН. Резистентность к диуретикам встречается реже у пациентов с легкой сердечной недостаточностью и сохраненной функцией почек по сравнению с пациентами с умеренной и тяжелой ХСН [10]. Поскольку петлевые диуретики составляют основу диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности, термин «резистентность» чаще ассоциируется именно с резистентностью к петлевым диуретикам. Для оценки ответа на диуретическую терапию в клинической практике используются показатель объема выделенной мочи, а также изменение массы тела. Хотя оценка массы тела может показаться простым измерением, она технически сложна, и колебания веса могут не отражать изменений в перераспределении объема. Кроме того, при анализе трех исследований (DOSE, ESCAPE, Penn) показатель корреляции между потерей веса и объемом выделенной мочи составил $r = 0,48-0,51$ ($p < 0,001$), а диапазон колебаний был достаточно широкий – 47,2–63,5% [11].

Поскольку петлевые диуретики вызывают натрийурез, концентрация натрия в моче может служить суррогатным маркером для оценки ответной реакции на диуретики [12, 13]. Была отмечена тесная корреляция уровня натрия в первой порции мочи после введения начальной дозы петлевого диуретика с общим объемом 3-часовой мочи, а также частотой повторной госпитализации в связи с ХСН в течение 30 дней. Так, повышение уровня натрия в порции мочи на 10 ммоль/л сопровождалось достоверным снижением риска повторной госпитализации пациентов

(ОР 0,82; $p < 0,001$); а при уровне концентрации натрия в моче ≥ 65 ммоль/л и объеме 3-часовой мочи ≥ 1200 мл частота повторной госпитализации в течение 30 дней была наименьшей – только 18% [12]. Наоборот, низкий уровень натрия в порции мочи < 60 ммоль/л ассоциировался с увеличением относительного риска неблагоприятных исходов, включая смерть в течении 90 дней после госпитализации, большую длительность госпитализации и потребность в поддержке инотропными средствами при выписке, а также чаще имело место ухудшение почечной функции [13]. Однако в течение последующих дней диуретической терапии при декомпенсации ХСН содержание натрия в моче значительно изменяется: несмотря на постоянное увеличение объема мочи (диурез), натрийурез со временем уменьшается. Таким образом, все больше гипотонической мочи вырабатывается при длительной диуретической терапии, что может быть связано с изменениями почечной гемодинамики и нейрогормональными факторами. Таким образом, именно уровень натрия после первой дозы петлевого диуретика является ценным прогностическим маркером положительного ответа на терапию; прогностическая ценность для последующего периода проведения диуретической терапии остается неизученной.

Патофизиология диуретической резистентности является многофакторной и включает активацию симпатоадреналовой системы, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ремоделирование нефрона, нарушения функции почек, а также изменения клинической фармакологии диуретиков – изменения фармакокинетики и фармакодинамики [14]. Некоторые патофизиологические изменения при ХСН могут приводить к изменениям в фармакокинетике, таким как изменения в абсорбции, распределении, метаболизме и устранении петлевых диуретиков. Так, снижение почечной функции приводит к фармакокинетическим нарушениям для петлевых диуретиков (например, фуросемида) в виде снижения или задержки развития пиковых концентраций в канальцевой жидкости почек вследствие снижения почечного кровотока и нарушения секреции проксимальными извитыми канальцами [10]. Параллельно с изменениями фармакокинетики наблюдаются изменения фармакодинамики диуретиков. Например, применение диуретиков сопряжено с активацией РААС и вторичным гиперальдостеронизмом, которые противодействуют эффективному диурезу.

Фармакодинамические и фармакокинетические изменения петлевых диуретиков у пациентов с ХСН могут быть компенсированы увеличением дозы диуретиков или тактикой введения (бюллюсное или непрерывная инфузия). Проблемой быстрого внутривенного введения петлевого диуретика в высоких дозах является развитие ототоксичности. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при использовании доз фуросемида более 80 мг и рассмотреть возможность медленного бюллюсного введения высокой дозы фуросемида со скоростью 4 мг/мин. Непрерывная внутривенная инфузия петлевого диуретика может оказаться эффективной, когда другие стратегии по управлению резистентностью к диуретику потерпели неудачу [10].

В связи с этим рациональным является поэтапный или эскалационный фармакологический подход, направленный на достижение успешного купирования декомпенсации ХСН с помощью диуретической терапии и основанный на ранней и повторной оценке лечения, как было показано в объединенном анализе трех современных клинических исследований DOSE-AHF, ROSE-AHF, CARRESS-HF [15].

ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цели терапии у пациентов с застойными явлениями и перегрузкой объемом состоят в том, чтобы добиться: 1) полного купирования декомпенсации без остаточной перегрузки объемом; 2) обеспечения адекватного давления перфузии, чтобы гарантировать перфузию органов; 3) использования ориентированной на клинические рекомендации фармакотерапии, так как эти лекарства могут также увеличить мочегонный ответ и улучшить долгосрочную выживаемость [1].

Диуретики играют решающую роль при острой сердечной недостаточности и декомпенсации ХСН и значительно улучшают прогноз. Внутривенные петлевые диуретики следует вводить как можно раньше, поскольку раннее петлевое введение диуретиков связано с более низкой внутрибольничной смертностью.

Поскольку пациенты с ХСН со сниженной (HF_{EF}) или сохраненной фракцией выброса (HF_{PEF}) при декомпенсации имеют сходный профиль застойных явлений, цель противоотечной терапии с использованием диуретиков аналогична [3]. Практический поэтапный подход к лечению и оценке диуретиков при острой сердечной недостаточности отражен на рис. 1A,Б. После достижения эуволемии следует продолжить диуретическую терапию петлевыми диуретиками в наиболее низкой дозе, которая может поддерживать эуволемию. В дополнение наблюдение пациентов должно проводиться по междисциплинар-

ной программе лечения ХСН, обеспечивающей ком-плайнс к лекарственной терапии, коррекцию фармакотерапии, лечение сопутствующих коморбидных заболеваний, своевременный скрининг для выявления необходимости дополнительных медицинских устройств и медицинских вмешательств [1, 3].

Петлевые диуретики составляют основу диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности, которая используется более чем у 90% пациентов. Петлевые диуретики активно секрециируются в проксимальные извитые канальцы с помощью нескольких транспортеров органических анионов. Следовательно, адекватное дозирование препаратов с достаточным уровнем плазменной концентрации является ключевым, поскольку почечная перфузия часто снижается при сердечной недостаточности и приводит к снижению секреции петлевых диуретиков. Кроме того, пониженное содержание белка в плазме крови может приводить к снижению канальцевой секреции петлевых диуретиков.

Петлевые диуретики действуют в толстом сегменте восходящей части петли Генле и ингибируют $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ транспортер, обеспечивающий перенос ионов натрия, калия и хлора через эпителиальные клетки канальцев. В результате препараты оказывают наиболее сильное мочегонное действие.

Фармакологические свойства различных петлевых диуретиков представлены в табл. 1. Биодоступность перорально вводимого фуросемида сильно варьирует в диапазоне 10–90%; биодоступность торасемида и буметанида значительно выше – 80–90%. Кроме того, торасемид имеет более длительный период полувыведения у пациентов с ХСН по сравнению с фуросемидом или буметанидом. В метаанализе пяти РКИ показаны преимущества торасемида в сравнении с фуросемидом как по диуретическому эффекту, так и по клиническим исходам у пациентов с ХСН [16].

В Европейских рекомендациях по лечению ХСН рекомендуется использовать внутривенные петлевые диуре-

● **Таблица 1.** Клинико-фармакологическая характеристика диуретиков

● **Table 1.** Clinical and pharmacological properties of diuretics

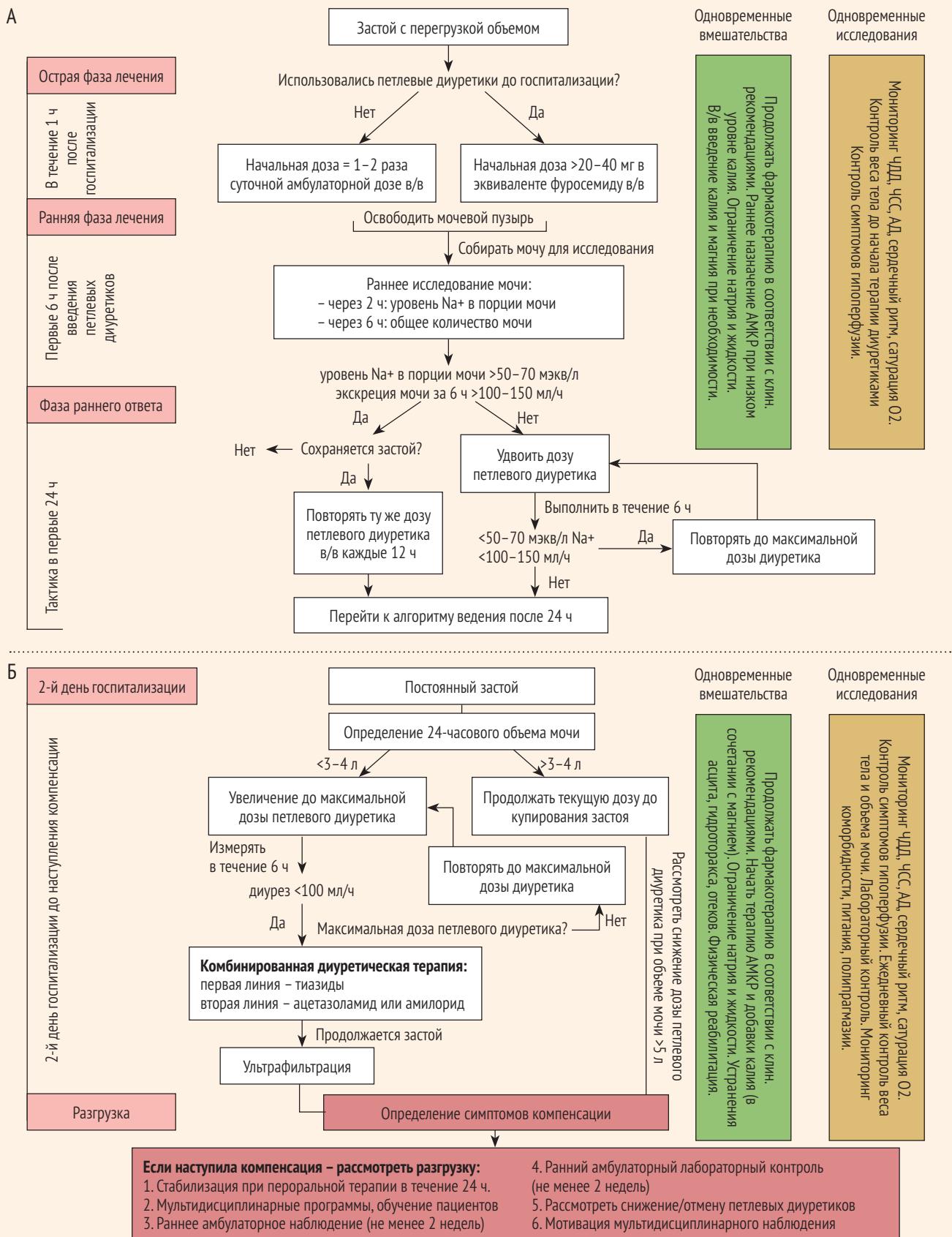
Характеристики	Петлевые диуретики	Тиазиды	Анtagонисты минералокортикоидных рецепторов	Ацетазоламид
Место действия	Петля Генле	Проксимальный отдел извитых канальцев	Дистальный отдел извитых канальцев	Проксимальный нефрон
Мощность действия (степень экскреции Na^+)	20–25%	5–8%	2%	4%
Начало действия	Внутрь 0,5–1 ч; в/в 5–10 мин	Внутрь 1–2,5 ч	Внутрь 48–72 ч	Внутрь 1 ч
Период полувыведения	Фуросемид: 1,5–3,0 ч; буметанид: 1–1,5 ч; торасемид: 3–6 ч	Гидрохлоротиазид: 6–15 ч; хлорталидон: 45–60 ч	Канренон: 16,5 ч; эплеренон: 3–6 ч	2,4–5,4 ч
Биодоступность при приеме внутрь	Фуросемид: 10–100%; буметанид: 80–100%; торасемид: 80–100%	Гидрохлоротиазид: 65–75%	Спироналактон: ≈90%; эплеренон: 69%	Дозозависимая

Примечание: адаптировано из [1].

Рисунок 1. Алгоритм тактики ведения пациента с острой декомпенсацией ХСН

А – в первые 24 ч после госпитализации; Б – спустя 24 ч после госпитализации (адаптировано из [1])

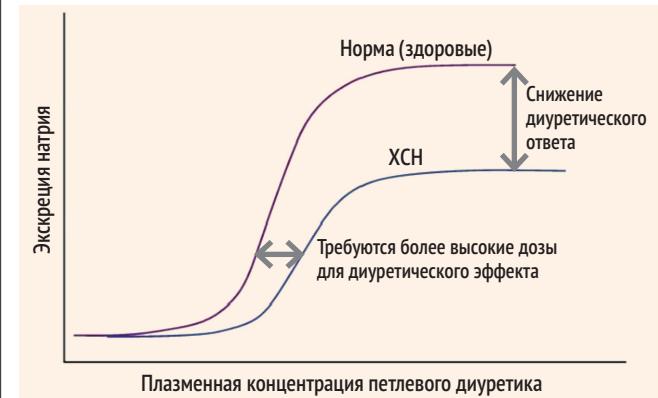
Figure. Algorithm for managing patients with acute decompensated CHF



тики при острой сердечной недостаточности, так как биодоступность пероральных форм (особенно фуросемида) может быть снижена при застойных явлениях и отека стенки кишечника (класс I, уровень доказательности В) [3]. При этом важно оптимальное дозирование и сроки внутривенного введения петлевых диуретиков (рис. 2). Петлевые диуретики демонстрируют пороговую концентрацию для натрийуреза, что требует минимальной дозы препарата до превышения базовой скорости экскреции натрия. Впоследствии необходимо увеличение дозы для достижения плато натрийуретического ответа; дальнейшее увеличение дозы петлевого диуретика уже не приведет к увеличению пикового натрийуреза, но обеспечит в течение длительного периода поддержание эффективного диуретического эффекта. Точно также многократное введение препаратов может вызывать дополнительный натрийурез, так как он увеличивает продолжительность времени выше натрийуретического порога. Эти фармакологические характеристики приводят к следующим рекомендациям по применению петлевых диуретиков при острой сердечной недостаточности: 1) больные, не получавшие диуретики до госпитализации, должны получать дозу внутривенного фуросемида не менее 20–40 мг в эквиваленте фуросемида (20 мг торасемида и 1 мг бутенидика эквивалентны 40 мг фуросемида); более высокая доза должна рассматриваться у пациентов с ранее существовавшей дисфункцией почек, так как она связана со смещением вправо кривой «доза – эффект»; 2) больные, находившиеся на диуретической терапии амбулаторно, должны получать дозу, по крайней мере соответствующую пероральной дозе петлевых диуретиков [1].

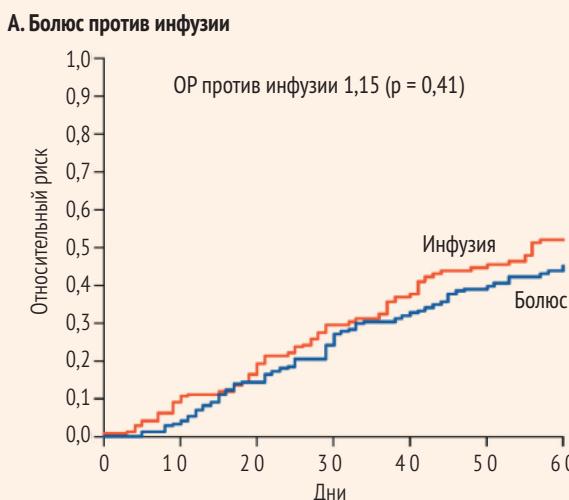
Важные результаты были получены в двойном слепом рандомизированном исследовании DOSE-AHF у 308 пациентов с острой декомпенсацией ХСН, в котором решались две задачи: сравнение эффективности болясного введения и непрерывной внутривенной инфузии

- **Рисунок 2.** Кривая «доза – эффект» для петлевых диуретиков в норме (у здоровых) и у пациентов с ХСН [17]
- **Figure 2.** Dose-effect curve for loop diuretics in healthy subjects and in patients with CHF [17]



петлевого диуретика и дозировок препаратов на симптомы ХСН [18]. Применение высокой дозы диуретика (в 2,5 раза превышающей обычную амбулаторную дозу или 80 мг/сут фуросемида) по сравнению с низкой дозой (равной амбулаторной дозе) не показало различий по первичной точке в виде динамики глобальной шкалы симптомов за 72 ч, но приводило лишь к тенденции благоприятного влияния на вторичные конечные точки – облегчение одышки, изменение веса и чистую потерю жидкости, и не было значительного различия в изменении уровня креатинина. Не было получено достоверных различий между высокой и низкой дозой диуретиков и по частоте главных клинических исходов – смертности, повторных госпитализаций и госпитализаций в отделение неотложной терапии (рис. 3А) [18]. Исследование показало, что адекватность дозировки петлевого диуретика для достижения «потолочного» порога является ключевой. Однако определить индивидуальную «пото-

- **Рисунок 3.** Кривые Каплана – Майера комбинированной первичной конечной точки (смерть, ре госпитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии) для разных схем применения петлевых диуретиков в исследовании DOSE-AHF [18]
- **Figure.** Kaplan – Meier curves for combined primary endpoint (mortality, rehospitalization, hospitalization to the intensive care unit) for different dosing regimens of loop diuretics in the DOSE-AHF study [18]



лочную» дозу диуретика у пациента сложно; на нее влияют многочисленные факторы, включая предшествующее лечение петлевыми диуретиками, состав тела, степень перегрузки объемом и функция почек. Внутривенная доза фurosемида в диапазоне 400–600 мг и бутетанида 10–15 мг обычно рассматривается как максимальная суточная доза, выше которой следует ожидать ограниченный дополнительный натрийурез, но побочные эффекты будут увеличиваться. Как правило, петлевые диуретики вводятся в нескольких дозах (от двух до трех раз в день).

При изучении второй задачи в исследовании DOSE-AHF не было обнаружено различий в первичной конечной точке между непрерывной или болясной инфузией петлевого диуретика, также по клиническим исходам (рис. 3Б) [18]. На основе этих результатов сделаны рекомендации, что болясное введение петлевых диуретиков следует разделить с интервалами не менее 6 ч, чтобы максимально увеличить время, превышающее натрийуретический порог и избежать задержки натрия после прекращения действия. Для случаев непрерывной инфузии должна использоваться предшествующая нагрузочная доза, которая обеспечивает быстрое достижение стабильной концентрации диуретиков в плазме крови [1].

Результаты данного КИ нашли дальнейшее подтверждение в метаанализе 10 РКИ (n = 518) по сравнению эффективности болясного введения и непрерывной инфузии петлевых диуретиков у пациентов с острой декомпенсацией ХСН [19]. Первичными конечными точками были: объем выделения мочи, потеря массы тела, все причины смертности и смерти от сердечно-сосудистых причин; вторичными конечными точками были электролитный дисбаланс, изменение уровня креатинина, ототоксичность, а также дни госпитализации. Результаты метаанализа выявили различие в большей потере веса после непрерывной инфузии петлевых диуретиков по сравнению с болясным введением, но по остальным исходам значительных различий между двумя группами выявлено не было.

Большая часть диуретического эффекта внутривенных петлевых диуретиков происходит в течение первых нескольких часов с возвратом к исходному выделению натрия к 6–8 часам. Поэтому ранняя оценка диуретического ответа является оправданной и позволит идентифицировать пациентов с плохим диуретическим ответом. Это позволит на раннем этапе усилить петлевую диуретическую дозу и/или использовать стратегию последовательной нефроновой блокады (сочетая диуретики с другим способом действия). В дополнение к оценке показателей жизненно важных функций, ежедневного веса и признаков/симптомов застойных явлений, одобренных Европейскими рекомендациями по лечению ХСН (рекомендация класса I, уровень доказательности С) рекомендуется проведение активной оценки мочегонного ответа в начале терапии. Мочегонный ответ может быть оценен с использованием объема мочи и постдиуретического содержания натрия в порции мочи (рис. 1А). В условиях перегрузки объемом содержание натрия в порции мочи <50–70 мэкв/л через 2 ч и/или почасовая экскреция мочи <100–150 мл в течение первых 6 ч обычно иденти-

фицирует пациента с недостаточным мочегонным ответом. У пациентов, у которых после первого введения внутривенного петлевого диуретика образуется достаточное количество мочи, содержание натрия в моче почти всегда высокое. Результаты определения содержания натрия в моче после первого введения петлевого диуретика позволяют врачу интерпретировать диуретический ответ и проводить корректировку режима дозирования при низком содержании натрия.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики включают большой класс препаратов, которые блокируют натриево-хлоридный транспорт в кортикоальном сегменте восходящей части петли Генле и дистальных извитых канальцах и, следовательно, могут частично преодолевать дистальную реабсорбцию натрия, сопровождающую длительное использование петлевых диуретиков. Это служит обоснованием для применения тиазидов при декомпенсации сердечной недостаточности в дополнение к терапии петлевыми диуретиками. В Европейских рекомендациях по лечению ХСН отмечается, что при недостаточном диурезе при использовании петлевых диуретиков можно рассмотреть вопрос либо об увеличении дозы петлевого диуретика, либо о добавлении тиазидного диуретика для синергизма действия.

Максимальный диуретический эффект тиазидов ограничен и достигает 30–40% от петлевого диуретика при использовании в монотерапии. Кроме того, имеются значительные различия в периодах полувыведения разных препаратов класса тиазидов (короткий для хлортиазида, длительный для хлорталидона). Кроме того, тиазиды могут вызывать значительный калийурез, так как из-за потери ионов натрия выделяется 2–3 иона калия. Этот эффект потери калия особенно выражен при состояниях с высоким содержанием альдостерона, наблюдающихся при ХСН.

Анtagонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) проявляют плейотропные эффекты на сердце и имеют рекомендацию класса I в качестве болезнь-модифицирующих препаратов при ХСН со сниженной ФВ [1]. АМКР противодействуют чрезмерной активации нейроргормона альдостерона и имеют почечные эффекты в виде модулирования экспрессии/активности натриевых и калиевых каналов в дистальном нефропне. В недавно завершенном КИ ATHENA-HF (Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure, n = 360) проводилась оценка добавочного диуретического эффекта АМКР в высоких дозах при острой сердечной недостаточности в дополнение к стандартной терапии петлевыми диуретиками [20]. Было показано, что применение спиронолактона в дозе 100 мг/сут не превосходило эффект дозы 25 мг/сут по снижению первичной конечной точки NT-проБНР или увеличению объема мочи через 96 ч, а также по влиянию на конечные исходы (смертность, ре госпитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии). Тем не менее высокие дозы АМКР были безопасными и не приводили к гиперкалиемии или ухудшению функции почек. Кроме того, терапия АМКР может быть полезна для компенсации гипокалиемического эффекта петлевых и тиазидных диуретиков.

Однако имеет место недостаточное использование АМКР в качестве болезнь-модифицирующего препарата класса HFrEF, как свидетельствуют эпидемиологические исследования [21]. По рекомендации консенсуса, раннее начало терапии АМКР в обычной дозе (25 мг/сут) важно для снижения вызванной диуретической терапией гипокалиемии и может привести к более высокой частоте выписки пациентов с ХСН по оптимизированной схеме лечения. Однако использование препаратов в острый ситуациях необходимо индивидуализировать с временным прекращением в случае развития гиперкалиемии.

Ацетазоламид. Из-за гемодинамических изменений при ХСН со снижением почечного кровотока и, соответственно, увеличенной фильтрационной фракции происходит значительное увеличение реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона. Патофизиология реабсорбции натрия в проксимальных канальцах при ХСН имеет несколько потенциальных преимуществ. Во-первых, большая часть натрия реабсорбируется в проксимальном отделе нефрона, особенно при декомпенсированной сердечной недостаточности. Во-вторых, более высокая доставка хлорида к клеткам *macula densa* снижает выработку ренина, уменьшая нейрогуморальную активацию. В-третьих, активируются эндогенные натрийуретические пептиды, действующие в дистальном отделе нефрона. В этой связи возникает основание для использования ингибитора карбоангидразы ацетазоламида, который ингибирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Наблюдательное исследование у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью и выраженной перегрузкой объемом показало, что добавление ацетазоламида (внутривенное болюсное введение 500 мг) в дополнение к петлевому диуретику повышало натрийурез на 100 ммоль на каждые 40 мг фurosемида [22]. Для подтверждения этих

данных проводится РКИ IV фазы ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload), в котором изучается эффективность ацетазоламида в комбинированной терапии с петлевыми диуретиками для увеличения диуреза у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью [23].

В консенсусе обсуждаются некоторые другие препараты, оказывающие влияние на регуляцию экскреции натрия и жидкости в почках (ингибитора натрий-глюкозного связанных транспортера-2 SGLT2, ингибитора дистальных эпителиальных натриевых каналов амилорида, антагониста рецепторов вазопрессина толваптана), однако данные о возможности их применения при лечении декомпенсации ХСН ограничены.

КОРРЕКЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Электролитные нарушения, возникающие в результате нейрогормональной активации, почечной дисфункции или ятогенного воздействия диуретической терапии, часто возникают во время лечения декомпенсации сердечной недостаточности и связаны с экскрецией натрия и калия. Гипонатриемия (содержание в плазме $\text{Na}^+ < 135 \text{ мг-экв/л}$) является основной аномалией гомеостаза натрия, возникающей при острой сердечной недостаточности, и встречается у 15–25% пациентов, тогда как гипернатриемия встречается редко. Патофизиология гипонатриемии при ХСН связана либо с неспособностью выделять свободную воду (гипонатриемия с разведением), либо с истощением натрия (гипонатриемия с истощением) или с их сочетанием. Практический подход к гипонатриемии отражен в табл. 2. После

● **Таблица 2.** Коррекция электролитных нарушений на фоне диуретической терапии при ХСН
● **Table 2.** Management of electrolyte disturbances during diuretic therapy for CHF

Рекомендации	Гипонатриемия	Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Определение в плазме крови	$\text{Na}^+ < 135 \text{ мг-экв/л}$	$\text{K}^+ < 3,5 \text{ мг-экв/л}$	$\text{K}^+ > 5,0 \text{ мг-экв/л}$
Диагностические тесты	<ul style="list-style-type: none"> Оsmоляльность плазмы $< 285 \text{ мОsm/l}$; осмоляльность мочи и содержание Na^+ в моче; клиника: дифференцирование перегрузки объемом и дефицита объема 	<ul style="list-style-type: none"> Анализ газового состава крови, рН; дефицит Mg^{2+}; возможны изменения на ЭКГ; клиника: возможна мышечная слабость 	<ul style="list-style-type: none"> Анализ газового состава крови, рН; возможны изменения на ЭКГ; нарушения функции почек
Патофизиология	Типично при диуретической терапии	Типично при диуретической терапии, кахексии, дефиците магния	Типично при применении блокаторов РААС на фоне нарушения функции почек
Коррекция	Прекратить применение диуретиков, действующих в дистальном отделе канальцев (тиазиды, АМКР, амилорид); способствовать дистальному оттоку нефрона (петлевые диуретики, гипертонический солевой раствор, ацетазоламид/ингибитор SGLT2) или ваптаны, коррекция дефицита K^+ и Mg^{2+}	Прекратить применение тиазидов, профилактически использовать АМКР, увеличить дозу блокаторов РААС, восполнение в/в инфузий K^+ и Mg^{2+}	<ul style="list-style-type: none"> Острая гиперкалиемия: при наличии нарушений ЭКГ предотвращать аритмию с помощью в/в введения кальция. Инфузии: инсулин/альбутерол/гидрокарбонат натрия. Экскреция калия с помощью диуретиков, калийсвязывающих смол. Хроническая гиперкалиемия: снизить дозу блокатора РААС, увеличить дозу петлевых диуретиков

Примечание: по ссылке 1.

подтверждения низкой осмоляльности сыворотки проводится дифференциация между разведением и истощением на основании клинической картины и анализа мочи. Нарушения в гомеостазе калия обычно являются результатом применяемой фармакотерапии при сердечной недостаточности в сочетании с ранее существовавшей почечной недостаточностью. Гипокалиемия (содержание в плазме $K^+ < 3,5$ мг-экв/л) обычно возникает при острой сердечной недостаточности вторично на фоне диуретической терапии с истощением калия. В клинической практике использование петлевых диуретиков является наиболее распространенным явлением при гипокалиемии, однако тиазидные диуретики проявляют еще более выраженный калийуретический эффект. Лечение заключается в добавлении терапии АМКР во время отеков, усилении блокады РААС и добавлении калия (табл. 2). В дополнение к потере калия диуретики часто вызывают потерю магния, что может привести к резистентности терапии гипокалиемии. Реже во время лечения острой сердечной недостаточности возникает гиперкалиемия (содержание в плазме $K^+ > 5,0$ мг-экв/л), особенно у пациентов с блокадой РААС и ранее существовавшей почечной недостаточностью. Клинический подход к гиперкалиемии отражен в табл. 2.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ ПОСЛЕ КОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Петлевые диуретики рекомендуются при ХСН для предотвращения признаков и симптомов застойных явлений: это единственная группа препаратов с рекомендацией класса I у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной или сохраненной фракцией выброса [1].

Единственным доказательством их эффективности при лечении ХСН являются данные метаанализа 2012 г., который показал благоприятное влияние на исходы и смертность при ХСН [24]. Так, результаты анализа 14 РКИ ($n = 525$) показали, что применение диуретиков достоверно снижает смертность больных ($OP\ 0,24, p = 0,02$) и частоту госпитализаций в связи с обострением ХСН ($OP\ 0,07, p = 0,01$), а также увеличивает переносимость физических нагрузок по сравнению с плацебо (на 0,71 балл, $p < 0,0001$) [24].

Однако крупных проспективных рандомизированных клинических исследований по изучению влияния диуретиков на исходы пациентов с ХСН не проводилось, поэтому прогностический эффект диуретической терапии до сих пор неизвестен. Понятно, что пациенты с риском возникновения застоя выигрывают от поддерживающей терапии петлевыми диуретиками. Вместе с тем у пациентов с низким риском развития застойных явлений использование петлевых диуретиков может привести к электролитным нарушениям, дальнейшей нейрогормональной активации, ускоренному снижению функции почек и симптоматической гипотонии. У пациентов со сниженной ФВ требуется применение

минимально возможных дозировок диуретиков и индивидуализация доз петлевых диуретиков [3]. Тем не менее существует неопределенность относительно оптимальной дозы петлевых диуретиков после выписки пациентов с компенсацией ХСН. Пациентам, у которых развился эпизод декомпенсации сердечной недостаточности во время предварительного приема петлевого диуретика до поступления, может потребоваться более высокая доза после выписки. Кроме того, в случае, если предыдущий петлевой диуретик был представлен фurosемидом, можно было бы рассмотреть переход на бутетанид или торасемид, поскольку они имеют более предсказуемую фармакокинетику (абсорбцию и биодоступность), особенно в условиях субклинической ХСН [3]. Однако определение наиболее подходящей амбулаторной дозы диуретиков может быть затруднено и требует тщательного наблюдения, особенно в начале периода после выписки. По возможности следует избегать хронического использования тиазидов в амбулаторных условиях, поскольку такая практика часто вызывает серьезные нарушения электролитов, которые могут остаться незамеченными в амбулаторных условиях. Несмотря на то, что консенсус рекомендует использовать минимально возможную дозу диуретиков и по возможности прекратить прием петлевых диуретиков, мало информации о прекращении использования петлевых диуретиков у пациентов с ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказательная медицина по применению диуретиков для лечения сердечной недостаточности остается сложной, так как было проведено лишь ограниченное количество небольших проспективных исследований. Вместе с тем результаты исследований последних лет по оценке режимов применения петлевых диуретиков и влиянию на исходы, а также анализ новых методических подходов к оценке натрийуреза и диуреза и их прогностической значимости могут способствовать оптимизации диуретической терапии при декомпенсации ХСН. Их использование нашло отражение в Европейском консенсусе по применению диуретиков при ХСН. Однако сделан вывод, что необходимы рандомизированные клинические исследования для оценки эффективности разных групп диуретических препаратов, чтобы определить идеальную диуретическую стратегию. Кроме того, необходимы новые эффективные и безопасные фармакологические или диагностические методы для оптимальной оценки достижения компенсации застойных явлений и эуволемии без повреждения конечных органов-мишеней при ХСН.

Поступила / Received: 22.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 10.12.2019
Принята в печать / Accepted: 17.12.2019



Список литературы / References

- Mullens W, Damman K, Harjola V.P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H.P, Martens P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–155. doi: 10.1002/ejhf.1369.
- Mosterd A, Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137–1146. doi: 10.1136/heart.2003.025270.
- Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H, Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Testani J.M., Chen J, McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122(3):265–272. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
- Vaduganathan M, Greene S.J., Fonarow G.C., Voors A.A., Butler J., Gheorghiade M. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med.* 2014;127(12):1154–1159. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.009.
- Testani J.M., Brisco M.A., Chen J, McCauley B.D., Parikh C.R., Tang W.H. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):516–524. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.027.
- Damman K., Navis G, Voors A.A., Asselbergs F.W., Smilde T.D., Cleland J.G. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007;13(8):599–608. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008.
- Damman K., Valente M.A., Voors A.A., O'Connor C.M., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455–469. doi: 10.1093/eurheartj/eht386.
- Ellison D.H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology.* 2001;96(3-4):152–143. doi: 10.1159/000047397.
- Shah N, Madaniyah R, Alkan M, Dogar M.U, Kosmas C.E, Vittorio T.J. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(10):271–278. doi: 10.1177/1753944717718717.
- Testani J.M., Brisco M.A., Kociol R.D., Jacoby D, Bellumkonda L, Parikh C.R. et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med.* 2015;128(7):776–783.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.020.
- Brinkley D.M. Jr., Burpee L.J., Chaudhry S.P., Smallwood J.A., Lindenfeld J., Lakdawala N.K. et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail.* 2018;24(6):349–354. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.01.009.
- Luk A., Groarke J.D., Desai A.S., Mahmood S.S., Gopal D.M., Joyce E. et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2018;203:95–100. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.013.
- Ter Maaten J.M., Valente M.A., Damman K., Hillege H.L., Navis G, Voors A.A. Diuretic response in acute heart failure – pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:184–192. doi: 10.1038/nrccardio.2014.215.
- Grodin J.L., Stevens S.R., de Las Fuentes L., Kiernan M., Birati E.Y., Gupta D. et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(1):26–32. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.07.007.
- Bikdeli B., Strait K.M., Dharmarajan K., Partovian C., Coca S.G., Kim N. et al. Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1549–1550. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.043.
- Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches. *Eur Cardiol Rev.* 2015;10(1):42–47. doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.42.
- Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797–805. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1005419>.
- Wu M.Y., Chang N.C., Su C.L., Hsu Y.H., Chen T.W., Lin Y.F. et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014;29(1):2–9. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.009.
- Butler J., Anstrom K.J., Felker G.M., Givertz M.M., Kalogeropoulos A.P., Konstam M.A. et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *AMA Cardiol.* 2017;2(9):950–958. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
- Ferreira J.P., Rossignol P., Machu J.L., Sharma A., Girerd N., Anker S.D. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1284–1293. doi: 10.1002/ejhf.900.
- Verbrugge F.H., Dupont M., Bertrand P.B., Nijst P., Penders J., Dens J. et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol.* 2015;70(3):265–273. doi: 10.1080/ac.70.3.3080630.
- Mullens W., Verbrugge F.H., Nijst P., Martens P., Tartaglia K., Theunissen E. et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1591–1600. doi: 10.1002/ejhf.1307.
- Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD003838. doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub3.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, клинический фармаколог, член Ассоциации клинических фармакологов России, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail: anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. of Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, clinical pharmacologist, Member of the Interregional Public Organization “Association of Clinical Pharmacologists” of Russia; 1, Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia e-mail: anti23@mail.ru

Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы

Г.Н. Гороховская¹✉

e-mail: gorohovskaya@list.ru

В.Л. Юн¹Ю.А. Васюк¹А.И. Мартынов¹М.М. Петина²Е.Ю. Майчук¹С.В. Моисеенко³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Клинический центр «МЕДСИ»; 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а

³ Центральная клиническая больница с поликлиникой; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти больных сахарным диабетом (СД), а диабет, в свою очередь, существенно повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии, в связи с чем проведение мероприятий по первичной и вторичной профилактике развития осложнений у больных СД и ССЗ является актуальным направлением современной медицины. При диабете ССЗ встречаются в 2–5 раз чаще, чем у лиц без данной патологии. При этом высок риск развития таких состояний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Так, 69% больных СД имеют дислипидемию, 80% – АГ, 50–75% – диастолическую дисфункцию, 12–22% – хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Смертность от ИМ среди больных с СД в 1,5–2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении. В связи с чем необходимо выработать совместный подход к этой проблеме со стороны как кардиологов и эндокринологов, так и пациентов, что позволит улучшить качество лечения и предотвратить развитие осложнений СД.

Важное значение в профилактике развития и прогрессирования осложнений СД занимает интенсивный контроль гликемии у больных, что доказано рядом фундаментальных исследований, представленных в данной статье.

Проведение регулярного и грамотного самоконтроля пациентами позволяет поддерживать нормальный или близкий к нормальному уровень глюкозы крови. Это является надежным, удобным, комфортным для больных средством предупреждения развития диабетических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, контроль гликемии, глюкометр

Для цитирования: Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Васюк Ю.А., Мартынов А.И., Петина М.М., Майчук Е.Ю., Моисеенко С.В. Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы. Медицинский совет. 2020;4:22–28. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-22-28.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology: significance of glycemic control on the way to solving the problem

G.N. Gorokhovskaya¹✉

e-mail: gorohovskaya@list.ru

V.L. Yun¹Yu.A. Vasuk¹A.I. Martynov¹M.M. Petina²E.Yu. Maychuk¹S.V. Moiseenko³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Clinical and Diagnostic Center “MEDSI”; 3a, Gruzinsky lane, Moscow, 123056, Russia

³ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) is the most frequent cause of death in diabetes mellitus (DM) patients, and diabetes, in turn, significantly increases the risk of cardiovascular pathology, and therefore the implementation of measures for primary and secondary prevention of complications in patients with DM and CVD is a topical direction of modern medicine. In case of diabetes, CVDs occur 2–5 times more frequently than in persons without this pathology. There is also a high risk of developing conditions such as coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI), arterial hypertension (AH), acute cerebrovascular disease (ACVD). Thus, 69% of patients with DM have dyslipidemia, 80% – AH, 50–75% – diastolic dysfunction, 12–22% – chronic heart failure (CHF). Mortality from MI among patients with DM is 1.5–2 times higher than among people who do not suffer from this disease, both in the acute stage of MI, and in prolonged observation. Therefore, it is necessary to work out a common approach to this problem on behalf of both cardiologists and endocrinologists, and patients, which will improve the quality of treatment and prevent the development of DM complications.

Intensive control of glycemia in patients is essential to prevent the development and progression of DM complications, which is proved by a number of fundamental studies presented in this article. Regular and competent self-control by patients allows maintaining normal or close to normal blood glucose levels. It is a reliable, convenient and patient-friendly way to prevent the development of diabetic complications.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, arterial hypertension, chronic heart failure, glycemic control, glucose meter

For citation: Gorokhovskaya G.N., Yun V.L., Vasyuk Yu.A., Martynov A.I., Petina M.M., Maychuk E.Yu., Moiseyenko S.V. Relationship of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology: significance of glycemia control on the way to solving the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):22–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-22-28.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой важную медико-социальную проблему во всех индустриально развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной диабетической федерации (IDF), в 2016 г. общее число больных СД составило 422 млн человек и продолжает стремительно приближаться к 500 млн. В настоящее время СД болеет каждый 11-й человек, а к 2040 г. будет болен каждый 10-й. В развитых странах число больных СД составляет 8–10% населения, общее число больных СД в Российской Федерации – 9–10 млн человек, или 9,3% населения страны [1].

Важнейшей особенностью СД является значимая частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и высокий уровень смертности. При наличии СД относительный риск смерти от ССЗ в 2,8–13,3 раз выше, чем у лиц без диабета. В 60% случаев причиной смерти больных СД2 являются кардиоваскулярные и в 10% – цереброваскулярные расстройства [2, 3]. При одинаковой выраженности ИБС у больных СД и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого инфаркта миокарда (ОИМ) [4, 5]. Внезапная смерть при СД у мужчин развивается на 50%, а у женщин на 300% чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета [6].

По данным Фрамингемского исследования, включавшего наблюдение 5 209 человек в течение 20 лет, ежегодная смертность от сердечно-сосудистой патологии составляла для мужчин и женщин без СД 8,5 и 3,6 на 1 тыс. человек, а при наличии СД увеличивалась в 2–5 раз – до 17,4 и 17,0 соответственно [7].

В 80% случаев при СД2 формируется артериальная гипертензия (АГ) [8]. Наличие СД увеличивает вероятность возникновения угрожающих жизни осложнений АГ до уровня высокого или очень высокого риска, т.е. в течение ближайших 10 лет у более чем 20% таких больных на фоне АГ разовьется инсульт или ОИМ [9].

Наиболее опасными осложнениями после перенесенного инфаркта миокарда являются нарушения ритма (различные формы желудочковых аритмий наблюдались у 74–95% пациентов) и постепенное развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая наблюдалась у 27–60% пациентов [10, 11].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Сахарный диабет способен вызывать развитие ХСН и независимо от наличия или отсутствия ИБС за счет развития диабетической кардиомиопатии, связанной с микроangiопатией и нарушением микроциркуляции, что ведет к нарушению биоэлектрической активности миокарда, снижению его сократительной способности и развитию диастолической дисфункции миокарда. Важным фактором развития ХСН у пациентов с СД является образование конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation endproducts – AGE). В исследовании, включавшем пациентов с ХСН и СД, при проведении биопсии миокарда установлено увеличение осаждения конечных продуктов избыточного гликирования и объемной фракции интерстициального коллагена [12]. Отмечено, что конечные продукты избыточного гликирования оказывают влияние на физиологические свойства белков в тканях, создавая дополнительные поперечные сшивки, и вызывают множественные сосудистые и тканевые изменения при взаимодействии с рецепторами конечных продуктов гликирования белков (AGE-Receptors) [13]. В последующем исследовании у пациентов с ХСН выявлена прямая корреляция между растворимой формой рецептора конечных продуктов гликирования белков и выраженностю ИБС, тяжестью ХСН, а также уровнем В-типа натрийуретического пептида (BNP) [14].

В Аугсбургском когортном исследовании MONICA/KORA, включавшем 1 005 взрослых в возрасте 25–74 лет, изучены особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с СД [15]. Длительность наблюдения составила 10 лет. У пациентов с СД наблюдалось более значимое увеличение массы миокарда левого желудочка (23,7% против 9,34%), его конечно-диастолического диаметра (6,95% против 0%), диаметра левого предсердия (12,7% против 4,50%), снижение фракции выброса левого желудочка (-4,92% против 3,02%) и более выраженные нарушения диастолической функции. В популяционном исследовании, проведенном From A. и соавт., изучено изменение диастолической функции у больных СД [16]. В исследование вошло 1 760 пациентов с СД, из которых у 411 (23%) больных при проведении тканевой допплеровской эхокардиографии выявлена диастолическая дисфункция. При многофакторном анализе установлено, что

пациенты с СД и диастолической дисфункцией имеют значительно более высокий риск развития ХСН в течение 5 лет по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции (36,9% против 16,8%, $p < 0,001$).

Причинами высокой заболеваемости и смертности пациентов с СД от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является наличие у них наряду с общими факторами риска ИБС: гипергликемии (натощак, постпрандимальной), инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, вариабельности гликемии, микроальбуминурии (протеинурии) в связи с диабетической нефропатией [17, 18]. Доказано, что риск микрососудистых и макрососудистых осложнений СД ассоциируется с уровнем гликемии, вариабельностью гликемии, гликеривидным гемоглобином (HbA1c) [19–23].

Повреждающее воздействие гипергликемии на микроциркуляторное русло связано с активацией ряда биохимических процессов, приводящих к изменению свойств сосудистой стенки: неферментного гликозилирования белков; полиолового пути метаболизма глюкозы и накопления сорбитола; протеинкиназы С; повышенного образования свободных радикалов и окислительного стресса.

В исследовании UKPDS отмечено, что увеличение уровня HbA1c на 1% повышает риск смерти, связанный с СД, на 21%, инфаркта миокарда – на 14%, болезней периферических сосудов – на 43%, микрососудистых осложнений – на 37%, экстракции катаракты – на 19% [19]. Доказано существование ассоциации между вариабельностью гликемии и развитием ССЗ у пациентов с СД [24].

В исследовании IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), включавшем 1 625 пациентов с асимптомной гипергликемией и клинически выраженным СД, а также здоровых лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, установлено, что резистентность к инсулину коррелирует с риском развития атеросклероза [25].

Типичная картина крови, наблюдаемая при ИР, представляет собой сочетание гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП. Кроме того, нарушение активности инсулина вызывает относительное снижение уровня эфиров холестерина (ХС) и повышение концентрации триглицеридов, что приводит к уменьшению и уплотнению частиц, повышая риск развития атеросклероза [26]. Последние обладают повышенной атерогенностью, причем концентрация этих частиц резко нарастает при уровне триглицеридов > 132 мг/дл. Поскольку при СД преобладают мелкие плотные ЛПНП с низким содержанием ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета. Именно вследствие повышенной атерогенности мелких частиц при одном и том же уровне ХС ЛПНП у больных СД «коронарный» риск существенно выше [27]. Высокой атерогенности мелких плотных ЛПНП способствуют малые размеры частиц, что облегчает их проникновение в сосудистую стенку через слой эндотелия, а также гипергликемия. Кроме того, для них характерна повышенная окисляемость, а в условиях окислительного стресса, характерного для СД2, эта способность значительно возрастает. Активизируемые мелкими плотными ЛПНП макрофаги захватывают окисленные мелкие плотные ЛПНП и превращаются в обогащенные ХС «пени-

стые» клетки. Мелкие плотные ЛПНП обладают также способностью активизировать процесс апоптоза гладкомышечных клеток, уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки. Таким образом, создаются условия для формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток и повышенным содержанием в них активных макрофагов и большого липидного ядра [28].

Результаты исследований последних лет показали, что в патогенезе ангиопатий при СД и АГ инициирующая роль в нарушении тонуса и развитии последующих атеросклеротических изменений сосудов принадлежит дисфункции эндотелия, а именно дефициту оксида азота [29]. Оксид азота (NO), вследствие своих ауто- и паракринных функций, обладает ангио- и цитопротективным эффектом, обусловленным его способностью влиять на активность эндогенных защитных систем: простагландинов, антиоксидантов и белков теплового шока семейства HSP70 [30, 31].

Важное значение в профилактике развития и прогрессирования осложнений СД преимущественно занимает интенсивный контроль гликемии у больных, что доказано рядом проведенных фундаментальных исследований [32].

Результаты Британского проспективного исследования – United Kingdom Prospective Diabetes Study, в которое были включены 3 642 пациента с СД2, показали, что тактика интенсивного контроля уровня глюкозы в крови, результатом которой явилось снижение уровня HbA1 в среднем на 0,9% (снижение уровня HbA1c с 7,9 до 7,0%), при длительности наблюдения до 10 лет приводила к снижению риска развития любого осложнения или смерти, связанных с СД, на 12% ($p = 0,029$); микроангиопатий – на 25% ($p = 0,0099$); инфаркта миокарда – на 16% ($p = 0,052$); экстракции диабетической катаракты – на 24% ($p = 0,04$); развития диабетической ретинопатии (ДР) в течение 12 лет – на 21% ($p = 0,015$); микроальбуминурии (МАУ) в течение 12 лет – на 33% ($p = 0,000054$) [19].

Результаты исследования DCCT убедительно доказали, что строгий и постоянный контроль гликемии (средний уровень HbA1c около 7% в течение 6,5 года) является основной профилактикой развития и прогрессирования микрососудистых осложнений и позволяет снизить риск развития МАУ на 39%, протеинурии – на 54%, нейропатии – на 60% [33]. У пациентов без ДР интенсивная терапия при частом измерении содержания глюкозы в крови снижала риск развития данного осложнения как минимум на 34%, а максимально – на 76% в зависимости от исходной тяжести СД. При наличии ДР в начале исследования в группе больных на фоне интенсивной инсулиновтерапии риск прогрессирования ретинопатии был на 54% ниже, чем у пациентов, получающих традиционную терапию. Основным отличием интенсивной терапии было поддержание уровня гликемии максимально приближенным к уровню здорового человека, а именно: до еды – не выше 6,7 ммоль/л, через 1 ч после еды – не выше 10 ммоль/л, через 3 ч – не выше 4,0 ммоль/л.

Анализ взаимосвязи степени компенсации углеводного обмена с развитием и прогрессированием макрососуди-

дистых осложнений по-прежнему остается главной целью многих международных исследований [32].

Результаты метаанализа, проведенного C. Stettler et al., подтвердили, что улучшение гликемического контроля значительно снижает частоту развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД1 и СД2 [34]. Несомненно, тактика лечения больных СД должна быть направлена на максимально возможное снижение риска развития атеросклероза, ССЗ и смертности от инфаркта миокарда. Вместе с тем интенсивный контроль гликемии, при котором целью лечения является достижение уровня глюкозы в крови, близкого к таковому здорового человека, сопряжен с увеличением частоты развития гипогликемических состояний. По данным UK Hypoglycaemia Study Group, состояния «легкой» гипогликемии испытывали 38% больных СД 2-го типа, получающих препараты – производные сульфонилмочевины [35]. У 7% больных на фоне данной терапии описывали развитие тяжелых гипогликемических состояний, у 14% наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л.

В 2008 г. завершились три крупнейших многоцентровых исследования: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and Damicron MR Controlled Evaluation) и VADT (the Veteran Affairs Diabetes Trial) [36–38]. Их цель состояла в определении влияния различных тактик лечения на развитие ССО и смертность у больных СД 2-го типа с большой длительностью заболевания. При этом целевым параметром контроля, определяющим интенсивную тактику лечения, был уровень HbA1c менее 6,0 и 6,5%.

ACCORD – рандомизированное контролируемое исследование по оценке влияния контроля гликемии на развитие ССО и смертность у больных с длительностью заболевания в среднем 10 лет [36]. В него были включены 10 251 пациент с СД2, исходным уровнем HbA1c $\geq 7,5\%$, с высоким риском развития ССЗ (у 35% больных ССЗ имелись в начале исследования). Цель исследования состояла в изучении возможности применения интенсивного лечения, направленного на снижение уровня HbA1c менее 6,0%, частоты и риска развития ССЗ по сравнению с лечением, на достижение уровня HbA1c в пределах от 7,0 до 7,9% (стандартное лечение). Основной исход определялся как комплекс всех основных ССО (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин). В течение периода наблюдения основной исход был зафиксирован у 352 пациентов, получавших интенсивное лечение, и у 371 пациента группы стандартной терапии. Гипогликемия, при которой требовалось оказание медицинской помощи, и увеличение массы тела более 10 кг наблюдались значительно чаще в группе интенсивного лечения (16,2%), чем в контрольной группе стандартной терапии (5,1%; $p < 0,001$). В ходе наблюдения за пациентами в течение 3,5 года было выявлено, что смертность от любых причин в группе интенсивного лечения была достоверно выше, чем в группе стандартного лечения, – 1,41% в год против 1,14% в год ($p = 0,04$), отношение риска 1,22 (при 95% доверительном интервале от

1,01 до 1,46). Это привело к отмене интенсивного режима терапии. В конце периода наблюдения средние уровни HbA1c составили 6,5% в группе интенсивного лечения и 7,3% в группе стандартного лечения.

В исследовании ADVANCE проводилась оценка тактики интенсивного гликемического контроля, основанной на применении диабетона МВ, по сравнению со стандартной терапией у больных СД2 и высоким риском развития ССЗ [37]. Для интенсивного контроля уровня глюкозы использовались гликлазид МВ (модифицированного высвобождения) и дополнительно другие препараты, которые по усмотрению врача требовались для достижения уровня HbA1c 6,5% и ниже. Стандартный контроль уровня глюкозы подразумевал достижение целевого уровня HbA1c в соответствии с местными рекомендациями по лечению СД. Основным критерием оценки являлись нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин. В результате интенсивного контроля уровня глюкозы по сравнению со стандартным лечением наблюдалось существенное снижение частоты макрососудистых осложнений (9,4 и 10,9% соответственно; $p = 0,01$). Интенсивный контроль гликемии приводил к достоверному снижению риска развития и прогрессирования нефропатии на 21% ($p = 0,006$), МАУ на 30% ($p < 0,001$). Интенсивный контроль гликемии, по сравнению со стандартным контролем, ассоциировался со снижением относительного риска развития исходов, включенных в основной критерий оценки (макро- и макрососудистые осложнения), на 10% ($p = 0,01$). В отличие от исследования ACCORD в группе интенсивного лечения по сравнению с контрольной группой стандартного лечения отмечалась тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин на 12% ($p = 0,12$).

Учитывая противоречивые результаты исследований, Американская ассоциация совместно с экспертами Европейской ассоциации по изучению СД опубликовали рекомендации «Согласованный алгоритм по коррекции гипергликемии при СД 2-го типа» [39]. Согласно данному алгоритму, эффективным и безопасным следует признать уровень HbA1c менее 7,0%, но при этом необходимо особо подчеркнуть, что целевые уровни HbA1c должны быть индивидуализированы. У конкретного пациента следует стремиться к снижению уровня HbA1c как можно ближе к норме (около 6%), по возможности избегая значимой гипогликемии. Указанием к усилению терапии является повышение уровня HbA1c $\geq 7\%$ [24].

Таким образом, результаты проведенных фундаментальных исследований позволили сделать вывод, что постоянный контроль гликемии на уровне рекомендованных показателей является основой профилактики развития осложнений СД. В настоящее время благодаря прогрессированию новейших технологий достижение положительных результатов в профилактике СД возможно с помощью самоконтроля уровня глюкозы крови. Проведение регулярного и грамотного самоконтроля пациентами позволяет поддерживать нормальный или близкий к нормальному уровень глюкозы крови. Это явля-

ется самым надежным, удобным, комфортным для больных средством предупреждения развития диабетических осложнений.

Сегодня для измерения глюкозы имеется целый ряд различных глюкометров как отечественного, так и импортного производства. Требования к современным глюкометрам не ограничиваются только высокой точностью измерения, получение результатов должно быть быстрым, использование – удобным, а освоение работы с глюкометром – легким.

Согласно стандарту ISO 15197: 2013 глюкометр признается точным, если при глюкозе крови менее 5,6 ммоль/л отклонение от истинного составляет не более 0,8 ммоль/л в большую или меньшую сторону, а при глюкозе 5,6 ммоль/л или больше – отклонение не превышает 15% в большую или меньшую сторону.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет и ССЗ развиваются параллельно, показывая и вызывая изменения сосудистой системы.

Более половины связанный с СД смертности и большая доля заболеваемости и инвалидизации от этого заболевания опосредованы сердечно-сосудистой патологией, что требует от врачей-эндокринологов и кардиологов совместной работы [39].

Не менее важным аспектом в данной патологической ситуации является прямое участие пациента: наряду с мероприятиями по модификации образа жизни больного, поскольку избыточная масса тела, гиподинамия, нерациональное питание и другие факторы являются значимыми предикторами развития СД и сердечно-сосудистой патологии, также самостоятельно контролировать уровень глюкозы крови согласно рекомендациям врача. Во многом успешное лечение СД зависит именно от последнего факта. В связи с этим разработанные на сегодняшний день глюкометры позволяют облегчить состояние больных СД, снизить заболеваемость и риск развития осложнений.



Поступила / Received 16.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2020

Принята в печать / Accepted 03.02.2020

Список литературы

1. Williams R. (ed.) *IDF Diabetes Atlas Committee*. 9th ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>.
2. Neaton J.D., Wentworth D.N., Cutler J. et al. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Annals of Epidemiology*. 1993;3(5):493–499. doi: 10.1016/1047-2797(93)90103-b.
3. Аметов А.С., Кочергина И.И. Роль и место отечественных препаратов Глиформин и Глиmekомб в лечении сахарного диабета 2 типа. *РМЖ. Эндокринология*. 2011;(27):1678. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Roly_i_mesto_otechestvennyh_preparatorov_Gliformin_i_Glimekomb_v_lechenii_saharnogo_diabeta_2_tipa/
4. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicographia*. 2001;(23):95–99.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Лечение сахарного диабета и его осложнений. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2005. 512 с.
6. Трегубенко Е.В., Климин А.С. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *Трудный пациент*. 2015;13(7):26–29. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/9040/>.
7. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035–2038. doi: 10.1001/jama.241.19.2035.
8. Морозова Т.Е., Андрушишина Т.Б. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом-индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(2):72–77. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/1152/880>.
9. Руничин А.Ю., Демидова И.Ю. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза и тактики лечения. *Фарматека*. 2002;(5):9–13. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5755>.
10. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009;(2):267–272. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Smertnost-naseleniya-ot-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-v-Rossiiskoi-Federatsii-v-2001-2006-gg-i-puti-po-ee-snijeniu.html>.
11. Бетуганова Л.В., Эльгаров А.А., Байсултанова М.Г., Эльгаров М.А., Калмыкова М.А. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. *Кардиосоматика*. 2014;5(2):10–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22441917>.
12. Van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L. et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43–51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
13. Hertog J.W., Voors A.A., Bakker S.J. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *European Journal Heart Failure*. 2007;9(12):1146–1155. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.09.009.
14. Raposeiras-Roubin S., Rodino-Janeiro B.K., Grigorian-Shamagian L., Moure-González M. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels: New Roles for Soluble RAGE. *European Journal Heart Failure*. 2010;12(10):1092–1100. doi: 10.1093/eurjh/fhq117.
15. Markus M.R., Stritzke J., Wellmann J., Duderstadt S. et al. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Nutrition, Metabolism Cardiovascular Diseases*. 2011;21(3):189–196. doi: 10.1016/j.numecd.2009.09.005.
16. From A.M., Scott C.G., Chen H.H. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *Journal of the American College Cardiology*. 2010;55(4):300–305. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.003.
17. Zaccardi F., Pitocco D., Ghirlanda G. Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(3):199–207. doi: 10.1002/dmrr.938.
18. Кондратьева Л.В. Статины – обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа. *Лечящий врач*. 2013;(3):12–18. Режим доступа: <https://www.lvvrach.ru/2013/03/15435647/>.
19. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977/>.
20. Gaede P., Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 Diabetes. Implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53(3):39–47. doi: 10.2337/diabetes.53.suppl_3.s39.
21. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
22. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term Results of Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl. 2):21–29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860187>.
23. Wilkinson C.P., Ferris F.L., Klein R., Lee P.P., Agardh C.D. et al. Proposed international clinical diabetic Retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–1682. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
24. Kohnert K.D., Augstein P., Zander E. et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1058–1062. doi: 10.2337/dc08-1956.
25. Mayer-Davis E.J., Monaco J.H., Hoen H.M., Carmichael S., Vitolins M.Z., Rewers M.J. et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *American Journal Clinical Nutrition*. 1997;65(1):79–87. doi: 10.1093/ajcn/65.1.79.
26. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диа-

- бете 2-го типа. *Фармакека*. 2010;(16):18–24. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Etiopatogeneticheskaya-rol-insulinorezistentnosti-v-razvitiu-metabolicheskikh-i-sosudistyh-narushenii-pri-saharnom-diabete-tipa-2.html>.
27. Аметов А.С., Сокарева Е.В. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и их коррекция. *РМЖ*. 2009;(24):1586–1590. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Narusheniya_lipidnogo_obmena_pri_saharnom_diabete_2go_tipa_i_ih_korrekcija/.
28. Аметов А.С., Дедов И.И. Эндокринология – вчера, сегодня, завтра. *РМЖ*. 2005;(6):288–294. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Endokrinologiya_vchera_segodnya_zavtra/.
29. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет: руководство для врачей*. М.: Универсум Паблишинг; 2003. 455 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002439959>.
30. Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Малышев И.Ю. и др. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. *Известия РАН. Серия биологическая*. 2002;(3):46–52.
31. Беловол А.Н., Князькова И.И. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. *Здоров'я України*. 2014;(3):28–29. Режим доступа: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/8535>.
32. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Значение комплексного контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2010;5:43–51. Режим доступа: <https://www.mediapsphaera.ru/issues/problemny-endokrinologii/2010/5/030375-9660201057>.
33. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977–986. Available at: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199309303291401>.
34. Stettler C., Allemann S., Jüni P. et al. Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and 2 diabetes mellitus. Meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal*. 2006;152(1):27–38. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.015.
35. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140–1147. doi: 10.1007/s00125-007-0599-y.
36. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
37. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
38. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
39. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193–203. doi: 10.2337/dc09-9912.

References

1. Williams R. (ed.) *IDF Diabetes Atlas Committee*. 9th ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>.
2. Neaton J.D., Wentworth D.N., Cutler J. et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Annals of Epidemiology*. 1993;3(5):493–499. doi: 10.1016/1047-2797(93)90103-b.
3. Ametov A.S., Kochergin I.I. The Role and place of domestic products Gliformin and Glidecam in the treatment of diabetes 2 type. *RMZh. Endokrinologiya = RMI Endocrinology*. 2011;(27):1678. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Roly_i_mesto_otechestvennyh-preparatov_Gliformin_i_Glimekomb_v_lechenii_saharnogo_diabeta_2_tipa/.
4. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicographia*. 2001;(23):95–99.
5. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Treatment of diabetes and its complications. Physicians' Guide*. Moscow: Medicine; 2005. 512 p. (In Russ.)
6. Tregubenko E.V., Klimkin A.S. Peculiarities of the Course of Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Trudnyy patient = Difficult patient*. 2015;13(7):26–29. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/9040/>.
7. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035–2038. doi: 10.1001/jama.241.19.2035.
8. Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: an individualized choice of antihypertensive medications. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2011;(2):72–77. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/1152/880>.
9. Runiuhin A.U., Demidova I.U. Arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus patients: features of pathogenesis and treatment tactics. *Farmateka = Pharmateca*. 2002;(5):9–13. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/rv/archive/article/5755>.
10. Oschepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and ways to reduce it. *Kardiologiya = Cardiology*. 2009;(2):267–272. Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Smertnost-naseleniya-ot-serdechno-sosudistyyh-zabolevaniy-v-Rossiiskoi-Federacii-v-2001-2006-gg-i-puti-po-ee-snijeniu.html>.
11. Butuganova L.V., Elgarov A.A., Baysultanova M.G., Elgarov M.A., Kalmykova M.A. Myocardial infarction – frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation. *Kardiosomatika = Cardiosomatics*. 2014;(2):10–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22441917>.
12. Van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L. et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43–51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
13. Hartog J.W., Voors A.A., Bakker S.J. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *European Journal Heart Failure*. 2007;9(12):1146–1155. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.09.009.
14. Raposeiras-Roubin S., Rodino-Janeiro B.K., Grigorian-Shamagian L., Moure-González M. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels: New Roles for Soluble RAGE. *European Journal Heart Failure*. 2010;12(10):1092–1100. doi: 10.1093/ejhf/hfq117.
15. Markus M.R., Stritzke J., Wellmann J., Duderstadt S. et al. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Nutrition, Metabolism Cardiovascular Diseases*. 2011;21(3):189–196. doi: 10.1016/j.numecd.2009.09.005.
16. From A.M., Scott C.G., Chen H.H. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *Journal of the American College Cardiology*. 2010;55(4):300–305. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.003.
17. Zaccardi F., Pitocco D., Ghirlanda G. Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(3):199–207. doi: 10.1002/dmrr.938.
18. Kondratyeva L.V. Statins as a necessary component of 2nd type diabetes mellitus therapy. *Lechashchiiy vrach = Attending physician*. 2013;(3):12–18. (In Russ.) Available at: <https://www.lvach.ru/2013/03/15435647/>.
19. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1998;352(9151):854–865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977/>.
20. Gaede P., Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 Diabetes. Implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53(3):39–47. doi: 10.2337/diabetes.53.suppl_3.s39.
21. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
22. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term Results of Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl. 2):21–29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860187>.
23. Wilkinson C.P., Ferris F.L., Klein R., Lee P.P., Agardh C.D. et al. Proposed international clinical diabetic Retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–1682. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
24. Kohnert K.D., Augstein P., Zander E. et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1058–1062. doi: 10.2337/dc08-1956.
25. Mayer-Davis E.J., Monaco J.H., Hoen H.M., Carmichael S., Vitolins M.Z., Rewers M.J. et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *American Journal Clinical Nutrition*. 1997;65(1):79–87. doi: 10.1093/ajcn/65.1.79.
26. Demidova T.Yu. Etiopathogenetic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes mellitus. *Farmateka = Pharmateca*. 2010;(16):18–24. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Etiopatogeneticheskaya-rol-insulinorezistentnosti-v-razvitiu-metabolicheskikh-i-sosudistyh-narushenii-pri-saharnom-diabete-tipa-2.html>.
27. Ametov A.S., Sokareva E.V. Violation of lipid metabolism in type 2 diabetes and their correction. *RMZh = RMJ*. 2009;(24):1586–1590. (In Russ.)

- Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Narusheniya_lipidnogo_obmena_pri_saharnom_diabete_2go_tipa_i_ih_korrekciiya/.
28. Ametov A.S., Dedov I.I. Endocrinology—yesterday, today, tomorrow. *RMZh = RMJ*. 2005;(6):288–294. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Endokrinologiya_vchera_segodnya_zavtra/.
29. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabetes mellitus: physician's guide*. Moscow: Universum publishing; 2003. 455 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002439959>.
30. Manukhina E.B., Smirin B.V., Malyshov I.Yu. et al. The Deposit of nitric oxide in the cardiovascular system. *Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaya = Biology Bulletin*. 2002;(3):46–52. (In Russ.)
31. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Cardiovascular disease and diabetes. *Health protection of Ukraine*. 2014;(3):28–29. (In Russ.) Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/8535>.
32. Kononenko I.V., Smirnova O.M. The importance of combined glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii = Problems of endocrinology*. 2010;5:43–51. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2010/5/030375-9660201057>.
33. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977–986. Available at: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199309303291401>.
34. Stettler C., Allemann S., Jüni P. et al. Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and 2 diabetes mellitus. Meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal*. 2006;152(1):27–38. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.015.
35. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140–1147. doi: 10.1007/s00125-007-0599-y.
36. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
37. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
38. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
39. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193–203. doi: 10.2337/dc06-9912.

Информация об авторах:

Гороховская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-2941-4157; e-mail: gorohovskaya@list.ru

Юн Виктория Львовна, к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-0988-1812; e-mail: yun.v.l@inbox.ru

Васюк Юрий Александрович, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1296-941X; e-mail: yvasyuk@yandex.ru

Мартынов Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1786-0456; e-mail: anatmartyunov@mail.ru

Петина Мария Михайловна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением, Клинико-диагностический центр «МЕДСИ»; 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а; ORCID: 0000-0003-0653-4815; e-mail: petina.mari@inbox.ru

Майчук Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-0430-4354; e-mail: emaichuk@yandex.ru

Моисеенко Светлана Васильевна, к.м.н., начальник отдела ОМС и качества медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; ORCID 0000-0003-1790-3911; e-mail: svmoiseenko@mail.ru

Information about the authors:

Galina N. Gorokhovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-2941-4157; e-mail: gorohovskaya@list.ru

Viktoriya L. Yun, Cand. of Sci. (Med.), Assistant, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-0988-1812; e-mail: yun.v.l@inbox.ru

Yuriy A. Vasyuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-1296-941X; e-mail: yvasyuk@yandex.ru

Anatoliy I. Martynov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, academician of the RAS, Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-1786-0456; e-mail: anatmartyunov@mail.ru

Mariya M. Petina, Cand. of Sci. (Med.), head of the Division of Medicine, Clinical and Diagnostic Center "MEDSI"; 3a, Gruzinsky lane, Moscow, 123056, Russia; ORCID: 0000-0003-0653-4815; e-mail: petina.mari@inbox.ru

Elena Yu. Maychuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-0430-4354; e-mail: emaichuk@yandex.ru

Svetlana V. Moiseenko, Cand. of Sci. (Med.), head of the Department of Compulsory Medical Insurance and Quality of Healthcare, Federal State Budgetary Institution "Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center" of Business Administration for the President of Russian Federation; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; ORCID: 0000-0003-1790-3911; e-mail: svmoiseenko@mail.ru

Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор)

В.П. Лупанов, e-mail: lupanovvp@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А

Резюме

В обзоре рассматриваются основные положения новых Европейских рекомендаций 2019 г. по диагностике и лечению больных с хроническими коронарными синдромами (ХКС). ХКС определяются как различные эволюционные фазы ИБС, исключая ситуации при которых определяются и доминируют клинические признаки острого коронарного тромбоза (ОКС).

Наиболее часто встречаются следующие клинические сценарии ХКС: 1) пациенты с подозрением на ИБС и «стабильными» синдромами стенокардии и/или одышкой; 2) пациенты с впервые появившимися признаками сердечной недостаточности или дисфункцией левого желудочка и подозрением на ИБС; 3) симптоматичные пациенты со стабильными симптомами менее 1 года после острого коронарного синдрома или пациенты с недавней реваскуляризацией миокарда; 4) асимптоматичные или симптоматичные пациенты со стабилизацией симптомов меньше 1 года после начального установления диагноза или реваскуляризации; 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую стенокардию или микроциркулярную стенокардию; 6) асимптоматичные пациенты, у которых ИБС определяется при скрининге.

Рассмотрены новые технологии, позволяющие улучшить диагностику и результаты лечения пациентов с ХКС, наиболее часто встречающимися у больных ИБС, определить клиническую вероятность обструктивного коронарного атеросклероза, высокий риск неблагоприятных событий для различных методов тестирования. Приводится ступенчатая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии больных ХКС со специфическими основными характеристиками (ЧСС, АД, функция левого желудочка).

Показано действие лекарственных препаратов как в плане уменьшения клинических проявлений, так и улучшения прогноза заболевания.

Выделяют препараты первой линии (бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов, короткодействующие нитраты) и второй линии (длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин). Препараты второй линии назначаются пациентам с ХКС в случаях противопоказаний или плохой переносимости препаратов первой линии. Пациенты со стенокардией, обусловленной коронарной болезнью сердца, должны также принимать низкие дозы аспирина и статины. Рациональное сочетание медикаментозного и инвазивного лечения (чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование) у пациентов с ХКС позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить их качество жизни.

Ключевые слова: хронические коронарные синдромы, стабильная стенокардия, диагностика, медикаментозная терапия, вторичная профилактика, прогноз

Для цитирования: Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор). *Медицинский совет*. 2020;(4):30–36. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New 2019 ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes (review)

Vladimir P. Lupanov, e-mail: lupanovvp@mail.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Chronic stable angina (CCS) is the most prevalent symptom of ischaemic heart disease and its management is a priority. CCS are defined by the different evolutionary phases of CAD, excluding situations in which an acute coronary artery thrombosis dominates the clinical presentation (i.e. ACS).

The most frequently encountered clinical scenarios in patients with suspected or established CCS are: 1) CAD patients with suspected CAD and "stable" anginal symptoms, and/or dyspnoea; 2) patients with new onset of heart failure or left ventricular dysfunction and suspected CAD; 3) asymptomatic and symptomatic patients with stabilized symptoms <1 year after ASC or patients with recent revascularization; 4) asymptomatic and symptomatic patients >1 year after initial diagnosis or revascularization; 5) patients with angina and suspected vasospastic or microvascular disease; 6) and asymptomatic subjects in whom CAD is screening.

The new technologies improve the results of treatment of these patients. Authors used determinants of the clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and suggested stepwise strategy for long-term anti-ischemic drug therapy in patients with CCS and specific baseline characteristics.

Current guidelines recommend pharmacological therapy with drugs classified as being first line (beta blockers, calcium channel blockers, short acting nitrates) or second line (long-acting nitrate, ivabradine, nicorandil, ranolazine and trimetazidine). Second line drugs are indicated for patients who have contraindications to first line agents, do not tolerate them or remain symptomatic. Patients with angina pectoris due coronary artery disease should also be treated with low dose aspirin and a statin. The demonstrated effect of the drugs include disease clinical manifestation, reduction and decrease of cardiovascular incidence and mortality rates.

Keywords: chronic coronary syndromes, stable angina, diagnostics, drug therapy, secondary prevention, prognosis

For citation: Luponov V.P. New 2019 ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes (review). *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(4):30–36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36.

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

ВВЕДЕНИЕ

Чтобы сосредоточиться на хронических коронарных синдромах (ХКС) вместо стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), клинические рекомендации 2013 г. [1, 2] были пересмотрены. Это изменение подчеркивает тот факт, что клинические проявления ИБС могут быть классифицированы как острые коронарные синдромы (ОКС) или ХКС.

Коронарная болезнь сердца – это динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек и функциональные изменения коронарного кровообращения, которые могут быть изменены с помощью образа жизни, фармакологической терапии, реваскуляризации миокарда и которые приводят к стабилизации заболевания или регрессии.

НОВЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХКС (2019)

В новых Европейских рекомендациях по ХКС [3] определены **шесть клинических сценариев** наиболее часто встречающихся у амбулаторных больных: 1) пациенты с подозрением на КБС и стабильным ангинальным синдромом и/или одышкой; 2) пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на КБС; 3) бессимптомные пациенты и пациенты со стабильными симптомами сроком менее 1 года после ОКС или пациенты с недавней реваскуляризацией миокарда; 4) стабильные бессимптомные пациенты и пациенты с болями в груди, сохраняющимися более 1 года после первоначально установленного диагноза ИБС или после реваскуляризации; 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую коронарную болезнь; 6) бессимптомные пациенты, у которых при скрининге обнаруживается ИБС.

Претестовая вероятность ИБС на основании возраста, пола и характера симптомов претерпела значительные изменения. Кроме того, введено новое понятие «клиническая вероятность ИБС», которое используют при рассмотрении различных факторов ее риска как модификаторов. В рекомендациях обновлено применение различных диагностических тестов в разных группах пациентов для определения или исключения ИБС.

В табл. 1 и 2 показаны классы рекомендаций и уровни доказательств.

● **Таблица 1.** Классы рекомендаций (Европейские рекомендации [3])

● **Table 1.** Classes of recommendations (ESC recommendations [3])

Классы	Определение	Показания для применения
Класс I	Доказательства и/или общее согласие, что данное лечение или процедура рекомендуется, полезна и эффективна	Рекомендуется или показана к использованию
Класс II	Спорные доказательства или различные мнения о пользе, эффективности этого лечения или процедуры	
Класс IIa	Доказательства/мнения должны быть рассмотрены	Могут быть рассмотрены
Класс IIb	Вес доказательства/мнения менее установлен	Могут быть рассмотрены
Класс III	Доказательство или общее согласие, что данное лечение или процедура не полезна/не эффективна, а в некоторых случаях может быть вредной	Не рекомендуется

● **Таблица 2.** Уровни доказательств (Европейские рекомендации 2019 г. [3])

● **Table 2.** Levels of evidence (2019 ESC recommendations [3])

Уровень доказательств	Источник
Уровень доказательств A	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализа
Уровень доказательств B	Данные получены из одного рандомизированного клинического исследования или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательств C	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективные исследования, регистры

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Базовое тестирование, диагностика и оценка рисков

Биохимическое тестирование в диагностике и ведении пациентов с подозрением на ИБС. Если оценка предполагает клиническую нестабильность или ОКС, необходимы: повторные измерения тропонина, предпочтительно с использованием высокочувствительного тропонина или сверхчувствительных методов для исключения повреждения миокарда, связанного с ОКС (I A).

У всех пациентов рекомендуются следующие анализы крови:

- полный анализ крови (включая гемоглобин) (I B);
- измерение креатинина и оценка почечной функции (I A);
- липидный профиль (в том числе ХС ЛПНП) (I A).

Рекомендуется провести скрининг на сахарный диабет 2-го типа у пациентов с установленной гипергликемией и повышением гликированного гемоглобина (HbA1c), с изменениями уровня глюкозы в плазме натощак, а также при оральном teste на толерантность к глюкозе, если HbA1c и результаты измерения глюкозы в плазме натощак неубедительные (I B). Оценка функции щитовидной железы рекомендуется в случаях, когда имеется клиническое подозрение на нарушение функции щитовидной железы (I C).

Для оценки контроля симптомов и ишемии у пациентов, проходящих лечение, регистрируется ЭКГ (IIb C).

При подозрении на ИБС регистрируют ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя. ЭКГ рекомендуется всем пациентам с болью в груди (I C).

ЭКГ в 12 отведениях в покое рекомендуется всем пациентам во время или сразу после приступа стенокардии (предположительно клиническая нестабильность ИБС) (I C). Изменения сегмента ST, зарегистрированные во время суправентрикулярной тахикардии, не должны использоваться в качестве доказательства ИБС (III C). ЭКГ не рекомендуется для диагностических целей у пациентов с исходной депрессией сегмента ST $> 0,1$ мВ на ЭКГ в покое или у пациентов, принимающих препараты наперстянки (дигоксин).

Амбулаторное мониторирование ЭКГ рекомендуется пациентам с болью в груди и подозрением на аритмию (I C) или вазоспастическую стенокардию (II A). Метод не должен использоваться в качестве рутинного обследования у пациентов с подозрением на ХКС (III C).

Трансторакальная эхокардиограмма в состоянии покоя рекомендуется всем пациентам для исключения альтернативных причин стенокардии, выявления региональных аномалий движения стенок, измерения фракции выброса левого желудочка с целью стратификации риска, оценки диастолической функции сердца (I B).

Рентгенография грудной клетки рекомендуется у пациентов с симптомами сердечной недостаточности или подозрением на болезнь легких.

Нагрузочная ЭКГ-проба рекомендуется для оценки переносимости к нагрузке, симптомов, аритмии, реакции АД и риска событий в селективных группах больных (I C). Нагрузочный ЭКГ-тест может рассматриваться как альтернативный тест для подтверждения или исключения ИБС, когда неинвазивные методы визуализации изображения не доступны (IIb B). Нагрузочный ЭКГ-тест может рассматриваться у пациентов на лечении с целью адекватного контроля симптомов и ишемии (IIb C).

Нагрузочный ЭКГ-тест не рекомендуется в диагностических целях у пациентов с изменениями на ЭКГ в покое, которые препятствуют интерпретации изменений сегмента ST при нагрузке (блокада левой ножки пучка Гиса, навязанный ритм электрокардиостимулятора, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта), депрессия сегмента ST ≥ 1

мВ на ЭКГ в покое, прием препаратов дигиталиса). В этих случаях результаты теста не всегда совпадают с клинической информацией и не должны быть использованы в оценке прогноза больных [3–6].

Неинвазивная функциональная визуализация для диагностики миокардиальной ишемии

На рис. 1 показаны методы исследования больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. **Коронарная компьютерная томографическая ангиография (КТА)** рекомендуются в качестве начального теста диагностики ИБС у пациентов с симптомами, у которых ИБС не может быть исключена только на основе жалоб больного I B. Коронарная КТА не рекомендуется при обширной коронарной кальцификации, нерегулярном сердечном ритме, значительном ожирении, невозможности взаимодействия с командами исследователя по задержке дыхания или любыми другими условиями, что делает получение изображения хорошего качества маловероятным (III C) [7, 8].

Обнаружение кальция в коронарных артериях с помощью компьютерной томографии не рекомендуется для выявления лиц с обструктивным поражением коронарных артерий. Выбор начального неинвазивного диагностического теста должен быть сделан на основе клинической вероятности ИБС и других характеристик пациента, которые влияют на эффективность теста, с учетом знаний исследователя и доступности нагрузочных тестов. КТА следует рассматривать как альтернативу инвазивной ангиографии, если другой неинвазивный тест является недиагностическим (IIa B).

Инвазивная коронарная ангиография (ИКА) рекомендуется в качестве альтернативного метода: для диагностики ИБС при неэффективности медикаментозной терапии, при типичной стенокардии и низкой толерантности к физической нагрузке, если клиническая оценка указыва-

● **Рисунок 1.** Определение клинической вероятности обструктивного коронарного атеросклероза и ИБС [3, 8, 9]

● **Figure 1.** Determinants of clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and coronary heart disease [3, 8, 9]

Претестовая вероятность, основанная на поле, возрасте и наличии симптомов

		↓
Снижение вероятности:		Увеличение вероятности:
<ul style="list-style-type: none"> • Нормальный нагрузочный тест • Отсутствие коронарного кальция при КТ (Agatston score = 0)* 		<ul style="list-style-type: none"> • Факторы риска КБС (дислипидемия, ЭКГ-тест*, диабет, гипертензия, курение, семейная история ИБС) • Изменения ЭКГ в покое (Q-зубец или изменения сегмента ST, изменения зубца Т) • Дисфункция левого желудочка, свидетельствующая об ИБС • Положительный нагрузочный тест* • Коронарный кальций при КТ*

Клиническая вероятность САД

Примечания: ИБС – ишемическая коронарная болезнь сердца, КТ – компьютерная томография, * если методика доступна.

ет на высокий риск неблагоприятных событий. Инвазивная функциональная оценка должна быть доступной и использоваться для оценки степени стенозов и возможной реваскуляризации, особенно при многососудистом поражении.

ИКА с доступностью инвазивной функциональной оценки (коронарного резерва кровотока или моментального резерва кровотока) должна рассматриваться для подтверждения диагноза ИБС у пациентов с неопределенным диагнозом при неинвазивном тестировании [10–13]. ИКФ не показана: 1) пациентам, которые отказываются от инвазивной процедуры и реваскуляризации, 2) пациентам, которые в силу тех или иных причин не могут быть кандидатами для чрескожного коронарного стентирования, 3) пациентам, у которых реваскуляризация не улучшит функциональный статус [3].

Лечение больных с хроническими коронарными синдромами

Медикаментозное лечение пациентов с симптомами требует одного или нескольких препаратов для облегчения стенокардии/ишемии в сочетании с препаратами для предотвращения неблагоприятных событий (I В). Рекомендуется, чтобы пациенты были проинформированы о заболевании, факторах риска и стратегии лечения (I С). Рекомендуется ступенчатая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии (рис. 2).

Необходим также своевременный анализ реакции пациента на медикаментозную терапию (например, через 2–4 недели после введения препарата) (I С).

Короткодействующие нитраты (таблетки нитроглицерина 0,9–0,6 мг под язык или ингаляционно 0,2 мг

(2 нажатия клапана), изосорбida динитрата (1,25 мг ингаляционно) назначаются для быстрого купирования приступа стенокардии. Нитраты противопоказаны больным с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или при одновременном назначении ингибиторов фосфодиэстеразы (Виагра и др.) (III В).

К *первой линии* лечения относятся бета-блокаторы и/или дигидропиридиновые антагонисты кальция для контроля ЧСС и симптомов (I А) [3, 14, 15].

Для лечения ИБС рекомендуются следующие препараты *второй линии*: пролонгированные нитраты (изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат), ивабрадин (5–7,5 мг 2 р/д), никорандил (10–20 мг 3 р/д) или ранолазин (500 мг 2 р/д). Они добавляются в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня АД и переносимости лечения. Нитраты длительного действия следует рассматривать как лечение второй линии при варианте, когда начальная терапия бета-блокатором и/или дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов противопоказана, плохо переносится или неадекватна в контролировании симптомов стенокардии (IIa). Триметазидин может считаться препаратом второй линии (IIa).

Никорандил, ранолазин, ивабрадин или триметазидин (35 мг 2 р/д) следует рассматривать в качестве лечения второй линии для снижения частоты приступов стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов, которые не переносят или имеют противопоказания, либо у которых симптомы не контролируются должным образом бета-адреноблокаторами, антагонистами кальциевых каналов и нитратами длительного действия (IIb).

● **Рисунок 2.** Рекомендуемая ступенчатая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии больных с хроническими коронарными синдромами и специфическими основными характеристиками [3]

● **Figure 2.** Suggested stepwise strategy for long-term anti-ischaemic drug therapy in patients with chronic coronary syndromes and specific baseline characteristics [3]

	Стандартная терапия	Высокая ЧСС (более 80 уд/мин)	Низкая ЧСС (менее 50 уд/мин)	Дисфункция ЛЖ или сердечная недостаточность	Низкое артериальное давление
1-я ступень	ББ или любой класс БКК	ББ или дигидропиридиновые (ДГП) блокаторы кальциевых каналов (БКК)	ДГП БКК	ББ	Низкие дозы ББ или низкие дозы ДГП БКК
	↓	↓	↓	↓	↓
2-я ступень	ББ + ДГП БКК	ББ и не-ДГП БКК	Долгодействующие нитраты (ДДН)	Добавить ДДН или ивабрадин	Добавить низкие дозы ДДН
	↓	↓	↓	↓	↓
3-я ступень	Добавить препарат 2-й линии	Добавить ивабрадин	ДГП БКК + ДДН	Добавить любой из препаратов 2-й линии	Добавить ивабрадин, ранолазин или триметазидин
			↓		
4-я ступень			Добавить никорандил, ранолазин или триметазидин		

Примечание: ББ – бета-блокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ДГП БКК – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ДДН – долгодействующие нитраты.

Рекомендации по предотвращению событий (I) у пациентов с ХКС и синусовым ритмом

Анти tromбоцитарная терапия. Аспирин 75–100 мг в день рекомендуется пациентам с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или реваскуляризацией (I A). Клопидогрел 75 мг в день рекомендуется в качестве альтернативы аспирину у пациентов с его непереносимостью (I B) и может рассматриваться как предпочтение аспирину у больных с симптомами или бессимптомных пациентов с поражением периферических сосудов, или историей ишемического инсульта, либо транзиторной ишемической атаки в анамнезе (IIb B) [16]. Аспирин 75–100 мг ежедневно может рассматриваться у пациентов без перенесенного в анамнезе ИМ или реваскуляризации, но с определенными данными за ИБС по данным методов визуализации (IIb C). Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено как минимум у пациентов с умеренно повышенным риском развития ИБС и без высокого риска кровотечений (IIb A).

Высокий риск кровотечений отмечается у пациентов с историей в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта, других внутричерепных патологий, с недавним желудочно-кишечном кровотечением и анемией, возможно связанный с желудочно-кишечной патологией, с печеночной недостаточностью, требующей диализа, кровоточащим диатезом или коагулопатией.

Анти тромботическая терапия после ЧКВ у пациентов с ХКС и синусовым ритмом. Ежедневно рекомендуется после коронарного стентирования (I A), после соответствующей нагрузки (например, 600 мг или более 5 дней поддерживающей терапии), в добавление к аспирину в течение 6 месяцев после коронарного стентирования независимо от типа стента. Более короткая продолжительность лечения (1–3 мес.) назначается из-за риска или возникновения опасного для жизни кровотечения (I A) ежедневно после соответствующей нагрузки (например, 600 мг или более 5 дней поддерживающей терапии) в течение 1 месяца у пациентов с очень высоким риском угрожающего жизни кровотечения (IIb C) или может рассматриваться в качестве начальной терапии в особых ситуациях повышенного риска: элективное коронарное стентирование (например, субоптимальное раскрытие стента) или другие процедурные характеристики, связанные с высоким риском тромбоза стента, больным с поражением основного ствола левой коронарной артерии или многососудистым стентированием), если двойную антиагрегационную терапию нельзя использовать из-за непереносимости аспирина (IIb C).

При анти тромботической терапии у пациентов с ХКС и фибрillationей предсердий предпочтение отдается оральным антикоагулянтам по сравнению с антагонистами витамина К (варфарин и др.) (I A).

Высокий риск ишемических событий определяется как диффузная многососудистая ИБС, в сочетании по крайней мере с одним из следующих заболеваний: сахарный диабет, требующий лекарственных препаратов, рецидивиру-

ющий инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность или хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м²).

Умеренно повышенный риск ишемических событий определяется как наличие, по крайней мере, одного из следующих заболеваний: диффузное поражение коронарных артерий, ИБС, сахарный диабет, требующий лекарственных препаратов, рецидивирующий инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или хроническая почечная недостаточность со СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

Рекомендации по предотвращению событий II

Липидснижающие препараты (Ib)/аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг и другие назначаются до снижения ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л (менее 70 мг %) или снижения на 50% и более от исходного уровня) [3]. Если у пациента эта цель не достигается при максимально переносимой дозе статина, рекомендуется его комбинация с **эзетимибом** (I B) [17]. Для пациентов с очень высоким риском, которые не достигают своей цели в максимально допустимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором протеин конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (еволокумаб и алирокумаб) (I A) [18].

Ингибиторы аngiotензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов аngiotензина (БРА) рекомендуется назначать при сопутствующих заболеваниях (например, сердечная недостаточность, гипертония или диабет) (I A). **Ингибиторы АПФ** следует рассматривать у пациентов с ХКС с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий (IIa A).

Бета-блокаторы (дозы препаратов подбирают до снижения ЧСС 55–60 уд/мин) рекомендуются пациентам с дисфункцией ЛЖ или систолической сердечной недостаточностью (I A) [3, 19]. У пациентов с ранее перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST следует рассмотреть возможность длительного перорального лечения бета-блокатором (IIa B).

В Европейских клинических рекомендациях 2019 г. подчеркивается решающая роль здорового образа жизни и других профилактических мер в снижении риска последующего сердечно-сосудистого заболевания, событий и смертности, которые включают: 1) отказ от курения, использование фармакологических и поведенческих стратегий, помогающих пациентам бросить курить, избегать пассивного курения; 2) здоровая диета с содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых, ограничение алкоголя (менее 100 г в неделю или 15 г в сутки); 3) физическая активность: 30–60 минут умеренной физической активности большинство дней, но даже нерегулярная активность выгодна; 4) нормальный вес: добиться и поддерживать здоровый вес (менее 25 кг/м²) или уменьшить вес за счет рекомендуемого ограничения потребления калорий и увеличения физической активности; 5) другие меры: принимать лекарства как предписано. Сексуальная активность является низким риском для стабильных пациентов, но не у симп-

● **Таблица 3.** Определение высокого риска событий для различных методов тестирования у пациентов с установленными хроническими коронарными синдромами [3]

● **Table 3.** Definitions of high event risk for different test modalities in patients with established chronic coronary syndromes [3]

Метод тестирования	Высокий риск коронарных событий
ЭКГ с физической нагрузкой	Сердечно-сосудистая смертность > 3% по шкале Duke treadmill
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография или позитронно-эмиссионная томография	Область ишемии ≥ 10% миокарда левого желудочка
Стресс-Эхокардиография	≥ 3 из 16 сегментов с вызванной стрессом гипокинезией или акинезией
Сердечный магнитный резонанс	≥ 2 из 16 сегментов со стрессовыми перфузионными дефектами или ≥ 3, вызванных добутамином дисфункциональных дефектов
Инвазивная коронарная ангиография	Заболевание трех сосудов с проксимальными стенозами. Поражение основного ствола левой коронарной артерии или проксимальное поражение передней нисходящей коронарной артерии
Инвазивное функциональное тестирование	Фракционный резерв кровотока при введении вазодилататоров (аденозина или папаверина) ≤ 0,8. Моментальный резерв кровотока при определении функциональной значимости поражения коронарных артерий ≤ 0,89

томных при низких или средних уровнях нагрузки. В табл. 3 показан высокий риск неблагоприятных событий при различных методах тестирования больных с ХКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2013 г. ссылались на «стабильную ишемическую болезнь сердца», однако в поправках 2019 г. терминология изменилась на «хронические коронарные синдромы». Хотя ишемическая болезнь сердца может казаться стабильной между двумя острыми событиями, тем не менее течение основного заболевания совсем не стабильное. Накопление и формирование атеросклеротической

бляшки – это динамический процесс, который может меняться в течение всего периода заболевания, включая рост, стабилизацию и регрессию, а также изменения в составе бляшек или тромбозов в зависимости от образа жизни, контроля факторов риска и медикаментозной терапии. Термин «хронические коронарные синдромы» лучше характеризует различные клинические проявления и многосторонние синдромы и позволяет легко классифицировать острый или хронический коронарный синдром, более точно охватывая различные стадии болезни.



Поступила / Received 12.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2020
Принята в печать / Accepted 20.03.2020

Список литературы

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC Guidelines on the management 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;34:2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/eht296.
2. Адашева Т.В., Саморукова Е.В., Ахмедярова Л.Б., Одинцова Д.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. На пороге пересмотра тактики ведения и классификации – мы ждем перемен. Разбор клинического случая. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):20–26. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/stabilnaya-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-na-poroge-peresmotra-taktiki-vedeniya-i-klassifikatsii-my-zh.6347/>.
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano Ch. 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). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D., Prescott E. et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198–1207. doi: 10.1093/ehjci/jez054.
5. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kohl P. et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322–3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.
6. Smulders M.W., Jaarsma C., Nelemans P.J., Bekkers S., Bucerius J. et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):980–987. doi: 10.1093/ehjci/jez014.
7. Lubbers M., Dedic A., Coenen A., Galema T., Akkerhuis J., Bruning T. et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1232–1243. doi: 10.1093/eurheartj/ehv700.
8. Sehestedt T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2018;40(18):1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
9. Сергиенко И.В., Анчелес А.А., Кухарчук В.В. *Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ПатиСС; 2018. 242 с. Режим доступа: https://noatero.ru/sites/default/files/pf_final.pdf.
10. Johnson N.P., Toth G.G., Lai D., Zhu H., Acar G., Agostoni P. et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641–1654. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.973.
11. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю. *Функциональные методы исследования в диагностике и оценке прогноза больных стабильной ишемической болезнью сердца*. М: Медпрактика-М; 2018. 360 с. Режим доступа: <https://www.mmbook.ru/catalog/funktionalnaja-diagnostika/109232-detail>.
12. Лупанов В.П. Современная стратегия, тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):77–83. doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-77-83.

13. Кириченко А.А. Вторичная профилактика при стабильной стенокардии. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):27–33. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/648ef030318c65e89d5dffab2f52db1.pdf>.
14. Ferrati R., Pavasini R., Camici PG., Crea F., Danchin N., Pinto F. et al. Anti-anginal drugs – beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*. 2019;40(2):190–194. doi: 10.1093/eurheartj/ehy504.
15. Лупанов В.П. Современное медикаментозное лечение хронической стабильной стенокардии (обзор). *Медицинский совет*. 2017;12:68–74. doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-68-74.
16. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTSThe 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.
17. Catapano A., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehx180.
18. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
19. Dahl Aarvik M., Sandven I., Dondo T.B., Gale C.P. et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12–20. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy034.

References

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 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(24):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/eht296.
2. Adasheva T.V., Samorukova E.V., Akhmedyarova L.B., Odintsova D.V. Stable ischemic heart disease. A revision of management and classification. We are waiting for changes. Clinical case. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):20–26. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/stabilnaya-ischemicheskaya-bolezn-serdtsa-na-poroge-peresmotra-taktiki-vedeniya-i-klassifikatsii-my-zh_6347.
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano Ch., 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). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D., Prescott E. et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198–1207. doi: 10.1093/ehjci/jez054.
5. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kohl P. et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322–3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.
6. Smulders M.W., Jaarsma C., Nelemans P.J., Bekkers S., Bucerius J. et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):980–987. doi: 10.1093/ehjci/jex014.
7. Lubbers M., Dedic A., Coenen A., Galema T., Akkerhuis J., Bruning T. et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1232–1243. doi: 10.1093/eurheartj/ehv700.
8. Sehestedt T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2018;40(18):1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
9. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. *Dislipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: time aspects of patogenesis, diagnostic and treatment*. 3rd ed. Moscow: PatiSS; 2018.242 p. (In Russ.) Available at: https://noatero.ru/sites/default/files/pf_final.pdf.
10. Johnson N.P., Toth G.G., Lai D., Zhu H., Acar G., Agostoni P. et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641–1654. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.973.
11. Lupanov V.P., Nuraliev E.Yu. *Functional methods in diagnostik and prognosis of patients with stable angina pectoris*. Moscow: Medpractica-M; 2018. 360 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mmbook.ru/catalog/funktionalnaja-diagnostika/109232-detail>.
12. Lupanov V.P. Modern strategy management and outcomes for stable heart disease patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):77–83. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-77-83.
13. Kirichenko AA. Secondary prevention in stable angina. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):27–33. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/648ef030318c65e89d5dffab2f52db1.pdf>.
14. Ferrati R., Pavasini R., Camici PG., Crea F., Danchin N., Pinto F. et al. Anti-anginal drugs – beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*. 2019;40(2):190–194. doi: 10.1093/eurheartj/ehy504.
15. Lupanov V.P. Modern drug therapy of the chronic stable angina (review). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;12:68–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-68-74.
16. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTSThe 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.
17. Catapano A., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehx180.
18. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
19. Dahl Aarvik M., Sandven I., Dondo T.B., Gale C.P. et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12–20. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy034.

Информация об авторе:

Лупанов Владимир Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А; e-mail: lupanovvp@mail.ru

Information about the author:

Vladimir P. Lupanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Atherosclerosis Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15A, 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lupanovvp@mail.ru

Состояние микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией

В.С. Иванов[✉], e-mail: v.sivanov@yandex.ru

С.Н. Иванов, e-mail: s.nivanov@yandex.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Нейроциркуляторная астения (НЦА) часто встречается у юношей призывного возраста, составляя 75% в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы. Недостаточно изучено состояние микроциркуляции у больных с НЦА в зависимости от характера вегетативных расстройств.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывного возраста с НЦА в зависимости от характера вегетативной дисфункции.

Материалы и методы исследования. Обследованы 169 юношей в возрасте от 17 до 21 года с НЦА первичного генеза. Контрольную группу составили 60 практически здоровых юношей того же возраста. У юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией по данным тепловизионного исследования изучено состояние микроциркуляции и выделены три степени нарушения теплового рисунка. Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовалось ритмографическое исследование – кардиоинтервалография. Исследовались следующие показатели: тип вегетативной регуляции, реактивность отделов ВНС и вегетативное обеспечение сердечной деятельности.

Результаты исследования и обсуждение. Изучена частота нарушений микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывного возраста с НЦА в зависимости от типа вегетативной регуляции. Частота нарушений теплового рисунка III степени оказалась достоверно выше у юношей с симпатикотоническим типом ВР по сравнению с нормотоническим типом ($p < 0,05$). Проведена оценка частоты нарушений микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывного возраста с НЦА в зависимости от типа ВР и вегетативного обеспечения сердечной деятельности. При дезадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности во всех группах достоверно чаще определяется III степень нарушения теплового рисунка ($p < 0,01-0,05$).

Выводы. У юношей призывного возраста с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции при дезадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности в большинстве случаев определяется III степень нарушения теплового рисунка.

Ключевые слова: юноши, тепловизионное исследование, микроциркуляция, нейроциркуляторная астения, вегетативная дисфункция

Для цитирования: Иванов В.С., Иванов С.Н. Состояние микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией. Медицинский совет. 2020;(4):38–41. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-38-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Condition of microcirculation according to a thermovision research at young men of military age with a neurocirculatory asthenia

Vladimir S. Ivanov[✉], e-mail: v.sivanov@yandex.ru

Sergey N. Ivanov, e-mail: s.nivanov@yandex.ru

St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. The neurocirculatory asthenia often meets at young men of military age, making 75% in structure of diseases of a cardiovascular system. The condition of microcirculation at patients with neurocirculatory asthenia depending on the nature of vegetative disturbances is insufficiently studied.

The purpose of the real research was studying of a condition of microcirculation according to a thermovision research at young men of military age with neurocirculatory asthenia depending on the nature of vegetative dysfunction.

Materials and methods of a research. 169 young men aged from 17 till 21 year with neurocirculatory asthenia of primary genesis are examined. The control group was made by 60 almost healthy young men of the same age. At young men of military age with a neurocirculatory asthenia according to a thermovision research the condition of microcirculation is studied and 3 degrees of disturbance of the thermal drawing are established. The method of cardiotintervalgraphia was used to study a functional condition of the autonomic nervous system. The following parameters were studied: type of vegetative regulation, reactivity of departments of the autonomic nervous system and vegetative provision of cardiac activity.

Results of a research and discussion. Frequency of disturbances of microcirculation according to a thermovision research at young men of military age with neurocirculatory asthenia depending on type of vegetative regulation is studied. Frequency of disturbances of thermal drawing of III degree was authentically higher at young men with sympathetic type of vegetative regulation in comparison with normotonic type ($p < 0.05$). The assessment of frequency of disturbances of microcirculation according to a thermovision research at young men of military age with neurocirculatory asthenia depending on type of vegetative regulation and vegetative provision of cardiac activity is carried out. At disadaptation of vegetative provision of cardiac activity in all groups the III degree of disturbance of the thermal drawing is defined authentically more often ($p < 0.01-0.05$).

Conclusions. At young men of military age the III degree of disturbance of the thermal drawing in most cases decides on sympathetic type of vegetative regulation at disadaptation of vegetative provision of cardiac activity.

Keywords: young men, thermovision research, microcirculation, neurocirculatory asthenia, vegetative dysfunction

For citation: Ivanov V.S., Ivanov S.N. Condition of microcirculation according to a thermovision research at young men of military age with a neurocirculatory asthenia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):38–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-38-41.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нейроциркуляторная астения (НЦА) часто встречается у юношей призывающего возраста, составляя 75% в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–3]. НЦА представляет собой синдром функциональных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы в результате неадекватности нервной регуляции с развитием вегетативной дисфункции [4, 5].

По международной классификации болезней МКБ-10, эти расстройства входят в рубрику F45.3 «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы». В расписании болезней Положения о военно-врачебной экспертизе № 123, утвержденном постановлением Правительства РФ от 25.02.2003 (ред. от 21.04.2018), рекомендуется для призывников применять термин «нейроциркуляторная астения» вместо термина «нейроциркуляторная дистония».

Наиболее частыми жалобами при НЦА являются боли в области сердца, верхних и нижних конечностей с их похолоданием и гипергидрозом, в ряде случаев наблюдается клиническая картина синдрома Рейно. Проведены многочисленные исследования по изучению центральной и периферической гемодинамики у больных с НЦА [6–10]. Однако недостаточно изучено состояние микроциркуляции у больных с НЦА в зависимости от характера вегетативных расстройств. Изучение данной проблемы имеет большое практическое значение как при военно-врачебной экспертизе юношей призывающего возраста, так и при назначении адекватного лечения.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывающего возраста с НЦА в зависимости от характера вегетативной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 169 юношей в возрасте от 17 до 21 года с НЦА первичного генеза, которые проходили обследование и лечение в отделениях терапевтического профиля Мариинской больницы по направлению райвоенкоматов и поликлиник Санкт-Петербурга. Диагноз НЦА первично-го генеза верифицирован на основании полного клини-

ко-инструментального обследования. Контрольную группу составили 60 практически здоровых юношей того же возраста.

Для изучения тканевой микроциркуляции использовался тепловизионный метод, который является современным методом диагностики в ангиологии [11, 12].

Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовали ритмографическое исследование – кардиоинтервалографию (КИГ), позволяющую изучить вариабельность ритма сердца (ВРС). Это исследование проводилось на автоматизированном комплексе «Кардиометр – МТ» ТОО «Микард» [13]. Исследовали следующие показатели: тип вегетативной регуляции (ВР), реактивность отделов ВНС и вегетативное обеспечение сердечной деятельности. Многочисленными исследованиями доказано, что имеется тесная связь между соотношением активности парасимпатического и симпатического отделов ВНС и ВРС [14, 15].

Тип ВР определяется по среднему значению интервала R-R ($R-R_{cp}$) и показателю ВРС ($\Delta R-R$). При нормотоническом типе ВР значение $R-R_{cp}$ колеблется от 0,70 до 0,90 с, при $\Delta R-R = 0,20-0,40$ с при ваготоническом и симпатикотоническом типах ВР эти показатели составляют соответственно $R-R_{cp} > 0,90$ с при $\Delta R-R > 0,40$ с и $R-R_{cp} < 0,70$ с при $\Delta R-R < 0,20$ с.

Анализ теплограмм верхних конечностей проводили в соответствии с общепринятыми критериями оценки состояния периферического кровотока. Выделены три степени нарушения теплового рисунка:

I степень – снижена интенсивность инфракрасного излучения пальцев рук;

II степень – гипотермия распространяется до предплечий;

III степень – гипотермия захватывает полностью предплечье.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена частота нарушений микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывающего возраста с НЦА в зависимости от типа вегетативной регуляции.

Как видно из табл. 1, частота нарушений теплового рисунка I и II степени не зависит от типа ВР ($p > 0,05$).

- **Таблица 1.** Частота нарушений микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывающего возраста с НЦА в зависимости от типа вегетативной регуляции, %
- **Table 1.** Incidence of microcirculation abnormalities in draft age young men with NCA, depending on the type of vegetative regulation, % according to the thermal imaging study results

Тепловой рисунок	Тип вегетативной регуляции			p
	Нормотонический (n = 71)	Ваготонический (n = 54)	Симпатикотонический (n = 44)	
Не нарушен	12,9 ± 4,4	8,3 ± 4,5	-	p ₁₋₂ > 0,05
Нарушение I степени	14,8 ± 4,7	14,5 ± 1,00	4,5 ± 4,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Нарушение II степени	35,2 ± 6,4	30,6 ± 7,6	31,8 ± 9,7	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Нарушение III степени	37,1 ± 6,5	50,0 ± 8,3	63,7 ± 10,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Однако нарушения II степени встречаются чаще нарушений I степени во всех группах ($p < 0,05$). Что же касается нарушений теплового рисунка III степени, то их частота оказалась максимальной у юношей с симпатикотоническим типом ВР, достоверно отличаясь от показателей у юношей с нормотоническим типом ($p < 0,05$).

В табл. 2 представлена частота нарушений микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывающего возраста с НЦА в зависимости от

- **Таблица 2.** Частота нарушений микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывающего возраста с НЦА в зависимости от типа вегетативной регуляции и вегетативного обеспечения сердечной деятельности, %
- **Table 2.** Incidence of microcirculation abnormalities in draft age young men with NCA, depending on the type of vegetative regulation and vegetative maintenance of cardiac activity, %

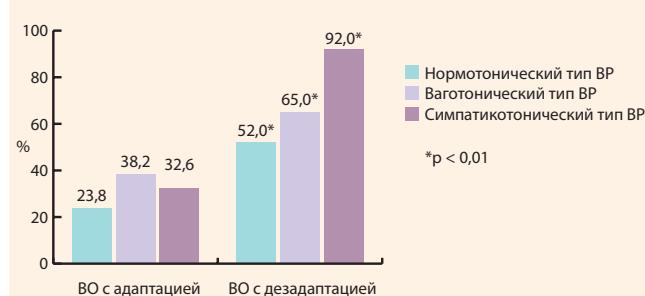
Тип вегетативной регуляции	Степень нарушения теплового рисунка	Вегетативное обеспечение		p
		С адаптацией	С дезадаптацией	
Нормотонический (n = 71)	I	33,3 ± 8,0	10,0 ± 3,3	p < 0,05
	II	42,9 ± 7,5	38,0 ± 4,6	p > 0,05
	III	23,8 ± 6,8	52,0 ± 4,6	p < 0,01
Ваготонический (n = 54)	I	20,6 ± 4,1	0	p < 0,01
	II	41,2 ± 5,6	35,0 ± 6,4	p > 0,05
	III	38,2 ± 5,3	65,0 ± 8,5	p < 0,05
Симпатикотонический (n = 44)	I	10,6 ± 5,0	0	p < 0,05
	II	56,8 ± 10,1	8,0 ± 5,4	p < 0,01
	III	32,6 ± 10,6	92,0 ± 8,0	p < 0,01

типа ВР и вегетативного обеспечения сердечной деятельности. Как видно из таблиц, при вегетативном обеспечении с адаптацией при нормо-, ваго- и симпатикотоническом типах ВР нарушения типа теплового рисунка I степени встречаются чаще по сравнению с вегетативным обеспечением с дезадаптацией ($p < 0,05$). При дезадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности во всех группах достоверно чаще определяется III степень нарушения теплового рисунка ($p < 0,01$ –0,05).

На рис. представлена частота выявления III степени нарушения теплового рисунка у юношей призывающего возраста с НЦА в зависимости от типа вегетативной регуляции и вегетативного обеспечения сердечной деятельности с адаптацией и дезадаптацией. Как видно из рис., при вегетативном обеспечении, протекающем с адаптацией, частота III степени нарушения теплового рисунка встречается одинаково часто при различных типах ВР ($p > 0,05$), но достоверно реже по сравнению с вегетативным обеспечением, протекающим с дезадаптацией ($p < 0,01$). При симпатикотоническим типе ВР и вегетативном обеспечении с дезадаптацией почти у всех юношей выявляются нарушения теплового рисунка III степени (92%).

● **Рисунок.** Частота III степени нарушения теплового рисунка у юношей призывающего возраста с НЦА в зависимости от типа вегетативной регуляции и вегетативного обеспечения сердечной деятельности с адаптацией и дезадаптацией

● **Figure.** Incidence of grade III thermal pattern abnormalities in draft age young men with NCA, depending on the type of vegetative regulation and vegetative maintenance of cardiac activity with adaptation and maladaptation



ВЫВОДЫ

У юношей призывающего возраста с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции наиболее часто встречается III степень нарушения теплового рисунка.

При нормо-, ваго- и симпатикотоническом типах вегетативной регуляции при дезадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности в большинстве случаев определяется III степень нарушения теплового рисунка, особенно у юношей с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции.

Поступила / Received: 15.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 02.03.2020
Принята в печать / Accepted: 20.03.2020

Список литературы

- Клубкова И.А., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Кирьянова Д.Р., Ерина М.Ю. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у подростков и юношей призывающего возраста с брадиаритмиями. *Педиатр*. 2018;9(3):64–71. doi: 10.17816/PED9364-71.
- Аничкова И.В., Батракова И.В., Гембикэя Т.Е., Греймер М.С., Гуркин Ю.А., Земцовский Э.В. *Подростковая медицина: руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер; 2006. 534 с. Режим доступа: <https://www.liter.ru/pediatriya/podrostkovaya-meditsina/>
- Лупинская З.А., Зарифян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. *Эндотелий: функция и дисфункция*. Бишкек: КРСУ; 2008. 373 с. Режим доступа: <http://www.lib.krsu.edu.kg/uploads/files/public/93.pdf>.
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение*. М.: МИА; 2003. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Nevrologiya/book_311/Vegetativnye_rasstroystva_Klinika_diagnostika_lechenie-Veyn_AM_Voznesenskaya_TG_Vorobeva_OV-2003-djvu.
- Маколкин В.И., Аббакумов С.А. *Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике*. М.: Медицина; 2005. 192 с.
- Автандилов А.Г., Крутовцев И.А., Магкаева О.В., Булгаков М.С., Тимофеева А.В. Особенности регуляции периферического кровообращения у больных с нейроциркуляторной астенией по данным велоэргометрии. *Практическая медицина*. 2015;3:111–115.
- Есина Е.Ю., Лютов В.В., Цыган В.Н. Анализ функционального состояния миокарда у больных нейроциркуляторной астенией женского пола с низким уровнем физической активности по данным дисперсионного картирования ЭКГ. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3:109. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27205949>.
- Цыган В.Н., Есина Е.Ю. Структура факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных нейроциркуляторной астенией лиц молодого

References

1. Klubkova I.A., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V. Kiryanova D.R., Erina M.Yu. Functional state of the cardiovascular system in adolescents and young men of military age and bradycardia. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3): 64–71. (In Russ.) doi: 10.17816/PED9364-71.
2. Anichkova I.V., Batrakova I.V., Gembitskaya T.E., Greymer M.S., Gurkin Yu.A., Zemtsovskiy E.V. *Adolescent medicine: a guide*. 2nd ed. Saint Petersburg: Piter; 2006. 534 p. (In Russ.) Available at: <https://www.literu.ru/pediatriya/podrostkovaya-meditsina/>
3. Lupinskaya Z.A., Zarifyan A.G., Gurovich T.Ts., Shleyfer S.G. *Endothelium: function and dysfunction*. Bishkek: Kyrgyz-Russian Slavic University; 2008. 373 p. (In Russ.) Available at: <http://www.lib.krsu.edu.kg/uploads/files/public/93.pdf>.
4. Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V. *Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: MIA; 2003. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Nevrologiya/book_311/Vegetativnye_rasstroystva_Klinika_diagnostika_lechenie-Veyn_AM_Voznesenskaya_TG_Vorobeva_OV-2003-djvu.
5. Makolkin V.I., Abbakumov S.A. *Neurocirculatory asthenia in therapeutic practice*. Moscow: Medicine; 2005. 192 p. (In Russ.)
6. Avtandilov A.G., Krutovtsev I.A., Magkaeva O.V., Bulgakov M.S., Timofeeva A.V. Features regulation of peripheral blood circulation in patients with neurocirculatory asthenia according to veloergometry data. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2015;3:111–115. (In Russ.)
7. Esina E.Y., Lyutov V.V., Tsygan V.N. Analysis of the functional state of the myocardium in young adults female with neurocirculatory asthenia with low physical activity according of the ECG dispersion mapping. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2016;3:109. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27205949>.
8. Tsygan V.N., Esina E.Yu. The structure of cardiovascular risk factors in young patients with neuroasthenia. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2016;19(2–3):83–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=287586024>.
9. Prokopen N.Y., Kulinin E.T., Gurtovaya M.N., Mitasov D.I. Physiological approaches to estimating functional load tests in sports. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2014;2:146–150. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=213702361>.
10. Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Semenkova E.N., Cogan E.A., Pasha S.P., Kuznetsova E.I. *Farmateka = Pharmateca*. 2013;(9):65–71. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20138801>.
11. Usanov D.A., Skripal A.B., Protopopov A.A., Sagaydachnyi A.A., Rytik A.P., Miroshnichenko E.V. Thermal imaging diagnosis of the tonic state of arterial vessels. In: Usanov D.A. (ed.) *Computer Diagnostic Methods in Biology and Medicine – 2008: Proceedings of the annual All-Russian Scientific School-Seminar*. Saratov: Saratov University Publisher; 2008. Pp. 24–26. (In Russ.)
12. Cherkasova V.G. *Research methods of the vegetative nervous system: guidelines*. Perm: Prestaym; 2010. (In Russ.) Available at: <http://www.rvbl.ru/services/recomendations/files/vns.pdf>.
13. Zemtsovskiy E. V., Matus K.M., Sankin A.N. *Advanced technologies for examination of the cardiovascular system*. Saint Petersburg; 1997. Pp. 2–6.
14. Mironova T.F., Mironov V.A. *Clinical analysis of the wave pattern of the sinus rhythm of the heart: (introduction to rhythmocardiography and atlas of rhythmocardiograms)*. Chelyabinsk: Chelyabinsk Publishing House; 1998. 161 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001802056>.
15. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:482–492. doi: 10.1161/01.cir.84.2.482.

Информация об авторах:

Иванов Владимир Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: v.sivanov@yandex.ru

Иванов Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: s.nivanov@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir. S. Ivanov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department Of Hospital Therapy With Endocrinology Course, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Pediatric Medical University"; 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; e-mail: v.sivanov@yandex.ru

Sergey N. Ivanov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Of Department Of Hospital Therapy With Endocrinology Course, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Pediatric Medical University"; 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; e-mail: s.nivanov@yandex.ru

Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия-2020

В.И. Новиков[✉], e-mail: endo@smolgm.ru

К.Ю. Новиков, e-mail: k_nov@mail.ru

Смоленский государственный медицинский университет; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности больных сахарным диабетом. Антиагрегантная терапия является важнейшим компонентом терапии и профилактики кардиоваскулярной патологии, а основным препаратом – ацетилсалициловая кислота. В представленном обзоре изложены современные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом. До настоящего момента мировыми медицинскими сообществами не было выработано единой стратегии по данному вопросу. Используемые в руководствах подходы носили гетерогенный характер и не охватывали многие, часто сопутствующие основному заболеванию факторы риска. Для популяции больных СД оценка кардиоваскулярного риска для последующей стратификации часто затруднена ввиду многообразия проявлений заболевания и его осложнений, а также специфичности факторов, являющихся независимыми предикторами атеросклеротического поражения сосудов. Только анализ сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента может позволить выбрать оптимальный способ профилактики. Таким образом, важнейшей задачей является внедрение в клиническую практику принятых стратификационных критерии степени риска развития поражения сердца и сосудов у больных СД, что позволит увеличить превентивность терапии и персонализировать терапевтические подходы.

Принятая унифицированная система анализа риска кардиоваскулярных заболеваний у больных СД реализована на сегодняшний день в европейских клинических рекомендациях 2019 г.

Принятый в 2019 г. консенсус Европейского общества кардиологов (ESC) в коллaborации с Европейской ассоциацией изучения диабета (EASD) по применению АСК базируется на метаанализах с высокой степенью доказательности. В нем содержатся рекомендации по использованию низких доз препарата у больных СД при «высоком» и «очень высоком» сосудистом риске и при отсутствии явных противопоказаний.

Это сделало доступным для клиницистов использование малых доз АСК (в комбинации с ингибиторами протонной помпы) как одного из важнейших методов первичной профилактики. Такие современные подходы, безусловно, позволят улучшить статистику сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, кардиопротекция

Для цитирования: Новиков В.И., Новиков К.Ю. Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия-2020. Медицинский совет. 2020;(4):42–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-42-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Primary prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus: 2020 strategy

Vladimir I. Novikov[✉], e-mail: endo@smolgm.ru

Kirill Yu. Novikov, e-mail: k_nov@mail.ru

Smolensk State Medical University; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of death among patients with diabetes. Antiplatelet therapy is an important part of the treatment and prevention of CVD and acetylsalicylic acid (ASA) is the main medication. This review describes modern approaches to the primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes. Until now, no concerted strategy on this issue has been developed by the global medical communities. The approaches used in the guidelines were heterogeneous and did not cover most of the risk factors, which were often associated with the underlying disease. The risk assessment for CVD with a view to developing risk factor stratification is often difficult due to the variety of manifestations and complications of the disease, as well as the specificity of factors used as independent predictors of atherosclerotic vascular disease for the diabetes population. Only cardiovascular risk analysis in an individual patient can make it possible to choose the best method for prevention. Therefore, the most important objective is to introduce the adopted CVD risk stratification criteria for patients with diabetes into clinical practice, which will enhance the preventive treatment and personalize the therapeutic approaches.

The adopted standardized cardiovascular risk analysis system for patients with diabetes, for now, has been implemented in the 2019 European clinical guidelines.

The consensus regarding use of ASA adopted by the European Society of Cardiology (ESC) in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in 2019 has been based on meta-analyses with a high degree of evidence. They advise to use low-dose ASA in patients with diabetes, if they are at «high» and «very high» risk of CVD and have no obvious contraindications.

It allowed clinicians to use low-dose ASA (in combination with proton pump inhibitors) as one of the most important methods for primary prevention. Such modern approaches will surely improve the cardiovascular morbidity and mortality rates in the diabetes population.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid, primary prevention, cardioprotection

For citation: Novikov V.I., Novikov K.Yu. Primary prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus: 2020 strategy. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(4):42–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-42-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Его распространенность во всем мире продолжает расти, увеличившись до 10% населения в таких бурно развивающихся странах, как Китай и Индия. Не остаются в стороне и страны Старого Света, где в 2017 г. число взрослых европейцев с СД достигло 60 млн человек, половину из которых составляют люди с недиагностированным диабетом. По расчетам ученых, к 2045 г. > 600 млн человек в мире будут иметь явный СД без учета сопоставимого роста случаев нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН) [1]. Эти прогнозы обуславливают высочайшую значимость для систем здравоохранения всех стран проблемы лечения и профилактики не только самих нарушений углеводного обмена, но и наиболее распространенных среди населения в целом и группе СД в частности сердечно–сосудистых заболеваний (ССЗ).

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В общей популяции оптимизация анализа факторов риска и подхода к терапии сердечно–сосудистой патологии в развитых странах с 1990-х гг. обуславливает постепенное снижение заболеваемости и смертности при ИБС, включая острый коронарный синдром (ОКС) [2]. В последнее время используемые в лечении больных СД современные фармакотехнологии и общепринятые стандарты позволили улучшить гликемический контроль и ситуацию с сердечно–сосудистой патологией и смертностью как при 1-м, так и 2-м типе СД [3, 4]. Несмотря на это, заболеваемость, потребность в госпитализации и число фатальных исходов, связанных с ССЗ, у больных СД 1-го и 2-го типов превышает примерно в 2 раза соответствующие показатели нормогликемической популяции [5]. Структура смертности больных в России, по данным регистра СД на 2018 г., также не внушает оптимизма. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) явилась лидирующей причиной летального исхода для СД 1-го и 2-го типов в 15,6 и 26,5% соответственно; цереброваскулярные катастрофы – 7,9 и 12,3% соответственно; острые ССЗ – 11,4 и 10,6%, а инфаркт миокарда (ИМ) – 4,0 и 4,6% соответственно [6]. Эта статистика

обусловлена данными, полученными при анализе относительных рисков развития сосудистых событий у больных СД по сравнению с нормогликемическим контролем. По результатам метаанализа 102 проспективных исследований с общим числом участников 530 083 стало ясно, что гипергликемия увеличивает риски наступления СС-событий (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт и сосудистые смерти) независимо от других факторов (табл. 1) [7].

● **Таблица 1.** Отношение рисков ССЗ у больных сахарным диабетом по сравнению с контролем (корректированные данные с учетом возраста, факта курения, индекса массы тела и систолического артериального давления) [7]

● **Table 1.** CVD risk ratio in patients with diabetes compared with the control group (data adjusted for age, fact of smoking, body mass index and systolic blood pressure) [7]

	п случаев	ОР (95% ДИ)
ИБС*	26 505	2,00 (1,83–2,19)
Сердечная смерть	11 556	2,31 (2,05–2,60)
Нефатальный ИМ	14 741	1,82 (1,64–2,03)
Ишемический инсульт	3 799	2,27 (1,95–2,65)
Геморрагический инсульт	1 183 4	1,56 (1,19–2,05)
Неклассифицированный инсульт	973	1,84 (1,59–2,13)
Другая сосудистая смерть	3 826	1,73 (1,51–1,98)

Более того, имеющиеся на настоящий момент данные позволяют говорить о поражении ССЗ еще на преддиабетическом этапе, когда уровни глюкозы крови не достигают диабетических значений (нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)). Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена является признанным фактором риска развития макроваскулярных катастроф – миокардиального инфаркта, инсульта и острой сердечной смерти [8, 9]. Концентрация высокочувствительного кардиального тропонина, являющегося признанным маркером острого коронарного синдрома [10], также была достоверно повышена при НТГ и СД и составила 6,4 и 10,8% соответственно по сравнению с 3,7% эулигемических испытуемых [11].

За 10-летний срок исследователи проанализировали взаимосвязь уровня тропонина с исходами ССЗ у пациентов с СД. В 3 исследуемых группах с различными градациями кардиального тропонина в плазме – негативного (<3 нг/л), умеренного (3–14 нг/л) и повышенного (> 14 нг/л) – смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 4, 18, и 39% соответственно [12]. У лиц с СД 1-го типа повышенный уровень тропонина являлся независимым предиктором развития почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий, что подтверждает прогностическую значимость показателя при различных нарушениях углеводного обмена – от дисгликемии до явного СД [13].

В настоящий момент не вызывает сомнения взаимосвязь вероятности наступления кардиоваскулярных событий с гликемическим статусом пациента. Как показали исследователи (GAMI), две трети пациентов с инфарктом миокарда без диагноза СД имели повышенный уровень глюкозы, соответствующий критериям СД или субдиабетической гипергликемии [9]. Безусловно, интерпретация гликемии как СД или НТГ/НГН в случае ОКС не является корректной, а только дает информацию о необходимости проведения ОГТТ для верификации тяжести возможного нарушения углеводного обмена. Как показано в работах, ОГТТ как метод является более информативным для больных ИБС с неустановленными нарушениями обмена глюкозы по сравнению с глюкозой натощак и HbA1c [14]. Подобные результаты были получены у пациентов, поступивших на коронарную ангиографию. Однако необходимо помнить, что при острых коронарных синдромах (ОКС) ОГТТ не следует проводить раньше чем через 4–5 дней для исключения ложноположительных результатов [15]. Это явилось

● **Таблица 2.** Отношение рисков ССЗ в зависимости от значений тощаковой гликемии по сравнению с контролем (корректированные данные с учетом возраста, факта курения, индекса массы тела и систолического артериального давления) [7]

● **Table 2.** CVD risk ratio depending on fasting blood glucose levels compared with the control group (data adjusted for age, fact of smoking, body mass index and systolic blood pressure) [7]

	Уровень глюкозы	n наблюдений (%)	n случаев ИБС	OR (95% ДИ)
Установленный СД	≥7 ммоль/л	13 122 (4,7%)	1 186	2,36 (2,02–2,76)
	<7 ммоль/л	5 807 (2,1%)	380	1,61 (1,42–1,82)
СД не установлен	≥7 ммоль/л	7 240 (2,6%)	452	1,78 (1,56–2,03)
	от 6,1 и <7 ммоль/л	19 607 (7,0%)	1 011	1,17 (1,08–1,26)
	от 5,6 и <6,1 ммоль/л	32 008 (11,5%)	1 631	1,11 (1,04–1,18)
	от 3,9 и <5,6 ммоль/л	185 590 (66,5%)	9 508	1,00 (0,95–1,06)
	<3,9 ммоль/л	15 916 (5,7%)	646	1,07 (0,97–1,18)

основанием для рекомендации ESS по назначению ОГТТ больным с ССЗ для ранней диагностики дисгликемических нарушений и самого СД.

Опубликованные на сегодняшний момент данные позволяют проанализировать уровни риска развития ИБС в зависимости не только от наличия СД, но и базовых значений гликемии (табл. 2). Результаты отражают данные 279 290 испытуемых и 14 814 случаев ССЗ [7].

Как следует из приведенных данных, улучшение контроля гликемии у больных с СД способно улучшить кардиоваскулярный прогноз при СД. В дополнение к модификации образа жизни (физическая активность и здоровое питание) гиполипидемическая терапия (статины) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК) в низких дозах) являются обязательной частью терапевтической стратегии, направленной на важнейшие звенья патогенеза атеросклеротического процесса и его тромботических осложнений. Терапия АСК вызывает, безусловно, наибольший интерес медицинского сообщества. Это связано с тем, что за последние годы в связи с накоплением большого массива информации по применению АСК при СД были пересмотрены ведущие клинические рекомендации.

АНТИАГРЕГАНТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Патогенетическим обоснованием для антиагрегантной терапии больных СД с/без установленного ССЗ явились известные уже много лет факты о существующих изменениях тромбоцитов и гемостаза при СД. Прежде всего, эти нарушения выражаются в стабильной активации тромбоцитов у субъектов еще с НТГ или НГН, а также с СД2 нового типа в отсутствие ССЗ [16, 17]. Кроме того, при СД 1-го и 2-го типов изменения тромбоцитов были описаны независимо от наличия ССЗ [18]. Сообщалось об увеличении периферической массы тромбоцитов [19], изменении взаимосвязи между количеством и объемом тромбоцитов и увеличении доли вновь молодых гиперактивных тромбоцитов в периферической крови [16, 20]. Существуют убедительные данные о постоянной активации тромбоцитов при СД. Биосинтез тромбоксана A2 (ТКА2) повышается при СД 1-го и 2-го типов по сравнению с сопоставимыми контролем без СД [17]. Биосинтез ТКА2 из арахидоновой кислоты катализируется активностью циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) после активации тромбоцитов и, в свою очередь, способствует стабильной агрегации и вазоконстрикции [21]. Кроме того, при СД наблюдается снижение синтеза и чувствительности тромбоцитов к эндогенным вазопротективным субстанциям, таким как простациклин и оксид азота, установленным при инсулинорезистентности, по сравнению с контролем [22]. На поверхности активированных тромбоцитов происходит генерация тромбина. Он активирует гемостаз, являясь сильным агонистом тромбоцитов, а также триггером фибринолиза и формации тромба [23]. Тромбоциты, выделенные от пациентов с СД2, имеют повышенный потенциал генерации тромбина по сравнению с контролем

без СД [23]. Кроме того, более плотные фибриновые сгустки и снижение фибринолиза было описано у пациентов с СД 2-го типа, возможно, за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 и других факторов [22]. В целом эти результаты последовательно демонстрируют постоянную активацию тромбоцитов и их гиперреактивность при СД. Известно, что активированные тромбоциты способствуют развитию атеросклероза и его тромботических осложнений [22]. Различные механизмы могут способствовать активации тромбоцитов при СД: гипергликемии после приема пищи, гиперинсулинемии, воспалению, сопутствующим заболеваниям, таким как ожирение, а также усилиению перекисного окисления липидов, приводящему к неферментативному образованию F2-изопростанов, которые обладают способностью действовать как агонисты рецептора TXA2 [22, 24–26]. Следует отметить, что описанные изменения тромбоцитов у пациентов с СД сохраняются и на фоне хорошего гликемического контроля [19, 20]. Это подтверждает необходимость антиагрегантной терапии больных препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК), в том числе и при достижении целевых значений показателей углеводного обмена.

АСК необратимо ингибирует активность ЦОГ-1 и зависимую от ТКА2 агрегацию тромбоцитов [22]. При вторичной профилактике кардиоваскулярных событий у больных СД преимущественно низкие дозы АСК (75–160 мг) являются доказательно обоснованными и остаются широко рекомендованными при отсутствии противопоказаний [27]. Ситуация в случае первичной профилактики (то есть у больных СД без установленного ССЗ) в последние годы в научных кругах вызывает бурные дискуссии. Прежде всего, речь идет о наиболее важном для практикующего врача при назначении препарата отношении потенциальной кардиопротективной пользы и риска кровотечений.

В 2009 г. был опубликован метаанализ клинических исследований по первичной профилактике у больных СД, включая 95 000 человек с низким риском ССЗ [27]. Результаты свидетельствовали о 12%-ном сокращении числа кардиоваскулярных событий на фоне терапии АСК, но это сопровождалось увеличением геморрагических осложнений, что ставило под сомнение ценность АСК. С тех пор дальнейшие исследования сообщали об аналогичном или близком к такому кардиопротективном эффекте препарата, но риск серьезных кровотечений сохранялся повышенным во всех работах [28]. При анализе в гендерных группах АСК показала одинаковые геморрагические риски и у мужчин, и женщин и аналогичное 12%-ное снижение случаев развития сердечно-сосудистых событий в обеих группах, выразившееся снижением риска ишемического инсульта у женщин и ИМ у мужчин [27]. Недавние крупные исследования у больных СД с умеренным кардиоваскулярным риском не показали приемлемого отношения пользы/риска АСК и не смогли рекомендовать препарат для первичной профилактики [29]. В исследовании ASCEND были рандомизированы 15 480 пациентов с СД без истории ССЗ,

которые получали кишечнорастворимую форму АСК в дозе 100 мг/сут или плацебо [30]. Была показана эффективность препарата в отношении кардиоваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемия или смерть от любой причины) у 658 пациентов (8,5%) в группе аспирина по сравнению с 743 (9,6%) на плацебо (коэффициент соотношения 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97; $p = 0,01$). Эти результаты явились достоверными, несмотря на то, что 83% пациентов находились в группе низкого и среднего СС-риска, следовательно, терапия АСК им не была показана ввиду низкой вероятности развития ССЗ [30], то есть эти данные фактически не затрагивают больных с высоким и очень высоким риском. Очевидно, что именно у этой категории больных (10-летний риск ССЗ более 10%) эффект кишечнорастворимой АСК должен показать еще большую протективность.

Кровотечения были зафиксированы у 314 (4,1%) пациентов на АСК против 245 (3,2%) на плацебо (коэффициент соотношения 1,29, 95% ДИ 1,09–1,52; $p = 0,003$). Не было достоверных различий в фатальных или внутричерепных кровотечениях, и значительная часть (25%) основных кровотечений была в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта. Масштабный метаанализ с участием 142 485 пациентов, которые были рандомизированы на гастропротекторные препараты, включая ингибиторы протонной помпы (ИПП), показал снижение вероятности кровотечений ЖКТ на 60%. То есть прием хорошо известных, безопасных и дешевых препаратов ИПП обеспечивает существенную защиту верхних отделов желудочно-кишечного тракта от кровотечения с коэффициентом риска 0,20 [31]. Возвращаясь к исследованию ASCEND, следует заметить, что только четверть пациентов получала ИПП. Более широкое использование этих препаратов совместно с антиагрегантами поможет получить максимальный эффект первичной профилактики препаратами АСК, особенно у больных, имеющих высокий СС-риск.

Крайне интересные результаты по анализу СС-рисков и эффективности АСК были получены в исследовании с участием 65 231 человека в возрасте от 40 до 79 лет без установленного ССЗ. Категории 10-летнего риска рассчитывались по упрощенной Фрамингемской шкале. Распределение участников по группам риска выявило существенный сдвиг в сторону высокого СС риска больных СД по сравнению с нормогликемическими испытуемыми (табл. 3) [32].

● **Таблица 3.** Распределение больных СД и нормогликемических пациентов по группам риска ССЗ

● **Table 3.** Distribution of patients with diabetes and normoglycemic patients by CVD risk groups

	Низкий риск (n = 8231)	Средний риск (n = 12 409)	Высокий риск (n = 44 591)
Нормогликемия	8202 (99,6)	12 035 (97,0)	32 581 (73,1)
СД	29 (0,4)	374 (3,0)	12 010 (26,9)

Стратификация по СС-риску показала, что в группу с низким риском вошли всего 0,4% больных СД, остальные 99,7% составили нормогликемические испытуемые. В группе среднего риска количество исследуемых с СД составило 3%, а в группе высокого – увеличилось до 26,9%. Таким образом, в группу высокого риска попали 12 010 больных СД по сравнению с 29 и 374 из групп низкого и среднего риска соответственно, что позволяет оценить реальные масштабы вероятности наступления СС-событий в популяции больных СД. Были получены данные, касающиеся использования низких доз АСК в течение среднего периода наблюдения в 11,3 года. В этом исследовании скорректированное отношение рисков кардиоваскулярной смерти в группе АСК по сравнению с контролем составило 0,86; 95% ДИ, 0,68–1,10. Наибольшую эффективность показал препарат при гендерном анализе. Так, у женщин отношение рисков в группах «АСК/контроль» показало значение 0,72 (95% ДИ, 0,51–1,02). Похожие результаты были получены при анализах групп высокого риска с возрастом участников от 50 до 69 и от 50 до 59 лет [32].

При анализе результатов длительной (более 11 лет) терапии препаратами АСК в старшей возрастной группе (возраст >65 лет) прием препарата пациентами с нормальными значениями индекса массы тела не менее 3 раз в неделю был ассоциирован с достоверным снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,82; 95%CI, 0,78–0,85;

р < 0,01) [33]. Еще более убедительные данные о снижении летальных исходов от всех причин (ОР 0,60: 95% ДИ от 0,47 до 0,76; р < 0,001) в общей популяции были получены исследователями, причем протективный эффект АСК в этой работе не был связан с наличием СД (ОР 1,42; р < 0,001) [34].

Доступные за последние 8 лет клинические рекомендации по профилактике ИБС препаратами АСК у больных СД в своем большинстве учитывали возраст больного, уровень АД, значение 10-летнего риска ССЗ и некоторые другие факторы (табл. 4).

Используемые в этих руководствах подходы носят гетерогенный характер и не охватывали многие, часто сопутствующие СД факторы риска кардиоваскулярной патологии. Это существенно затрудняло принятие решения о назначении антиагрегантов.

Действительно, для популяции больных СД оценка кардиоваскулярного риска для последующей стратификации часто затруднена ввиду многообразия проявлений заболевания и его осложнений, а также специфики факторов, являющихся независимыми предикторами ССЗ. Только анализ сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента позволит выбрать оптимальный способ профилактики. Таким образом, для практического здравоохранения важнейшей задачей является разработка единых стратификационных критериев степени риска развития

● **Таблица 4.** Обзор ранее утвержденных клинических рекомендаций Европы и США по первичной профилактике у больных СД препаратами АСК

● **Table 4.** Review of previously approved European and USA clinical guidelines on the use of ASA in the primary prevention of CVD in patients with diabetes

Организация	Рекомендации
Американский коллеж кардиологов/Американская ассоциация изучения заболеваний сердца (American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/AHA, 2019] [35])	Низкие дозы АСК (75–100 мг/сут) могут быть назначены для первичной профилактики в возрасте от 40 до 70 лет больным с высоким риском ССЗ при отсутствии повышенного риска кровотечений
Американская ассоциация изучения заболеваний сердца/Американская диабетическая ассоциация (American Heart Association/ American Diabetes Association [AHA/ADA, 2019] [22])	Можно рассмотреть терапию АСК (75–162 мг/день) в качестве стратегии первичной профилактики у людей с диабетом, которые имеют повышенный сердечно-сосудистый риск, после обсуждения с пациентом преимуществ по сравнению с повышенным риском кровотечения
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association [ADA, 2018] [36])	Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД при увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний после анализа риска кровотечений. Включает как мужчин, так и женщин в возрасте 50 лет с СД и хотя бы одним важным фактором риска (семейная история ССЗ, гипертония, дислипидемия, курение или хроническое заболевание почек/альбуминурия), у которых нет повышенного риска кровотечения (например, пожилой возраст, анемия, заболевание почек)
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association [ADA, 2013] [37])	Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД типа 1 или типа 2 при увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск > 10%). В целевую группу входит большинство мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, у которых есть как минимум один дополнительный фактор риска (семейная история ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия)
Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology [ESC, 2012] [38])	Антитромбоцитарная терапия АСК может быть использована у пациентов с гипертонической болезнью без истории ССЗ при сниженной функции почек или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется для людей с диабетом, у которых нет клинических признаков атеросклеротической болезни
Американский коллеж терапевтов (American College of Chest Physicians [ACCP, 2012] [39])	Больным СД в возрасте ≥50 лет без симптоматики ССЗ показана низкая доза АСК 75–100 мг в день

поражения сердца и сосудов у больных СД, что позволит увеличить превентивность терапии и персонифицировать терапевтические подходы.

На сегодняшний день проведенный метаанализ подтвердил достоверное влияние многих факторов, важных для развития ССЗ при СД [7]. Высокий относительный риск сосудистого заболевания в целом был выше у женщин, в частности в молодом возрасте. Как относительные, так и абсолютные уровни риска были выше у лиц с большим стажем СД и микрососудистыми осложнениями, включая ХБП, протеинурию или ретинопатию. Очень интересная информация была получена шведским национальным регистром СД о распространенности ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 1-го и 2-го типов [3, 4]. 27 195 пациентов с СД 1-го типа были стратифицированы по возрасту и полу. Раннее начало в возрасте от 1 до 10 лет было связано с коэффициентом риска 7,38 для СС-смертности; 30,95 – для острого инфаркта миокарда (ИМ) и 12,9 – для сердечной недостаточности (СН). Дебют СД 1-го типа в возрасте от 26 до 30 лет был ассоциирован с СС-смертностью, ИМ и СН – 3,64; 5,77; 5,07 соответственно. Начало СД 1-го типа в возрасте 1–10 лет привело к потере 17,7 лет жизни у женщин и 14,2 лет у мужчин. Для больных СД 2-го типа огромная выборка из 435 369 пациентов сравнивалась с контролем в течение 4,6 лет. Смертность от ССЗ была 17,15/1000 пациентов в год для СД2 и 12,86/1000 пациентов в год для контроля. В этой группе возраст выявления СД, гликемический контроль и почечные осложнения были основными детерминантами исхода. Хотя СД 1-го типа встречается гораздо реже, чем СД 2-го типа, эти результаты подтверждают существенное снижение продолжительности жизни при СД обоих типов, а особенно удручающе выглядит статистика в отношении молодых больных вообще и молодых женщин с СД 1-го типа в частности, подчеркивая необходимость таргетированной коррекции факторов риска в этих группах.

Таким образом, на основании проведенных исследований для больных СД была предложена стратификация факторов риска с целью формирования групп для первичной профилактики ССЗ.

СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА БОЛЬНЫХ СД

Как отмечено группой европейских экспертов, больной СД с имеющимся ССЗ или комбинацией СД с поражением органа-мишени, таким как протеинурия или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), имеет очень высокий риск (10-летний риск смерти от ССЗ > 10%). Пациенты с СД с тремя или более основными факторами риска или с продолжительностью СД > 20 лет тоже подвергаются очень высокому риску. Кроме того, СД 1-го типа в возрасте 40 лет с ранним началом (в возрасте 1–10 лет), особенно у женщин, также ассоциируется с очень высоким риском ССЗ. Большинство других больных СД имеют высокий риск (10-летний риск смерти от ССЗ 5–10%). Исключение

составляют молодые пациенты (в возрасте до 35 лет) со стажем СД 1-го типа <10 лет и больные с СД 2-го типа в возрасте <50 лет и стажем <10 лет без основных факторов риска. Такие пациенты должны быть включены в группу умеренного риска. Примечательным, но не новым является факт, что больные СД женского пола лишены характерной для общей популяции гендерной протекции в отношении развития ССЗ [27].

● **Таблица 5.** Оценка кардиоваскулярного риска больных СД (ESC и EASD, 2019) [27]

● **Table 5.** Cardivascular risk assessment in patients with diabetes (ESC and EASD, 2019) [27]

Степень риска	Факторы риска
Очень высокий риск	Больные СД с установленной кардиоваскулярной патологией или поражением органов-мишней – 1 или имеющие не менее 3 основных факторов риска – 2 или ранний дебют СД 1-го типа со стажем >20 лет
Высокий риск	Больные СД со стажем >10 лет без поражения органов-мишней – 1, но имеющие любой основной фактор риска – 2
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД 1-го типа в возрасте <35 лет или СД 2-го типа в возрасте <50 лет), имеющие стаж диабета <10 лет, без основных факторов риска – 2

Примечание. 1 – установленная протеинурия, ХБП (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²), гипертрофия левого желудочка или ретинопатия; 2 – возраст, АГ, дислипидемия, курение, ожирение.

Простые и понятные критерии оценки, разработанные в 2019 г. на основании ставших доступными за последние годы результатов клинических исследований, безусловно, облегчают медицинскому сообществу задачу мультифакторного анализа степени СС-риска (табл. 5).

Принятые Европейским обществом кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией изучения диабета (EASD) клинические рекомендации 2019 г. по применению АСК базируются на метаанализах с высокой степенью доказательности. Они рекомендуют использовать низкие дозы препарата у больных СД при «высоком» и «очень высоком» СС-риске и при отсутствии явных противопоказаний (табл. 6) [27]. Как указано экспертами, АСК

● **Таблица 6.** Оценка кардиоваскулярного риска больных СД (ESC и EASD, 2019) [27]

● **Table 6.** Cardivascular risk assessment in patients with diabetes (ESC and EASD, 2019) [27]

Рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD), 2019 г.	Уровень доказательности
У пациентов с СД высокого/очень высокого риска ¹ АСК в дозе 75–100 мг/сут рекомендуется в качестве первичной профилактики при отсутствии четких противопоказаний ²	A
У пациентов с СД с умеренным риском ¹ АСК для первичной профилактики не рекомендуется	B
При использовании низких доз АСК для предотвращения желудочно-кишечного кровотечения рекомендуется использование ИПП	A

¹ См. табл. 5. ² Гастроинтестинальные кровотечения, пептическая язва последние 6 месяцев, нарушение функции печени, аллергия на препарат.

не рекомендована пациентам с СД при «умеренном» сердечно-сосудистом риске (табл. 6). Кроме того, во внимание следует принимать и полученные в результате дополнительных исследований данные, которые могут модифицировать риск из «умеренного» в «высокий» (табл. 5). Такими модификаторами могут являться: атеросклеротическое поражение сонных или бедренных артерий, выявленное с помощью УЗИ/КТ/МРТ; увеличенный >100 кальциевый индекс коронарных артерий, а также результаты коронарной ангиографии или методов функциональной визуализации для скрининга ИБС.

Действующие Американские и Европейские рекомендации 2018–2019 гг. по антиагрегантной терапии больных сахарным диабетом подтверждают обоснованность использования АСК для первичной профилактики кардиоваскулярной патологии.

Список литературы / References

1. Williams R. (ed.) *IDF Diabetes Atlas Committee*. 9th ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>.
2. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3–16. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4711-2>.
3. Rawshani A., Rawshani A., Sattar N., Franzen S., McGuire D.K., Eliasson B. et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(16):1900–1912. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454.
4. Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M. et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
5. Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., Eliasson B., Svensson A.M., Miftaraj M. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:1407–1418. doi: 10.1056/nejmoa1608664.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О. К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(S2-2):4–61. Режим доступа: <https://dia-endojournals.ru/dia/issue/view/1100>.
Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации, статус 2018. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2019;22(S2-2):4–61. (In Russ.) Available at: <https://dia-endojournals.ru/dia/issue/view/1100>.
7. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
8. DeFrongo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108(3 Suppl):3B–24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
9. Yde'n L., Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2012;9(3):170–176. doi: 10.1177/1479164112451581.
10. Ingisser R., Cairns C., Christ M., Hausfater P., Lindahl B., Mair J. et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(8):1639–1649. doi: 10.1016/j.ajem.2012.03.004.
11. Selvin E., Lazo M., Chen Y., Shen L., Rubin J., McEvoy J.W. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014;130(16):1374–1382. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
12. Hendriks S.H., van Dijk P.R., van Hateren K.J., van Pelt J.L., Groenier K.H., Bilo H.J., Bakker S.J., Landman G.W., Kleefstra N. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). *Am Heart J*. 2016;174:43–50. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.015.
13. Galsgaard J., Persson F., Hansen T.W., Jorsal A., Tarnow L., Parving H.H., Rossing P. Plasma high-sensitivity troponin T predicts end-stage renal disease and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92(5):1242–1248. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.018.
14. Gyberg V., De Bacquer D., Kotseva K., De Backer G., Schnell O., Sundvall J., Tuomilehti J., Wood D., Ryde'n L.; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV – a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1171–1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehv008.
15. Opie L.H. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation*. 2008;117(17):2172–2177. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780999.
16. Zaccardi F., Rocca B., Pitocco D., Tanese L., Rizzi A., Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(4):402–410. doi: 10.1002/dmrr.2625.
17. Santilli F., Zaccardi F., Liani R., Petrucci G., Simeone P., Pitocco D. et al. In Vivo Thromboxane-Dependent Platelet Activation is Persistently Enhanced in Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;36(2):e3232. doi: 10.1002/dmrr.3232.
18. Zaccardi F., Rizzi A., Petrucci G., Ciaffardini F., Tanese L., Pagliaccia F. et al. In Vivo Platelet Activation and Aspirin Responsiveness in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):503–509. doi: 10.2337/db15-0936.
19. Zaccardi F., Rocca B., Rizzi A., Ciminello A., Teofili L., Ghirlanda G. et al. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):902–909. doi: 10.1016/j.numecd.2017.06.016.
20. Rocca B., Santilli F., Pitocco D., Mucci L., Petrucci G., Vitacolonna E. et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1220–1230. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x.
21. Patrono C., Rocca B. Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1244. doi: 10.3389/fphar.2019.01244.
22. Rocca B., Patrono C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: A new perspective. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;160:108008. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108008.
23. Ten Cate H., Hemker H.C. Thrombin Generation and Atherothrombosis: What Does the Evidence Indicate? *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8). pii: e003553. doi: 10.1161/JAHA.116.003553.
24. Spectre G., Mobarrez F., Stalesen R., Ostenson C.G., Varon D., Wallen H. et al. Meal intake increases circulating procoagulant microparticles in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2019;30(3):348–355. doi: 10.1080/09537104.2018.1445837.
25. Spectre G., Ostenson C.G., Li N., Hjemdahl P. Postprandial platelet activation is related to postprandial plasma insulin rather than glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(9):2380–2384. doi: 10.2337/db11-1806.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная унифицированная система анализа риска кардиоваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом реализована на сегодняшний день в европейских клинических рекомендациях 2019 г. Это сделало доступным для клиницистов использование малых доз АСК (в комбинации с ингибиторами протонной помпы) как одного из важнейших методов первичной профилактики. Такие современные подходы, безусловно, позволят улучшить статистику сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции больных сахарным диабетом.



Поступила / Received: 02.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 16.03.2020
Принята в печать / Accepted: 18.03.2020

26. Petrucci G., Zaccardi F., Giaretta A., Cavalca V., Capristo E., Cardillo C. et al. Obesity is associated with impaired responsiveness to once-daily low-dose aspirin and in vivo platelet activation. *J Thromb aemost.* 2019;17(6):885–895. doi: 10.1111/jth.14445.
27. Cosentino F., Grant PJ., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/euroheartj/ehz486.
28. Saito Y., Okada S., Ogawa H., Soejima H., Sakuma M., Nakayama M., Doi N., Jinnouchi H., Waki M., Masuda I., Morimoto T. Lowdose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation.* 2017;135(7):659–670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760.
29. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
30. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J. et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529–1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
31. Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H. et al. Effects of gastroprotective drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231–241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
32. Fernandez-Jimenez R., Wang TJ., Fuster V., Blot W.J. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Use Patterns and Impact Across Race and Ethnicity in the Southern Community Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013404. doi: 10.1161/JAHA.119.013404.
33. Loomans-Kropp H.A., Pinsky P., Cao Y., Chan A.T., Umar A. Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *JAMA Network Open.* 2019;2(12):e1916729. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16729.
34. Zhao Y., Jeyaraman K., Burgess P., Connors C., Guthridge S., Maple-Brown L., Falhammar H. All-cause mortality following low-dose aspirin treatment for patients with high cardiovascular risk in remote Australian Aboriginal communities: an observational study. *BMJ Open.* 2020;10(1):e030034. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030034.
35. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease March 2019. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(10):e177–e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
36. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl. 1):1–2. doi: 10.2337/dc18-S101.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl. 1): 11–66. doi: 10.2337/dc13-S011.
38. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
39. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M., Guterman D.D., Sonnenberg F.A. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):637–668. doi: 10.1378/chest.11-2306.

Информация об авторах:

Новиков Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; e-mail: endo@smolgpu.ru

Новиков Кирилл Юрьевич, ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; e-mail: k_nov@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir I. Novikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia; e-mail: endo@smolgpu.ru

Kirill Yu. Novikov, Teaching Assistant, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia; e-mail: k_nov@mail.ru

Эффективность (преимущества) рамиприла при артериальной гипертонии и сахарном диабете с позиции доказательной медицины

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов России; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

АГ и сахарный диабет являются коморбидными заболеваниями, взаимосвязаны общими патофизиологическими механизмами развития, сходными сердечно-сосудистыми осложнениями. Наличие тесной взаимосвязи между АГ и сахарным диабетом обусловлено значимостью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая лежит в основе ремоделирования сердечно-сосудистой системы и развития осложнений. Согласно современным клиническим рекомендациям ингибиторы АПФ являются препаратами выбора при лечении АГ в сочетании с сахарным диабетом. Применение ингибиторов АПФ у пациентов с АГ и диабетом сопровождается снижением относительного риска сердечно-сосудистых исходов и смертности. Представлен научный обзор крупных клинических исследований с результатами эффективности ингибитора АПФ рамиприла у пациентов с АГ и сахарным диабетом. Рамиприл обладает высокой аффинностью к ферментам АПФ-1 и кининазе II, выраженным клиническим и органопротективным эффектами, доказанным влиянием на прогноз. В исследовании HOPE показано снижение риска сердечно-сосудистых исходов и смертности при лечении пациентов высокого риска на фоне терапии рамиприлом на 22% ($p < 0,001$), а в подгруппе пациентов с диабетом – на 25%. В крупном ретроспективном когортном анализе рамиприл имел меньший риск смертности у пациентов с АГ и диабетом в сравнении с другими ингибиторами АПФ (каптоприлом, эналаприлом, фозиноприлом). В ряде исследований (ATLANTIS, MICRO-HOPE, DIABHYCAR) у пациентов с диабетом и МАУ рамиприл способствовал достоверному замедлению прогрессии МАУ и значимому регрессу МАУ, снижению риска развития диабетической нефропатии на 22%, что подтверждает выраженный нефропротективный эффект для первичной и вторичной профилактики нефропатии. В ряде исследований (AASK, HOPE, DREAM, ADaPT) при использовании рамиприла было показано снижение риска развития новых случаев сахарного диабета 2-го типа на 17–36%.

Таким образом, доказательные данные эффективности рамиприла позволили расширить показания к его применению не только для сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, хроническая сердечная недостаточность, ИМ), но и для сахарного диабета и диабетической нефропатии, что значимо отличает препарат в ряду других ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет, ингибиторы АПФ, рамиприл, сердечно-сосудистые исходы, микроальбуминурия, диабетическая нефропатия

Для цитирования: Леонова М.В. Эффективность (преимущества) рамиприла при артериальной гипертонии и сахарном диабете с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2020;(4):50–58. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-50-58.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency (advantages) of ramipril in arterial hypertension and diabetes mellitus from the point of view of evidence-based medicine

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Association for Clinical Pharmacology; 1, Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

AH and diabetes mellitus are comorbid diseases and are interconnected by general pathophysiological mechanisms of development, similar to cardiovascular complications. The presence of a close relationship between AH and diabetes mellitus is due to the importance of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, which underlies the remodeling of the cardiovascular system and the development of complications. According to modern clinical guidelines, ACE inhibitors are the drugs of choice in the treatment of AH in combination with diabetes mellitus. The use of ACE inhibitors in patients with AH and diabetes mellitus is accompanied by a reduction in the relative risk of cardiovascular outcomes and mortality. A scientific review of major clinical studies with the results of efficacy of ACE inhibitor ramipril in patients with AH and diabetes mellitus is presented. Ramipril has a high affinity for ACE-1 and kinase II enzymes, pronounced clinical and organoprotective effects, proven to influence the prognosis. The HOPE study showed a 22% reduction in cardiovascular outcomes and mortality in high-risk patients treated with Ramipril ($p < 0.001$), and a 25% reduction in a subgroup of patients with diabetes mellitus. In a large retrospective cohort analysis, ramipril had a lower risk of mortality in patients with AH and diabetes mellitus compared to other ACE inhibitors (captopril, enalapril, fosinopril). In a number of studies (ATLANTIS, MICRO-HOPE, DIABHYCAR) in patients with diabetes mellitus and MAU, ramipril contributed to a significant slowdown of MAU progression and a significant regression of MAU, reducing the risk of diabetic nephropathy by 22%. This confirms the pronounced nephroprotective effect for primary and secondary nephropathy prevention. Several

studies (AASK, HOPE, DREAM, ADaPT) using ramipril have shown a 17-36% reduction in the risk of the development of new cases of type 2 diabetes mellitus.

Thus, the evidence on the efficacy of ramipril has allowed to expand indications for its use not only for cardiovascular diseases (AH, chronic heart failure, MI), but also for diabetes mellitus and diabetic nephropathy, which significantly differs the drug from other ACE inhibitors.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus, ACE inhibitors, ramipril, cardiovascular outcome, microalbuminuria, diabetic nephropathy

For citation: Leonova M.V. Efficiency (advantages) of ramipril in arterial hypertension and diabetes mellitus from the point of view of evidence-based medicine. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(4):50–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-50-58.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) являются коморбидными заболеваниями и часто сочетаются в клинической практике. АГ у пациентов с диабетом встречается в два раза чаще, чем у пациентов без диабета. Кроме того, пациенты с АГ часто проявляют резистентность к инсулину и подвергаются большему риску развития диабета, чем люди с нормотензией [1]. Сочетание АГ и СД значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек и смертности. Причем спектр осложнений для этих заболеваний совпадает и проявляется микро- и макрососудистыми поражениями сердца, мозга, почек [1, 2]. Так, по данным Фремингемского когортного исследования, охватывающего 4 154 пациенто-лет, наличие АГ у больных сахарным диабетом приводило к повышению риска общей смертности на 72% и риска сердечно-сосудистых осложнений на 57% [3]. А риск сердечно-сосудистых осложнений в длительных когортных исследованиях среди пациентов с АГ, имеющих в анамнезе СД, повышается более чем в два раза [4, 5].

АГ и диабет тесно взаимосвязаны из-за сходных факторов риска и общих патофизиологических механизмов сосудистых нарушений, среди которых дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление, ремоделирование сосудов и ригидность сосудистой стенки, атеросклероз [1, 6].

Наличие тесной взаимосвязи между АГ и СД обусловлено значимостью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая способствует развитию воспаления и окислительного стресса, приводящих к необратимому повреждению сосудистой стенки [1, 2].

Ингибиторы АПФ конкурентно ингибируют ключевой фермент РААС, обеспечивающий превращение неактивного ангиотензина I в биоактивный нейрогуморальный пептид ангиотензин II (АТII). Помимо непосредственных эффектов ингибиторов АПФ, связанных с блокированием образования АТII, таких как вазодилатация, натрийурез, снижение активности симпатоадреналовой системы, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, фибринолиз, антипролиферативное действие на сосудистую стенку, миокард, мезангиум почечного клубочка, препараты вмешиваются в активность кининовой системы и препятствуют деградации брадикинина на тканевом уровне, который стимулирует секрецию оксида азота (NO)

в эндотелии, обеспечивая дополнительное вазодилатирующее, антипролиферативное и органопротективное действие в органах-мишениях [7, 8]. Важным является метаболическое действие брадикинина в виде усиления опосредованного инсулином транспорта глюкозы через клеточные мембранны и утилизации глюкозы мышечными клетками, что обеспечивает метаболические эффекты ингибиторов АПФ [9].

Ингибиторы АПФ не только показали нейтральный метаболический эффект у пациентов с АГ и СД, но и существенно улучшили прогноз в данной категории больных. В крупном метаанализе Cheng J. et al., включавшем 35 клинических исследований с применением ингибиторов АПФ у пациентов с СД ($n = 32\,827$), препараты значительно снижали риск общей смертности на 13%, сердечно-сосудистой смертности на 17%, основные сердечно-сосудистые события на 14% в отличие от препаратов класса АРА [10].

В международных и отечественных клинических рекомендациях по лечению АГ последних лет основной группой лекарственных препаратов для лечения АГ у пациентов с СД, протеинурией или микроальбуминурией (МАУ) являются блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТII) – класс рекомендаций 1, уровень доказательности А [11–14]. Кроме того, в международном консенсусе экспертов применение ингибиторов АПФ показано для вторичной профилактики пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, которые имеют сердечно-сосудистые заболевания и/или диабет, острый инфаркт миокарда на фоне диабета – класс рекомендаций 1, уровень доказательности А [7].

Рамиприл является важным представителем класса ингибиторов АПФ благодаря высокой аффинности к обоим ферментам АПФ-1 и кининазе II, выраженным клиническим и органопротективным эффектам, доказанному влиянию на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях [15]. По степени аффинности к АПФ-1 и кининазе определяется индекс брадикинин/АТI, от которого зависят основные фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ. Рамиприл отличается от многих других ингибиторов АПФ более выраженным брадикининовыми эффектами и экспрессией NO-синтазы, участвующими в вазопротективном действии [16, 17].

Рамиприл – высоколипофильный ИАПФ, с высокой тканевой специфичностью к АПФ, большой продолжи-

тельностью ингибирующего действия на АПФ (около 24 ч), не содержит сульфидрильной группы, оказывающей негативные нефротоксические и гематотоксические побочные эффекты.

Показаны метаболические эффекты рамиприла: повышение чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе [15].

Таким образом, рамиприл обладает рядом клинико-фармакологических преимуществ среди препаратов класса ингибиторов АПФ.

Результаты клинической и органопротективной эффективности рамиприла при АГ и других сердечно-сосудистых заболеваниях публиковались ранее [18, 19]. В настоящем научном обзоре представлен обзор клинических исследований рамиприла при коморбидности АГ и диабета.

РАМИПРИЛ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ ПРИ АГ И ДИАБЕТЕ

Исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было первым крупным международным исследованием в оценке влияния рамиприла на отдаленные сердечно-сосудистые исходы при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или СД в сочетании с другими факторами риска [20]. Оно включало более 9 500 пациентов, и средний период наблюдения составил 4,5 лет. В группе лечения рамиприлом были получены убедительные результаты преимуществ в виде достоверного снижения риска для комбинированной конечной точки (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечно-сосудистой смертности) на 22% ($p < 0,001$). В рамках данного исследования был проведен анализ результатов в подгруппе пациентов с СД [21]. В общей сложности 3 577 больных с СД (средний возраст 65 лет) были randomизированы для приема рамиприла в дозе 10 мг/сут или плацебо. Группы были сопоставимы по длительности анамнеза диабета (в среднем 11 лет), уровню гликированного гемоглобина, сывороточного креатинина, микральбуминурии, индексу альбумин/креатинин, объему гипогликемической терапии. Сердечно-сосудистые заболевания имели 69% пациентов, а 56% – АГ. К концу иссле-

дования частота комбинированного первичного исхода была значительно меньше в группе лечения рамиприлом и снижение относительного риска в сравнении с группой плацебо составило 25% (рис. 1). Преимущество рамиприла в снижении риска комбинированного первичного исхода проявлялось в различных подгруппах пациентов и не зависело от наличия или отсутствия анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, АГ или МАУ, типа диабета. Анализ вторичных сердечно-сосудистых исходов также был достоверно снижен в группе лечения рамиприлом (табл. 1).

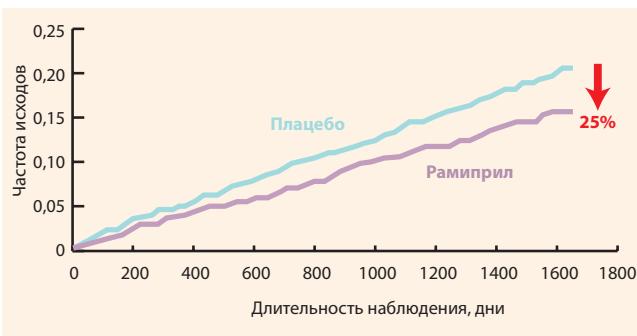
Таким образом, в исследовании HOPE рамиприл показал дополнительные преимущества на фоне сопутствующей фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний и СД, что обосновывает целесообразность его применения у данной категории больных. В дополнительном анализе экономической эффективности рамиприла по результатам исследования HOPE проводился расчет показателя NNT (number-needed-to-treat), который составил 6 пациентов для предотвращения какого-либо одного исхода в течение 4,5 лет, 23 пациента для предотвращения первичного комбинированного исхода, а также 15 – для предотвращения любого макро- или микрососудистого события в диабетической когорте [22].

● **Таблица 1.** Частота сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании HOPE

● **Table 1.** Frequency of cardiovascular outcomes in patients with DM and high cardiovascular risk in the HOPE study

Исходы (частота, %)	Рамиприл (n = 1 808)	Плацебо (n = 1 769)	Снижение OR	Значимость
Первичная комбинированная точка (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смертность)	15,3%	19,8%	25%	$p = 0,0004$
Сердечно-сосудистая смертность	6,2%	9,7%	37%	$p < 0,0001$
ИМ	10,2%	12,9%	22%	$p = 0,01$
Инсульт	4,2%	6,1%	33%	$p = 0,0074$
Общая смертность	10,8%	14%	24%	$p = 0,004$

Примечание. OR – относительный риск (адапт. из [21]).



- **Таблица 2.** Сравнение относительного риска развития общей смертности в когорте пациентов с АГ для разных ингибиторов АПФ против рамиприла
Table 2. Comparison of the relative risk of total mortality in a cohort of patients with AH for various ACE inhibitors compared to ramipril

Группы пациентов	ОР (ДИ) против рамиприла				
	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Фозиноприл	Периндоприл
Все больные с АГ	1,276 (1,241–1,313)	1,083 (1,052–1,114)	1,018 (0,985–1,053)	1,084 (1,048–1,120)	1,003 (0,969–1,039)
Больные с АГ и СД	1,32 (1,26–1,38)	1,12 (1,07–1,18)	1,06 (1,00–1,12)	1,12 (1,06–1,18)	1,03 (0,97–1,09)

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – 95% доверительный интервал; 1 – эффект рамиприла, >1 – худший эффект препаратов сравнения (адапт. из [23]).

В крупном ретроспективном когортном анализе Chang C.H. и соавт. изучали эффект влияния разных ингибиторов АПФ на смертность пациентов с АГ (n = 989 489) [23]. Анализ проводился в отношении рамиприла в сравнении с другими часто назначаемыми препаратами класса ингибиторов АПФ: каптоприлом, эналаприлом, лизиноприлом, фозиноприлом, периндоприлом; длительность наблюдения составляла от 3,5 до 4,5 лет. Рассчитывали относительный риск общей смертности в сравнении с рамиприлом исходя из его более высокой эффективности (табл. 2). Результаты показали, что общая смертность может различаться в зависимости от препарата. В группе каптоприла отмечался самый высокий уровень общей смертности (117,8 на 1 000 000 пациенто-дней) по сравнению с другими ингибиторами АПФ (54,3–79,4 на 1 000 000 пациенто-дней). Относительный риск смертности на фоне лечения каптоприлом, эналаприлом, фозиноприлом достоверно превышал эффект рамиприла в общей группе пациентов с АГ, а также в подгруппе пациентов с АГ и СД. Таким образом, среди других ингибиторов АПФ рамиприл оказался наиболее эффективным у пациентов с АГ и диабетом.

РАМИПРИЛ И ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ АГ И ДИАБЕТЕ

Эффективность рамиприла при диабетической нефропатии изучалась в ряде клинических исследований с разными дизайнами.

В первом небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в Италии изучалась эффективность влияния рамиприла в малой дозе (1,25 мг/сут) на уровень экскреции альбумина у 122 пациентов с СД2 с МАУ и нетяжелой АГ [24]. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. В группе рамиприла отмечалось снижение скорости экскреции альбумина с 62 до 45 мкг/мин и 53 мкг/мин через 1 и 6 месяцев соответственно, тогда как в группе плацебо уровень экскреции альбумина возрастал с 65 до 72 и 83 мкг/мин соответственно (различия между группами $p < 0,01$). При этом никакой существенной динамики уровня АД в обеих группах не наблюдалось.

Таким образом, низкие дозы рамиприла предотвращают прогрессирующую повышение уровня экскреции альбумина у пациентов с диабетической микроальбуминурией.

В Великобритании и Ирландии проведено многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследо-

вание ATLANTIS (Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects) у пациентов с диабетической нефропатией и МАУ для изучения влияния разных доз рамиприла на экскрецию альбумина [25]. Включено в исследование 140 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с СД1 и персистирующей МАУ, определяемой как скорость экскреции альбумина с мочой 20–200 мкг/мин, и нелеченой АГ (<150/90 мм рт. ст. для пациентов в возрасте до 50 лет и <165/90 мм рт. ст. для пациентов в возрасте 50–65 лет). Пациенты были рандомизированы в три группы: прием малой дозы (1,25 мг/сут), стандартной дозы (5 мг/сут) рамиприла и плацебо; длительность наблюдения составила 2 года. Первичным исходом оценивали частоту прогрессирования от МАУ до макроальбуминурии (скорость экскреции альбумина > 200 мкг/мин); вторичными исходами были частота регрессии до нормоальбуминурии (скорость экскреции альбумина < 20 мкг/мин), а также динамика скорости экскреции альбумина, сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от исходного уровня. В конце исследования не было получено достоверного замедления прогресса МАУ до макроальбуминурии в группе лечения рамиприлом в сравнении с группой плацебо, но по вторичному исходу регресса до нормоальбуминурии различия были достоверны – 31,9% на рамиприле против 4,3% на плацебо (табл. 3). Кроме того, в группе лечения рамиприлом отмечалось достоверное уменьшение скорости экскреции альбумина уже через 6 месяцев (с 49 до 36 мкг/мин для дозы 1,25 мг/сут и с 45 до 38 мкг/мин для дозы 5 мг/сут;

- **Таблица 3.** Динамика течения МАУ на фоне терапии рамиприлом у пациентов с диабетической нефропатией в исследовании ATLANTIS

Table 3. Dynamics of MAU flow against the background of ramipril therapy in patients with diabetic nephropathy in the ATLANTIS study

Группы пациентов	Прогресс МАУ до макроальбуминурии (частота %)	Регресс МАУ до нормоальбуминурии (частота %)
Плацебо (n = 46)	10,9	4,3
Рамиприл 1,25 мг/сут (n = 46)	4,5 *p = 0,42	11,4 *p = 0,053
Рамиприл 5 мг/сут (n = 46)	9,1	20,5

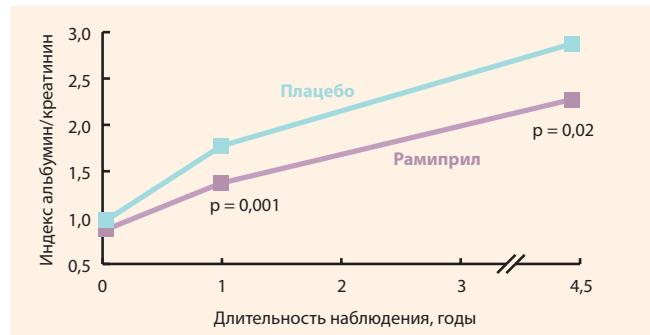
* Статистическая значимость различий между объединенной группой лечения рамиприлом и плацебо (адапт. из [25]).

$p = 0,032$) и сохранялось в течение последующих 18 месяцев, тогда как в группе плацебо экскреция альбумина постоянно возрастала (с 54 до 70 мкг/мин). Существенного изменения СКФ на фоне лечения рамиприлом не наблюдалось. Но в группе рамиприла в дозе 5 мг/сут было отмечено небольшое достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c ($p < 0,01$).

В субисследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation) изучали динамику микроальбуминурии, сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД на фоне лечения рамиприлом в дозе 10 мг/сут [21]. Оценивали уровень экскреции альбумина с мочой и индекс альбумин/креатинин в начале исследования, через 1 год и в конце исследования (через 4,5 лет) и частоту развития явной нефропатии (уровень экскреции альбумина > 200 мкг/мин, или уровень альбуминурии > 300 мг/сут, или индекс альбумин/креатинин > 36 мг/ммоль). В ходе исследования в группе рамиприла отмечалось достоверное снижение уровня альбуминурии и индекса альбумин/креатинин (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Динамика среднего значения индекса альбумин/креатинин у пациентов с СД в субисследовании MICRO-HOPE (адапт. из [21])

● **Figure 2.** Dynamics of the mean albumin/creatinine index value in patients with DM in the MICRO-HOPE subresearch (adapted from [21])



К концу периода наблюдения частота явной нефропатии составила 6,8 и 8,5% в группах рамиприла и плацебо ($p = 0,045$) и снижение относительного риска развития явной нефропатии в группе рамиприла составило 22% [26]. У пациентов с СД и без МАУ применение рамиприла приводило к недостоверному снижению риска развития явной нефропатии на 9%. Использование комбинированного микрососудистого осложнения, состоящего из нефропатии, диализа, лазерной терапии для ретинопатии, ассоциировалось со значительным снижением относительного риска на 15% в группе рамиприла ($p = 0,05$). При дополнительном анализе экономической эффективности рамиприла по результатам субисследования MICRO-HOPE был проведен расчет показателя NNT (number-needed-to-treat), который составил 15 пациентов для предотвращения микрососудистого исхода в диабетической когорте [22].

В другом крупном международном исследовании DIABHYCAR (Noninsulin-Dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria, Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril) изучалось влияние рамиприла в низкой дозе на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2 с МАУ или протеинурией [27]. В исследование было включено 4 912 больных с СД в возрасте старше 50 лет, которые принимали пероральные противодиабетические препараты и имеют постоянную МАУ или протеинурию (экскреция альбумина с мочой > 20 мг/л) и уровень сывороточного креатинина < 150 мкмоль/л. Пациенты были рандомизированы в две группы: группу рамиприла в дозе 1,25 мг/сут и группу плацебо; длительность наблюдения составила в среднем 4 года. Первичным комбинированным исходом была частота сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, сердечной недостаточности, терминальной стадии почечной недостаточности. Анализ результатов не показал значимого влияния малой дозы рамиприла на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД и альбуминурией ($OP = 1,03$). Вместе с тем в группе рамиприла наблюдалась тенденция к большей частоте регрессии от МАУ до нормоальбуминурии (27% против 23% на плацебо; снижение относительного риска 14%, $p < 0,07$).

Таким образом, все представленные исследования подтвердили выраженный нефропротективный эффект рамиприла у пациентов с СД в виде уменьшения МАУ и предотвращения прогрессии диабетической нефропатии как в малых (в КИ DIABHYCAR и ATLANTIS), так и в высокой дозе (в КИ MICRO-HOPE). Кроме того, нефропротективный эффект наблюдался в разных категориях пациентов по сердечно-сосудистому риску (при более низкой частоте сердечно-сосудистых заболеваний в КИ DIABHYCAR – 22% и более высокой частоте в КИ HOPE и MICRO-HOPE – 68%), что позволяет констатировать эффект для первичной и вторичной профилактики диабетической нефропатии.

РАМИПРИЛ И НОВЫЕ СЛУЧАИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

АГ и СД не только являются коморбидными заболеваниями, но и предрасполагают к развитию новых случаев диабета. По данным крупного когортного исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities), включавшего пациентов с АГ и нормотензивных пациентов ($n = 12\,550$), показатели заболеваемости сахарным диабетом в течение 6-летнего периода наблюдения составили 29,1 и 12,0 на 1000 пациенто-лет соответственно, что соответствовало относительному риску 2,43, и впервые была выявлена связь риска развития новых случаев СД с классом антигипертензивных препаратов [28]. Данная закономерность наличия метаболического эффекта влияния антигипертензивных препаратов на риск развития СД в дальнейшем получила подтверждение в ряде мета-анализов [29, 30]. При этом блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и АРА) не только обладают метаболической нейтральностью, но и способны снижать риск новых случаев СД на 25% при длительной терапии пациентов с АГ [31–33].

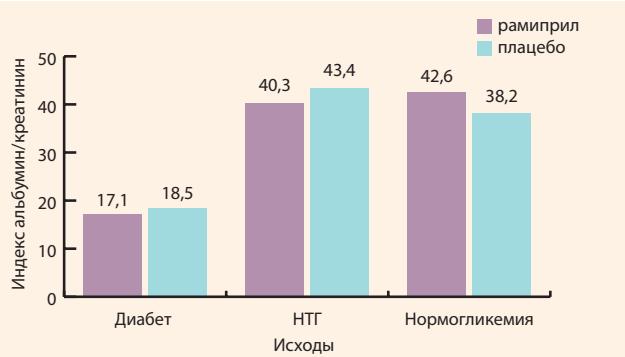
Было продемонстрировано, что РААС связана с инсулино-резистентностью у пациентов с АГ: АТII увеличивает выработку глюкозы в печени, снижает чувствительность к инсулину и способствует развитию резистентности к инсулину. Поэтому блокада РААС может улучшать не только кровообращение и утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой, но и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и стимулировать дифференциации адипоцитов через АТ-рецепторы [30–32]. Кроме того, метаболические свойства брадикинина и простагландинов способствуют усилению опосредованного инсулином транспорта глюкозы через клеточные мембранны, утилизации глюкозы и повышению чувствительности тканей к инсулину [9]. Таким образом, ингибиторы АПФ имеют гемодинамические и непрямые (негемодинамические) механизмы протекции против развития диабета.

В исследованиях AASK и HOPE впервые было отмечено, что применение рамиприла у пациентов с АГ предотвращает развитие СД (ОР = 0,64 и ОР = 0,67 соответственно) [20, 34]. В дальнейшем метаболические эффекты рамиприла у пациентов с АГ и преддиабетом изучались в двух крупных клинических исследованиях – DREAM и ADaPT.

В исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) изучался эффект влияния рамиприла на риск развития новых случаев СД в сравнении с розиглитазоном [35]. В исследование было включено 5 269 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, но с нарушенным уровнем глюкозы натощак ($<7,0$ ммоль/л) или с нарушенной толерантностью к глюкозе ($7,8$ – $11,1$ ммоль/л) для приема рамиприла (до 15 мг/сут) или плацебо; длительность наблюдения составила в среднем 3 года. Первичной конечной точкой был диагностированный диабет или смерть. Смерть была включена, чтобы объяснить возможность, что диабет может развиваться с разной скоростью у людей, которые умирают и выживают. Диабет диагностировали по уровню глюкозы в плазме натощак ($>7,0$ ммоль/л) или уровню глюкозы после нагрузки ($>11,1$ ммоль/л), с подтверждением в другой день.

● **Рисунок 3.** Доли пациентов с новым СД, НТГ и нормогликемией к концу исследования DREAM (адапт. из [35])

● **Figure 3.** Share of patients with new SD, IGT and normoglycemia by the end of DREAM study (adapted from [35])

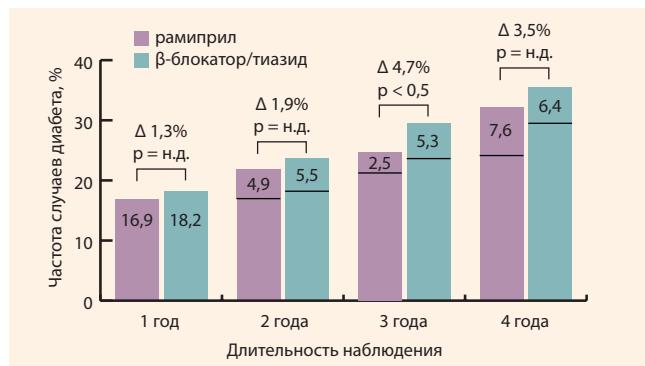


Основными вторичными исходами были совокупность сердечных (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, процедуры реваскуляризации, сердечная недостаточность, впервые возникшая стенокардия) и почечных событий (на основании измерений мочи и крови), а также уровни глюкозы и регресс до нормогликемии. Частота первичной конечной точки существенно не различалась между группой рамиприла и группой плацебо (18,1 и 19,5%; ОР 0,91; $p = 0,15$), а также по частоте развития СД (17,1 и 18,5%; ОР 0,91; $p = 0,15$). Вместе с тем к концу исследования в группе получавших рамиприл отмечался достоверный регресс к нормогликемии в сравнении с плацебо (ОР 1,16; $p = 0,001$) (рис. 3). Так, средний уровень глюкозы в плазме натощак не был значительно снижен в группе рамиприла (5,70 ммоль/л против 5,74 ммоль/л на плацебо, $p = 0,07$), тогда как уровень глюкозы после нагрузки глюкозой был значительно ниже в группе рамиприла (7,50 ммоль/л против 7,80 ммоль/л на плацебо, $p = 0,01$).

Исследование ADaPT (ACE inhibitor-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes) представляет собой открытое 4-летнее проспективное параллельное исследование IV фазы с дизайном, максимально адаптированным к условиям реальной практики в Германии [36]. Целью исследования было сравнение эффективности рамиприла против терапии β -блокаторами и тиазидами у пациентов с высоким риском развития СД. Включено 2 050 пациентов (средний возраст 61 год) со средним уровнем HbA1c 5,6%; 57,8% пациентов имели АГ. Первичным критерием оценки было первое проявление СД2 (уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л); дополнительными критериями были ухудшение преддиабета (увеличение HbA1c на 10% по сравнению с исходным уровнем, повышение уровня глюкозы натощак и изменение HbA1c); длительность наблюдения составила 4 года. В течение периода наблюдения в группе рамиприла частота развития новых случаев диабета была достоверно меньше, чем в группе « β -блокатор/тиазид», уже через 3 года – 24,4% против 29,5% ($p < 0,05$) (рис. 4), при этом снижение относительного риска составило 17% (ОР = 0,83). По

● **Рисунок 4.** Частота случаев выявления СД в исследовании ADaPT (адапт. из [36])

● **Figure 4.** Frequency of detecting DM in ADaPT study (adapted from [36])



другим исходам динамики уровня гликемии различий между группами лечения не было: уровень HbA1c составил $6,0 \pm 0,7\%$ в обеих группах через 4 года, а увеличение $> 10\%$ HbA1c отмечалось у 34,9% пациентов в группе рамиприла и 34,8% в группе « β -блокатор/тиазид» к концу исследования.

Важно отметить благоприятное влияние рамиприла на уровень МАУ. Так, исходный уровень МАУ был выше в группе рамиприла по сравнению с группой « β -блокатор/тиазид» ($33,8 \pm 131,4$ против $19,4 \pm 38,2$ мг/дл; $p < 0,01$). Через 4 года наблюдалось достоверное снижение МАУ на 30% в группе рамиприла (до $23,6 \pm 67,0$ мг/дл; $p < 0,05$), а в группе « β -блокатор/тиазид» МАУ увеличивалась на 128% (до $44,3 \pm 255,4$ мг/дл; $p < 0,01$). Также было отмечено значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в пользу рамиприла ($p = 0,033$) [36].

Таким образом, в обоих исследованиях была подтверждена эффективность рамиприла в предупреждении развития новых случаев диабета у пациентов не только с высоким сердечно-сосудистым риском, но и имеющих преддиабет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рамиприл является одним из наиболее активных препаратов класса ингибиторов АПФ с доказанной эффек-

тивностью в крупных клинических работах. В исследованиях у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, с АГ и СД, рамиприл достоверно предупреждает наступление неблагоприятных исходов и смертность, причем этот эффект не зависит от гипотензивного действия. Имеется большая доказательная база по нефропротективной эффективности рамиприла на фоне СД и диабетической нефропатии, которая свидетельствует о выраженном антипротеинурическом эффекте и предупреждении поражения почек. Прослеживается дозозависимый эффект рамиприла по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения – предпочтительнее высокие дозы, тогда как для предотвращения и регресса диабетической нефропатии показана эффективность малых и высоких доз. Дополнительным благоприятным эффектом рамиприла является предупреждение риска развития новых случаев диабета у пациентов высокого риска развития и в преддиабетическом состоянии.

Учитывая доказательные данные эффективности рамиприла, показаниями к его применению являются не только сердечно-сосудистые заболевания (АГ, хроническая сердечная недостаточность, ИМ), но и сахарный диабет, диабетическая нефропатия, что значимо отличает препарат в ряду других ингибиторов АПФ.

Поступила / Received: 05.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 20.03.2020

Принята в печать / Accepted: 24.03.2020



Список литературы

- Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya L.R., Manrique C., Sowers J.R. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;34(1):103–122. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
- Chen G., McAlister F.A., Walker R.L., Hemmelgarn B.R., Campbell N.R. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(5):891–897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33(5):1130–1134. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1130.
- Safar M.E., Gnakanéne J.B., Bahous S.A., Yannoutsos A., Thomas F. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Overall and Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2017;69(6):1029–1035. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08962.
- Volpe M., Battistoni A., Savoia C., Tocci G. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(5):353–363. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02.
- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P. et al. Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(16):1454–1470. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.003.
- Regoli D., Gobeil F.J. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system. *Vascul Pharmacol.* 2015;64:1–10. doi: 10.1016/j.vph.2014.12.003.
- Gavras I., Gavras H. Metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition: the role of bradykinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9(4):323–328. Available at: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Abstract/2002/08000/Metabolic_effects_of_angiotensin_converting_enzyme.5.aspx.
- Cheng J., Zhang W., Zhang X., Han F., Li X., He X., Li Q., Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):773–785. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–2219. doi: 10.1093/euroheart/eht151.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/euroheart/ehy339.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и соавт. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник.* 2015;(1):3–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23169125>.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs.* 1995;49(3):440–466. doi: 10.2165/00003495-199549030-00008.
- Conconi C., Francolini G., Olivares A., Comini L., Bachetti T., Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol.* 2007;577(1–3):1–6. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
- Comini L., Bachetti T., Cargnoni A., Bastianon D., Gitti G.L., Conconi C., Ferrari R. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ACE inhibitors are not equivalent. *Pharm Res.* 2007;56(1):42–48. doi: 10.1016/j.phrs.2007.03.004.
- Гайсенов О.В., Марцевич С.Ю., Белолипецкая В.Г. Комплексная органопротекция у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: возможности рамиприла с позиций доказательной медицины. *Кардиология.* 2013;(9):90–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20809727>

19. Леонова М.В. Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертонии. *Consilium Medicum*. 2014;(01):7–12. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2014/.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
21. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253–259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/10675071/>.
22. Fisher M., Small M., Kesson C. HOPE and MICRO-HOPE: review of the results and implications for people with diabetes. *Coronary Health Care*. 2001;5(1):41–44. doi: 10.1054/che.2001.0111.
23. Chang C.H., Lin J.W., Caffrey J.L., Wu L.C., Lai M.S. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):823–830. doi: 10.1093/ajh/hpu237.
24. Trevisan R., Tiengo A., for the North-East Italy Microalbuminuria Study Group. Effect of Low-Dose Ramipril on Microalbuminuria in Normotensive or Mild Hypertensive Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Am J Hypertens*. 1995;8(9):876–883. doi: 10.1016/0895-7061(95)00162-i.
25. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T., O' Callaghan C.J., Viberti G.C. Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1823–1829. doi: 10.2337/diacare.23.12.1823.
26. Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(S3):82–85. doi: 10.1002/dmrr.285.
27. Marre M., Lievre M., Chatellier G., Mann J.F., Passa P., Ménard J. DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*. 2004;328(7438):495. doi: 10.1136/bmj.37970.629537.0D.
28. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(13):905–912. doi: 10.1056/NEJM200003303421301.
29. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
30. Li Z., Li Y., Liu Y., Xu W., Wang Q. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1348–1356. doi: 10.1111/jch.13108.
31. Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O'Keefe J.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821–826. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.051.
32. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99(7):1006–1012. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.068.
33. Al-Mallah M., Khawaja O., Sinno M., Alzohaili O., Samra A.B. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2010;17(5):448–456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/20865674/>.
34. Norris K., Bourgoigne J., Gassman J., Hebert L., Middleton J., Phillips R.A. et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):739–751. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.08.004.
35. DREAM Trial Investigators. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanas F., Probstfield J., Fodor G., Holman R.R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.
36. Zidek W., Schrader J., Lüders S., Matthaei S., Hasslacher C. et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:1. doi: 10.1186/1475-2840-11-1.

References

- Petrie J.R., Guzick T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya L.R., Manrique C., Sowers J.R. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):103–122. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
- Chen G., McAlister F.A., Walker R.L., Hemmelgarn B.R., Campbell N.R. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(5):891–897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1130–1134. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1130.
- Safar M.E., Gnakanéne J.B., Bahous S.A., Yannoutsos A., Thomas F. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Overall and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2017;69(6):1029–1035. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08962.
- Volpe M., Battistoni A., Savoia C., Tocci G. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):353–363. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02.
- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P. et al.; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(16):1454–1470. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.003.
- Regoli D., Gobeil F.J. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system. *Vascul Pharmacol*. 2015;64:1–10. doi: 10.1016/j.vph.2014.12.003.
- Gavras I., Gavras H. Metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition: the role of bradykinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002;9(4):323–328. Available at: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Abstract/2002/08000/Metabolic_effects_of_angiotensin_converting_enzyme.5.aspx.
- Cheng J., Zhang W., Zhang X., Han F., Li X., He X., Li Q., Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):773–785. doi: 10.1001/jamaintermmed.2014.348.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Chazova I.E., Osipkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Clinical guidelines Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskiy vestnik = Cardiology Bulletin*. 2015;(1):3–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23169125>.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X_2019.1.190179.
- Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49(3):440–466. doi: 10.2165/00003495-199549030-00008.
- Conconi C., Francolini G., Olivares A., Comini L., Bachetti T., Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*. 2007;577(1–3):1–6. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
- Comini L., Bachetti T., Cargnoni A., Bastianon D., Gitti G.L., Conconi C., Ferrari R. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ACE inhibitors are not equivalent. *Pharm Res*. 2007;56(1):42–48. doi: 10.1016/j.phrs.2007.03.004.

18. Gaisenok O.V., Martsevich S.Yu., Belotipetskayi V.G. Comprehensive Organoprotection in Patients With High Cardiovascular Risk: the Possibility of Ramipril From Positions of Evidence-Based Medicine. *Kardiologiya*. 2013;(9):90-4. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20809727>.
19. Leonova M.V. Organoprotective effects of ramipril in the treatment of arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2014;(01):7–12. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2014/.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. doi: 10.1056/NEJM20001203420301.
21. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253–259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675071>.
22. Fisher M., Small M., Kesson C. HOPE and MICRO-HOPE: review of the results and implications for people with diabetes. *Coronary Health Care*. 2001;5(1):41–44. doi: 10.1054/che.2001.0111.
23. Chang C.H., Lin J.W., Caffrey J.L., Wu L.C., Lai M.S. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):823–830. doi: 10.1093/ajh/hpu237.
24. Trevisan R., Tiengo A., for the North-East Italy Microalbuminuria Study Group. Effect of Low-Dose Ramipril on Microalbuminuria in Normotensive or Mild Hypertensive Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Am J Hypertens*. 1995;8(9):876–883. doi: 10.1016/0895-7061(95)00162-i.
25. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T., O' Callaghan C.J., Viberti G.C.; ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1823–1829. doi: 10.2337/diacare.23.12.1823.
26. Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(S3):S82–S85. doi: 10.1002/dmrr.285.
27. Marre M., Lievre M., Chatellier G., Mann J.F., Passa P., Ménard J.; DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*. 2004;328(7438):495. doi: 10.1136/bmj.37970.629537.0D.
28. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(13):905–912. doi: 10.1056/NEJM200003303421301.
29. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
30. Li Z., Li Y., Liu Y., Xu W., Wang Q. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1348–1356. doi: 10.1111/jch.13108.
31. Abuissa H., Jones P.G., Marsz S.P., O'Keefe J.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821–826. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.051.
32. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99(7):1006–1012. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.068.
33. Al-Mallah M., Khawaja O., Sinno M., Alzohaili O., Samra A.B. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2010;17(5):448–456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865674/>.
34. Norris K., Bourgoigne J., Gassman J., Hebert L., Middleton J., Phillips R.A., et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):739–751. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.08.004.
35. DREAM Trial Investigators. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanas F., Probstfield J., Fodor G., Holman R.R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.
36. Zidek W., Schrader J., Lüders S., Matthaei S., Hasslacher C., et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:1. doi: 10.1186/1475-2840-11-1.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, клинический фармаколог, член межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России»; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail: anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. of Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, clinical pharmacologist, Member of the Interregional Public Organization “Association of Clinical Pharmacologists” of Russia; 1, Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: anti23@mail.ru

Дискогенная нерадикулярная боль в спине: анализ клинического случая

О.В. Воробьева, ORCID: 0000-0001-5070-926X, e-mail: ovvorobeva@mail.ru

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

Резюме

Боль в спине часто рассматривается под диагностической рубрикой «неспецифическая боль» в связи с трудностью идентификации первичного источника боли в обыденной клинической практике. Однако, несмотря на трудности в выяснении специфической этиологии хронической боли в спине, диагностические процедуры могут выявить ее источник у 90% пациентов. Мы сообщаем о клиническом случае типичной дискогенной боли.

Боль длительностью 6 недель, возникшая после упражнений со штангой у 42-летнего мужчины, привела к потере профессиональной занятости. Боль локализовалась по средней линии поясницы (аксиальная боль), усиливалась в положении сидя. Компьютерная томография выявила субхондральные изменения тел позвонков L5-S1 (Модик-1). Комплексный диагностический подход, включая вибротест, позволил диагностировать дегенеративное заболевание дисков (дископатию сегмента L5-S1) с подострой дискогенной болью. Пациент получал Дексалгин® 25 в дозе 25 мг x 3 раза в день в сочетании с омепразолом 20 мг в день в течение 5 дней, затем был переведен на Нимесил 200 мг в день в два приема. В качестве адьювантной терапии был использован комплексный препарат из группы SYSADOA, содержащий глюкозамин и хондроитин. После шести недель терапии интенсивность боли снизилась на 70% (2 балла по ВАШ, что соответствует уровню мягкого болевого синдрома) от первоначального уровня.

Этот клинический случай подчеркивает важность точной диагностики болей в спине и демонстрирует возможности успешного комплексного консервативного лечения дискогенной боли в условиях первичного поликлинического звена.

Ключевые слова: дегенеративные изменения межпозвонковых дисков; дискогенные боли; концепция «активной» дископатии; субдиагноз боли в спине, терапевтические стратегии

Для цитирования: Воробьева О.В. Дискогенная нерадикулярная боль в спине: анализ клинического случая. *Медицинский совет*. 2020;(4):60–65. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-60-65.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Discogenic non-radicular low back pain: a clinical case report

Olga V. Vorob'eva, ORCID: 0000-0001-5070-926X, e-mail: ovvorobeva@mail.ru

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

Abstract

Back pain is often considered under the diagnostic heading “nonspecific pain” because of difficulties in identifying the primary source of pain in everyday clinical practice. However, despite the difficulties in identifying the specific etiology of chronic low back pain, diagnostic procedures can identify its source in 90% of patients. We report a clinical case of typical discogenic pain.

The 6-week pain, which developed after barbell exercising in a 42-year-old man, resulted in the loss of professional employment. The pain was localized to the midline of the lower back (axial pain) and intensified in a sitting position. Computed tomography images demonstrated subchondral changes in L5-S1 vertebral bodies (Modic-1). A holistic diagnostic approach, including a vibration test, made it possible to diagnose the degenerative disc disease (L5-S1 intervertebral disk disease) with subacute discogenic pain. The patient received Dexalgin® 25 at a dose of 25 mg x 3 times a day in combination with omeprazole 20 mg per day for 5 days, then the patient was switched to Nimesil 200 mg per day in two divided doses. A complex drug of the SYSADOA group containing glucosamine and chondroitin was used as adjuvant therapy. Pain intensity was reduced by 70 % at 6 weeks (2 points on VAS scale, which corresponds to the level of mild pain syndrome) as compared to the baseline level.

This clinical case stresses the importance of accurate diagnosis of back pain and demonstrates the potential for successful combination non-surgical treatment of discogenic pain in primary outpatient settings.

Keywords: degenerative changes in the intervertebral discs; discogenic pain; concept of active discopathy; subdiagnosis of back pain, therapeutic strategies

For citation: Vorobeva O.V. Discogenic non-radicular low back pain: a clinical case report. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):60–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-60-65.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине – это многофакторное состояние, которое включает в себя биологические и психологические аспекты. Этиологический диагноз боли в спине – сложная задача. Использование термина «неспецифическая боль» обусловлено в первую очередь тем, что нет корреляции между анатомическими находками и клиническими симптомами. Однако, несмотря на трудности в выяснении специфической этиологии хронической боли в спине, диагностические процедуры могут выявить ее источник у 90% пациентов.

Дискогенная боль – одна из наиболее частых биологических причин хронической неспецифической боли в спине. Почему дегенерация поясничного диска приводит к боли – один из самых важных вопросов в области неврологии. Недавние исследования, проведенные на операционном материале от пациентов с дискогенной болью в пояснице, показали, что самым ярким признаком «активной» дегенерации межпозвонкового диска является образование зон васкуляризованной грануляционной ткани с обширной иннервацией в трещинах, простирающихся от внешней части кольца в пульпозное ядро. Эти изменения могут быть результатом травмы и последующего восстановления фиброзного кольца. Существует множество методов лечения, применяемых в клинической практике для лечения дискогенной боли, при этом среди врачей нет единого мнения относительно того, какой из них является наилучшим. Текущие варианты лечения дискогенных болей в спине варьируются от лекарственной противовоспалительной стратегии до инвазивных процедур. Мы представляем клинический случай, демонстрирующий подходы к диагностике и успешной консервативной терапии дискогенной нерадикулярной боли.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

История заболевания. Пациент В., мужчина 42 лет, работающий водителем экспедитором, на протяжении последних двух лет периодически испытывает боль в пояснице. Обычно боль регрессировала на фоне самостоятельного приема анальгетиков. Однако настоящий эпизод боли сохраняется около 6–7 недель. Этот болевой эпизод начался после аксиальной нагрузки (упражнения со штангой). С течением времени интенсивность боли усилилась, стало трудно справляться с профессиональной деятельностью, поскольку боль усиливалась до 7–8 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) после 20–30 минут пребывания за рулем. Боль локализуется в области поясницы, но при усилении боли, например при длительном сидении, может иррадиировать в область левого тазобедренного сустава и паха. В анамнезе обращает на себя внимание занятие тяжелой атлетикой в подростковом возрасте, когда, со слов пациента, было несколько эпизодов травматизации, в основном падения и удары спортивного инвентаря.

У пациента нет социальных или связанных с профессиональной деятельностью проблем. История болезни не

содержит «красных флагов». Соматическое состояние без особенностей, страдает аллергией на некоторые пищевые продукты, имеет избыточный вес – ИМТ 32,4.

Оценка болевого паттерна. Поскольку анализ истории заболевания и общее соматическое обследование позволили на первом этапе исключить вторичный характер боли в спине, далее проводилась оценка болевого паттерна для определения этиологических факторов болевого синдрома и прогноза заболевания.

Для идентификации субдиагноза боли в спине в первую очередь следует провести оценку болевого синдрома по следующим категориям:

- Локализация.
- Распространение на конечность.
- Тяжесть.
- Дескрипторы.
- Временные характеристики.
- Провоцирующие факторы.
- Облегчающие факторы.

Анализ характеристик болевого синдрома пациента В. позволяет предположить, что источником хронической боли являются структуры переднего сегмента позвоночника (табл.).

● **Таблица.** Паттерн болевого синдрома пациента В.

● **Table.** Pain syndrome pattern in patient B.

Категория	Индивидуальная характеристика
Локализация	Двусторонняя боль, локализованная в области поясницы, в положении сидя, распространяющаяся на верхние отделы бедра
Тяжесть	6 баллов по ВАШ, усиливающаяся до 8 баллов в положении сидя
Временные характеристики	Рецидивирующая боль, текущий подострый эпизод боли
Облегчающие боль факторы	Положение лежа
Провоцирующие боль факторы	Положение сидя. Трудности выпрямления из сгибательной позы в положении стоя

Неврологический/ортопедический осмотр. Стандартизированное клиническое обследование поясничного отдела позвоночника имеет решающее значение при диагностике этиологических факторов боли в пояснице. Каждое обследование должно включать осмотр позвоночника, тазобедренных суставов и конечностей с последующим тестированием диапазона активных и пассивных движений, а также пальпацию мышц тазобедренного пояса. В первую очередь оценивают состояние физиологических изгибов позвоночника (увеличение физиологического лордоза или кифоза или их сглаженность). Также обращают внимание на асимметрию кожных складок, деформацию или искривление позвоночника, атрофии мышц. В положении сидя с согнутыми до 90° коленями и бедрами оценивается асимметрия таза. Исследование подвижности тазобедренных суставов проводится в положении лежа. Врач сгибает бедро и колено пациента

до 90° и производит медиальное (30–40°) и латеральное (40–60°) вращение.

Паттерн анталгической походки нужно рассматривать со всех трех позиций. Оценивается болезненность и симметрия движения. Диапазон активных движений поясничного отдела позвоночника оценивается с учетом состояния пациента. После достижения возможного предела диапазона активного движения врач осторожно пытается продлить движение для оценки диапазона пассивного движения. При оказании давления необходимо проявлять крайнюю осторожность, поскольку это может усугубить симптомы пациента. Чтобы обеспечить движение только в позвоночнике, врач должен сидеть позади пациента и стабилизировать его, положив руки на подвздошные гребни таза. Движение поясничного отдела позвоночника исследуется в трех плоскостях и четырех направлениях:

- Переднее сгибание: 40–60°.
- Разгибание: 20–35°.
- Боковое сгибание (наклон налево и направо): 15–20°.
- Вращение (налево и направо): 3–18°.

Исследователь фиксирует ограничения в движении и/или болезненность. Неврологическое обследование особенно важно при подозрении на радикулярный характер боли. Ошибочным является рассматривать любую боль, исходящую из лumbosakрального сегмента и распространяющуюся на конечность, как радикулярную. Для нее характерна нейропатическая окраска (стреляющая, похожая на электрическое раздражение) в сочетании с парестезиями. Типично распространение боли ниже колена.

Ниже представлены результаты обследования пациента В. по стандартному протоколу.

Протокол осмотра пациента В.

- Усиление боли по средней линии спины и ограничение размаха движения при сгибании позвоночника и во время повторных движений.
- Усиление боли при подъеме из положения сидя.
- Напряжение паравертебральных мышц, уменьшающееся в положении лежа.
- Ощущение глубинной боли при надавливании и перкуссии сегмента L5-S1 в положении лежа на животе.
- Положительный вибротест (приводящая боли при стимуляции остистых отростков вибрирующим камертоном).
- Симптом Ласега – позитивный 45°.
- Отсутствие патологических неврологических знаков

Ключевой характеристикой, позволяющей с высокой долей вероятности судить об источнике боли, являются: дебют боли на фоне аксиальной нагрузки, усиление боли в позиции сидя, локализация боли по средней линии поясницы (аксиальная боль). Аксиальная нагрузка в первую очередь воздействует на межпозвоночные диски, провоцируя дисковогенную боль. При сидении позвоночник нагружен сильнее, чем когда мы стоим. Когда человек садится, то поддерживающий мышечный корсет туловища расслабляется и вся тяжесть тела ложится на позвоночный столб. Более того, при вождении приходится сидеть много часов в антрафизиологической позе –

наклонившись вперед. В таком положении края позвонков сближаются и защемляют межпозвоночный диск (МПД). К счастью, эластичность диска позволяет успешно сопротивляться компрессии. Однако надо учитывать, что при сидении сила давления на внешний край диска возрастает до 10 раз. Это предрасполагает к микротравмам, возникающим при длительном сидении.

Анализ клинической картины и данные осмотра пациента К. позволяют клинически диагностировать у него дисковенную боль на основании совокупности следующих характеристик:

- Молодой возраст (<45).
- Постепенное начало.
- Усиление боли при аксиальной нагрузке.
- Ухудшение в положении сидя, облегчение в положении лежа.
- Локализация по средней линии поясницы (аксиальная боль).
- Иррадиация в верхние отделы бедра.
- Трудности выпрямления из сгибательной позы в положении стоя.
- Позитивный вибротест.

Локализация боли по средней линии спины (аксиальная боль) – важная диагностическая характеристика дисковогенной боли. Предполагаемый механизм аксиальной боли заключается в возвращении смещенного пульпозного ядра через трещинку в диске в нормальное положение при движениях, что и вызывает боль. Следующая клиническая характеристика дисковогенной боли – зависимость интенсивности боли от аксиальной нагрузки. Движения, усиливающие аксиальную нагрузку на позвоночник: сидение, стояние, подъем тяжести, наклоны, повороты, провоцирующие боль. Позиция с минимальной аксиальной нагрузкой на позвоночник (положение лежа) облегчает боль. Обычно бывает сложно определить точную дату дебюта заболевания, потому что актуальной проблеме, как правило, предшествует несколько эпизодов менее тяжелых эпизодов боли. Актуальный эпизод боли может начаться неожиданно или постепенно, последнее обычно наблюдается после травмы [1]. Можно предположить, что актуальный эпизод боли у пациента В. связан с микротравмой во время упражнений со штангой.

Нейровизуализация. МРТ-картина поясничного отдела позвоночника пациента В. не противоречит диагностической концепции.

Данные нейровизуализации пациента В.

Поясничный лордоз сохранен. При анализе МР-томограмм поясничного отдела позвоночника выявлено снижение интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях межпозвонковых дисков на уровнях L5-S1 за счет дегидратационных изменений со снижением высоты дисков. В сегментах L1-S1 размеры костных структур позвоночного канала: сагittalный 16 мм (норма 16–18 мм), поперечный 20–21 мм (норма 20–21 мм). Анализ межпозвонковых дисков: в смежных замыкательных пластинах тел позвонков L5-S1 отмечается повышение интенсивности МР-сигнала на T2, STIR-режимах и снижение интенсивности на T1 (изменения соответствуют типу Модик-1). Паравертебральные мягкие ткани на уровне L1-S1 без особенностей. Заключение: дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника. Субхондральные изменения тел позвонков L5-S1 (Модик-1).

Изменения типа Модик-1 проявляются снижением интенсивности сигнала на Т1-взвешенных изображениях и увеличением интенсивности сигнала в Т2-режиме и высокоассоциированы с дегенерацией МПД и дискогенной болью [2]. Наличие изменений типа Модик-1, соответствующих фазе воспаления/отека, в рассматриваемом клиническом случае косвенно подтверждает микротравматизацию фиброзного кольца с последующими воспалительными реакциями у пациента В.

Клинический диагноз. Проведенный анализ клинической картины, данных осмотра и нейровизуализации позволяет диагностировать у пациента В. дегенеративное заболевание дисков (дископатию сегмента L5-S1) с подострой дискогенной болью. Перспективным в диагностике дискогенной боли является применение ультразвуковых методов, которые позволяют детально визуализировать изменения структуры диска, в частности расположение и протяженность трещин фиброзного кольца. В классическом исследовании М. Yrjämä комбинация ультразвукового исследования и теста вибрационной провокации боли для выявления трещин фиброзного кольца продемонстрировала 90%-ную чувствительность и 75%-ную специфичность [3]. В представленном клиническом случае вибротест был позитивным. Таким образом, предрасполагающими факторами к развитию активной дископатии у пациента В. явились микротравматизация при занятиях тяжелой атлетикой в подростковом возрасте и профессиональная деятельность, связанная с вибрационной нагрузкой и длительным пребыванием в сидячем положении. А непосредственным фактором, реализующим актуальный болевой эпизод, послужила возможная травматизация во время упражнений со штангой.

Патогенез дегенерации межпозвонкового диска. Старение дисков и возрастные изменения происходят во всех позвоночных дисках всех индивидуумов. Ключевым звеном старения дисков является потеря протеогликанов и содержания воды в пульпозном ядре. Процессы старения в конечном итоге приводят к дегенерации МПД, но процессы «благополучного» старения можно отделить от процессов «активной/ускоренной» дегенерации МПД [4]. Vo N.V. с колл. (2016) описали три фазы биохимического каскадного процесса старения диска [5]. Первая фаза – это биомолекулярное повреждение, которое включает продукцию свободных радикалов, накопление конечных продуктов гликирования, эпигенетическое повреждение, приводящее к окислительному стрессу, потерю гомеостаза и деградации внеклеточного матрикса с потерей протеогликанов и гипоосмолярности. Вторая фаза включает в себя клеточное старение и апоптоз, а также нарушение ядерной сигнализации (NF-кВ, митоген-активированные протеинкиназы и индуцируемый гипоксией фактор). Накопление биомолекулярного повреждения приводит к функциональным и фенотипическим изменениям в клетках фиброзного кольца и пульпозного ядра. Третья фаза включает в себя потерю целостности матрицы диска, потерю стволовых клеток и нарушение биомеханики диска. Поэтому хотя старение и отличается от «активной» дископатии, оно включает в себя множество условий,

которые могут предрасполагать к травмам, воспалению и патологическим условиям заживления, которые являются существенными характеристиками дегенерации.

Неблагоприятные биомеханические и биохимические факторы могут способствовать активации дегенерации диска, но начало активной дископатии, скорее всего, является многофакторным. Механические нагрузки, приложенные к стареющему межпозвонковому диску, способствуют микротрещинам фиброзного кольца и/или поражению замыкательных пластинок. Биомеханически флексия/экстензия поясницы представляют собой кумуляцию движений отдельных позвонков позвоночного столба, причем 80–90% двигательной нагрузки приходится на L4-L5 и L5-S1-межпозвонковые диски. Наибольшую нагрузку межпозвонковые диски испытывают при наклонах вперед, поворотах (ротация) и при поднятии тяжести на вытянутых руках. Фиброзное кольцо достаточно резистентно к кратковременным аксиальным нагрузкам, но при длительных нагрузках в сочетании с компрессионным мышечным усилием повышается внутридисковое давление, которое может превышать прочность волокон фиброзного кольца.

Повторные компрессионные нагрузки подвергают диск риску надрыва волокон фиброзного кольца. Содержимое пульпозного ядра просачивается через эти надрывы. Центральные фиброзные волокна лишены болевых рецепторов, поэтому инициальные (минимальные) надрывы волокон обычно не сопровождаются болью. Но травматизация приводит к повышенной локальной экспрессии провоспалительных молекул, таких как IL-1 β , которые усиливают нарушение архитектоники диска. Эти изменения более часты на уровнях L4/L5 и L5/S1, чем на других уровнях, что позволяет предположить, что локальное биомеханическое напряжение предрасполагает к травматизации [6, 7]. Локальное воспаление с преобладающей ролью воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и фактор некроза опухоли а, способствует разрушению хрящевого внеклеточного матрикса, а также неоваскуляризации и неоиннервации внутри дегенерированных дисков [8, 9]. Кроме того, врожденный и адаптивный иммунитет также может участвовать в дегенерации межпозвонковых дисков. Межпозвоночный диск является самым крупным аваскулярным органом в организме человека и поэтому исключен из иммунологической толерантности, способствуя «иммунной привилегии» пульпозного ядра. Разрывы пульпозного кольца подвергают пульпозное ядро воздействию иммунной системы, которая распознает его как инородное тело и вырабатывает активные цитотоксические Т-лимфоциты – иммуноглобулины. Таким образом, компоненты пульпозного ядра (мощные антигены для иммунной системы) запускают аутоиммунный и воспалительный каскад и способствуют последующему воспалению, неоваскуляризации и неоиннервации с участием субхондральной кости и замыкательных пластинок позвонков, что на макроуровне можно визуализировать на МРТ (изменения, характерные для стадии Модик-1 по классификации Модик 1980 г.). Неоваскуляризация спо-

существует пролонгированнию воспаления за счет повышенной проницаемости. Неонейрогенез активируется в условиях хронического воспаления под влиянием провоспалительных цитокинов. Нервные окончания подвергаются механическому сдавливанию. Кроме этого, при воспалении их чувствительность повышается в результате действия медиаторов воспаления, что приводит к усилению болевых ощущений. Неоваскуляризация и неонейрогенез считаются прямыми причинами диско-генной боли [10]. Концепция «активной» дископатии в настоящее время охватывает клинические, молекулярные и структурные (МРТ-находки) особенности, которые отражают «активность», в первую очередь локальных провоспалительных процессов, у пациентов с хронической болью в нижних отделах спины.

Терапия. Терапевтическая программа диско-генной боли в спине включает следующие шаги:

1. Контроль боли и воспалительного процесса.
2. Восстановление подвижности суставов и растяжимости мягких тканей.
3. Усиление мышечного каркаса.
4. Расширение двигательной активности.

Лечение болевого эпизода следует начинать как можно раньше, желательно в первые дни появления боли. Чрезмерное пребывание в постели может отрицательно сказаться на состоянии межпозвонковых дисков, мышечного каркаса, привести к общей дезадаптации, снижению мотивации на противостояние боли. Важно на ранних этапах контролировать боль, что, безусловно, предполагает использовать наиболее эффективные обезболивающие средства. В мире нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – самые часто назначаемые препараты для лечения боли в спине. Перед назначением анальгетической терапии клиницисту необходимо выбрать оптимальную стратегию использования НПВП, чтобы максимизировать клиническую эффективность НПВП и минимизировать побочные эффекты терапии, а также нивелировать у пациента возможные страхи по поводу применения этих лекарств. Одним из главных ориентиров в выборе оптимального НПВП является индивидуальная интенсивность болевых ощущений, прогнозируемая длительность применения НПВП, а также индивидуальные факторы риска развития осложнений НПВП терапии.

Для купирования интенсивной боли (6–8 баллов по ВАШ) оптимальное соотношение эффективности/безопасности имеет препарат декскетопрофен. Важным достоинством декскетопрофена является наличие различных лекарственных форм. Особый интерес представляет Дексалгин®25 – оригинальный препарат с быстрым началом действия. Дексалгин®25 представляет собой модифицированную молекулу кетопрофена, которая была очищена от балластного изомера. Развитие эффекта наступает быстрее, чем у других НПВП. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме Дексалгина достигается через 30 минут, а при приеме 100 мг кетопрофена (дозировка в 4 раза больше) только через 82 минуты. Если сравнивать время начала обезболивающего действия, то у кеторолака оно в два раза больше. У дексалгина обез-

боливающее действие начинается в среднем через 30 минут, а у кеторолака через 60 минут. Быстрое и эффективное обезболивание позволяет предотвратить развитие хронической боли, которую очень сложно купировать.

Помимо быстрого развития эффекта, Дексалгин®25 обладает мощным анальгетическим эффектом. При сравнении эффективности декскетопрофена и трамадола у пациентов с острым болем в спине было продемонстрировано, что по сравнению с группой трамадола после первого дня лечения статистически значимо меньшему количеству пациентов в группе декскетопрофена требовалась дополнительная терапия парацетамолом ($p = 0,011$). Снижение боли при движении достоверно ($p < 0,05$) различалось между группами сравнения в пользу декскетопрофена на шестой день терапии. По сравнению с группой трамадола частота побочных эффектов, связанных с исследуемым препаратом, была значительно ниже в группе декскетопрофена (10,3% против 22,1%; $p = 0,026$) [11]. Постмаркетинговое когортное исследование профиля безопасности оральной формы декскетопрофена, включавшее 7 377 пациентов (2/3 пациентов с острым болевым синдромом, ассоциированным с нарушениями опорно-двигательного аппарата), показало низкий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимавших декскетопрофен [12]. Дексалгин® предназначен для краткосрочного применения в период острого/подострого болевого синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на другие анальгетики. Нимесил® (нимесулид) блокирует преимущественно ЦОГ-2, мало влияет на ЦОГ-1, поэтому обладает «улучшенной» переносимостью в отношении ЖКТ в сравнении с неизбирательными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Нимесил® выпускается в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь, которые упакованы в саше по 2 г (100 мг нимесулида). При применении терапевтических доз нимесулида преимущественно ингибитируется лейкоцитарная ЦОГ-2 при незначительном влиянии на тромбоцитарную ЦОГ-1, что является, по-видимому, обоснованием клинических наблюдений об отсутствии значительного эффекта нимесулида на систему гомеостаза [13].

Уникальным свойством, выделяющим нимесулид из всех НПВП, является его ингибирующее влияние на цитокины, что чрезвычайно важно при купировании воспалительных реакций, связанных с дегенерацией МПД. В частности, показано, что нимесулид ингибитирует фактор некроза опухоли а, который участвует в поддержании гипералгезии. Дополнительным преимуществом нимесулида является быстрое развитие анальгетического действия [14]. Кроме того, нимесулид в спектре своего механизма действия имеет ингибицию IL-1b, ингибицию апоптоза хондроцитов, подавление активности металлопротеаз, что позволяет обсуждать антиоксидантные свойства препарата. Эти дополнительные механизмы действия нимесулида обуславливают его высокое протективное действие в отношении хряща, что особенно важно для больных с дископатией. В нашей стране у клиницистов накоплен большой опыт ступенчатой комбинированной

терапии боли в спине с использованием препаратов Дексалгин и Нимесил [15].

Индивидуально подобранный комбинированной терапии может улучшить анальгезию при одновременном снижении дозы составных веществ, тем самым снижая частоту побочных эффектов. Показано включение в терапию антидепрессантов в случае длительности болевого синдрома свыше шести недель. Некоторые антидепрессанты, в частности ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, обладают свойством модулирования боли независимо от эффекта на депрессивное настроение. Все больше доказательств полезности назначения в качестве адьювантной терапии симптоматических препаратов медленного действия (SYSADOA). Эти средства назначаются на длительный срок (шесть и более месяцев), т. е. пациенту необходимо продолжать принимать SYSADOA даже после купирования болевого эпизода и отмены НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае пациенту В. был назначен Дексалгин® 25 в дозе 25 мг x 3 раза в день в сочетании с омепразолом 20 мг в день в течение 5 дней, затем пациент был переведен на Нимесил 200 мг в день в два приема. В качестве адьювантной терапии

был использован комплексный препарат из группы SYSADOA, содержащий глюкозамин и хондроитин. Через две недели терапии интенсивность боли снизилась на 50%. Для подострой рецидивирующей боли редукция на 50% рассматривается как хороший ответ на терапию. Поэтому лечение было продолжено. Также пациенту было настоятельно рекомендовано увеличить дневную физическую активность. После шести недель терапии интенсивность боли снизилась на 70% (2 балла по ВАШ, что соответствует уровню мягкого болевого синдрома) от первоначального уровня. Каких-либо побочных явлений за время терапии пациент не отмечал. Пациенту был отменен Нимесил и предложено продолжить курс SYSADOA. Дополнительно с целью воздействия на остаточную боль и профилактики рецидивов боли для пациентки была разработана индивидуальная нелекарственная программа, включающая лечебную гимнастику, модификацию посадки в период профессиональной деятельности, релаксирующий массаж мышц спины.

Представленный клинический случай демонстрирует успешное консервативное ведение пациента с дискогенной болью в условиях поликлинического звена.

Поступила / Received 29.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020
Принята в печать / Accepted 28.03.2020



Список литературы / References

1. Nijs J., Clark J., Malfliet A., Ickmans K., Vooft L., Don S. et al. In the spine or in the brain? Recent advances in pain neuroscience applied in the intervention for low back pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(Suppl 107(5)):108–115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967357>.
2. Dudli S., Fields A.J., Samartzis D., Karppinen J., Lotz J.C. Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J.* 2016;25(11):3723–3734. doi: 10.1007/s00586-016-4459-7.
3. Yrjämä M., Vanharanta H. Bony vibration stimulation: a new, non-invasive method for examining intradiscal pain. *Eur Spine J.* 1994;3(4):233–235. doi: 10.1007/bf02221600.
4. Boisson M., Lefèvre-Colau M., Rannou F., Nguyen Ch. Active discopathy: a clinical reality. *RMD Open.* 2018;4(1):e000660. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000660.
5. Vo N.V., Hartman R.A., Patil P.R., Risbud M.V., Kletsas D., Iatridis J.C. et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *J Orthop Res.* 2016;34(8):1289–1306. doi: 10.1002/jor.23195.
6. Huang Z.Y., Xu H.C., Lei T., Li Q.L., Wu A.M., Ni W.F. The location of Modic changes in the lumbar spine: a meta-analysis. *Eur Spine J.* 2016;25(11):3746–3759. doi: 10.1007/s00586-016-4456-x.
7. Nguyen C., Jousse M., Poiraudieu S., Feydy A., Rannou F. Intervertebral disc and vertebral endplate subchondral changes associated with Modic 1 changes of the lumbar spine: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):34. doi: 10.1186/s12891-017-1407-6.
8. Johnson Z.I., Schoepflin Z.R., Choi H., Shapiro I.M., Risbud M.V. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater.* 2015;30:104–117. doi: 10.22203/ecm.v030a08.
9. Anderson D.G., Tannoury C. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. *Spine J.* 2005;5(6 Suppl):260–266. doi: 10.1016/j.spinee.2005.02.010.
10. Navone S.E., Marfia G., Canzi L., Ciusani E., Canazza A., Visintini S., Campagnola R., Parati E.A. Expression of neural and neurotrophic markers in nucleus pulposus cells isolated from degenerated intervertebral disc. *J Orthop Res.* 2012;30(9):1470–1477. doi: 10.1002/jor.22098.
11. Metscher B., Kübler U., Jähnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig.* 2001;118(4):147–151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11217678>.
12. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31(8):533–540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.
13. Marbet G.A., Yasikoff Strub M.L., Macciocchi A., Tsakiris D.A. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(5):383–387. doi: 10.1007/s002280050479.
14. Rainsford K.D. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1161–1170. doi: 10.1185/030079906X104849.
15. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Дорсопатия: совместное применение декскетопрофена и нимесулида в стадии обострения. *Consilium Medicum.* 2007;9(2):42–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20307786>. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А. И. Дорсопатия: co-use of dexketoprofen and nimesulide during the exacerbation phase. *Consilium medicum.* 2007;9(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20307786>.

Информация об авторе:

Воробьева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института последипломного образования, 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: ovvorobeva@mail.ru

Information about the author:

Olga V. Vorob'eva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Nervous Diseases, Institute for Graduate Studies, 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 St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: ovvorobeva@mail.ru

Мультиmodalный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач?

Н.В. Пизова, e-mail: pizova@yandex.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

В статье рассматривается одна из ведущих проблем современной ангионеврологии – хроническая ишемия головного мозга. Показаны основные этиологические факторы, играющие значимую роль в развитии хронической ишемии головного мозга, среди которых основную роль играют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и др. Описаны основные клинические проявления данного заболевания. Акцент сделан на том, что основным ядром клинической картины хронической ишемии головного мозга являются именно когнитивные нарушения, которые в большинстве случаев определяют тяжесть состояния пациентов. Развитие когнитивных нарушений связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций. Сосудистые когнитивные нарушения являются следствием острых или хронических цереброваскулярных процессов. Представлены основные причины и механизмы развития сосудистых когнитивных нарушений. Показано, что в зависимости от механизма и причины скорость развития когнитивных нарушений может быть различной. Описана клиническая картина когнитивных нарушений, развивающаяся вследствие поражения мелких сосудов головного мозга. Охарактеризованы особенности сосудистых когнитивных нарушений, возникающих на фоне церебральной гипоперфузии. Даны современные критерии диагноза. Перечислены основные методы диагностики. Описаны основные подходы в лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга в зависимости от стадии заболевания. Углубленное внимание отведено нейропротекции с более детальным описанием механизмов действия и клинической эффективности препаратов с действующими веществами цитиколин и этилметилгидроксипиридин сукцинат.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, клиника, диагностика, подходы к терапии, нейропротекция, цитиколин, этилметилгидроксипиридин сукцинат

Для цитирования: Пизова Н.В. Мультиmodalный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? *Медицинский совет. 2020;(4):66–73.* doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-66-73.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia: what should a doctor know?

Nataliya V. Pizova, e-mail: pizova@yandex.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revoltsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The article discusses one of the leading problems of modern angioneurology - chronic cerebral ischemia. The main etiological factors playing a significant role in the development of chronic cerebral ischemia, among which atherosclerosis, hypertension, myocardial diseases, diabetes mellitus, etc. play a major role. The main clinical manifestations of this disease are described. The emphasis is on the fact that the main nucleus of the clinical picture of chronic cerebral ischemia is cognitive impairment, which in most cases determines the severity of patients. The development of cognitive impairment is associated with focal or diffuse brain lesions, resulting in the impairment of one or more cognitive functions. Vascular cognitive deficits are the result of acute or chronic cerebrovascular processes. The main causes and mechanisms of vascular cognitive impairment development are presented. It is shown that depending on the mechanism and the cause, the rate of cognitive impairment development may vary. The clinical picture of cognitive impairments developing as a result of the lesion of small brain vessels is described. The peculiarities of vascular cognitive disorders occurring against the background of cerebral hypoperfusion are described. The modern criteria of diagnosis are given. The main diagnostic methods are listed. The main approaches in treatment of patients with chronic cerebral ischemia depending on the disease stage are described. In-depth attention is given to neuroprotection with a more detailed description of the mechanisms of action and clinical efficacy of drugs with active substances - citicoline and ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Keywords: chronic cerebral ischemia, clinic, diagnosis, approaches to therapy, neuroprotection, citicoline, ethylmethylhydroxypyridine succinate

For citation: Pizova N.V. A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia: what should a doctor know? *Meditinskij sovet = Medical Council. 2020;(4):66–73. (In Russ.)* doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-66-73.

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга остаются одной из ведущих проблем современной ангионеврологии. Проблема сосудистых заболеваний головного мозга актуальна как с медицинской, так и социальной точки зрения. Цереброваскулярные расстройства – наиболее распространенные патологические состояния в неврологической практике [1]. С учетом прогрессирующего старения населения планеты эта проблема обещает оставаться актуальной и в будущем [2, 3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – медленно прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения многоочагового или диффузного характера, возникающее вследствие постепенного накопления ишемических и вторичных дегенеративных изменений в головном мозге, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами. Проявления хронической ишемии мозга в зависимости от стадии процесса могут варьировать от субклинических симптомов до признаков стойкого неврологического дефицита [2, 4, 5]. В клинической картине цереброваскулярных заболеваний ведущую роль, помимо неврологического дефицита, играют прогрессирующие когнитивные нарушения [6].

В 70–80-е гг. прошлого века ведущие ангионеврологи мира, такие как В. Хачинский и др., постулировали, что не может быть структурного повреждения головного мозга без инсульта [7, 8]. Позднее с развитием методов современной нейровизуализации было показано, что длительная неконтролируемая артериальная гипертензия может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (т. н. лейкоареоз), который в настоящее время рассматривается как нейровизуализационный коррелят ХИМ [8, 9].

В настоящее время показаны основные этиологические факторы ХИМ, среди которых основную роль играют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и др. Данные заболевания вызывают нарушение мозгового кровотока с гипоксией вещества мозга и каскадом биохимических процессов, вызывающих диффузные многоочаговые изменения вещества головного мозга, преимущественно по типу церебральной микроангиопатии [3, 10].

Клиническая картина ХИМ включает в себя [11, 12]:

- прогрессирующее нарастание когнитивных нарушений (снижение памяти, внимания, интеллекта);
- постепенное нарастание эмоционального оскудения, потеря интереса к жизни;
- постепенное нарастание нарушений координации и ходьбы, склонность к падениям;
- подкорковый синдром (олигобрадикинезия, гипомимия, ахейрокинез, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу);
- различной степени выраженности псевдобульбарный синдром;

- снижение силы в конечностях (легкие парезы при выраженнем поражении головного мозга);
- постепенное развитие нарушений контроля функции тазовых органов.

Несмотря на то что больные с ХИМ предпочитают акцентировать внимание преимущественно на субъективных проявлениях (головная боль, головокружение, шум в ушах, быстрая утомляемость), ядром клинической картины ХИМ следует признать именно когнитивные нарушения (КН), которые в большинстве случаев определяют тяжесть состояния пациентов. Когнитивные функции – это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К таким функциям относятся память, внимание, психомоторная координация, речь, гноэзис, практис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности [13, 14]. Развитие КН связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций.

В отечественной неврологии термин «хроническая ишемия головного мозга» совпадает с термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) и представляет собой хронически протекающее сосудистое заболевание головного мозга с различной степенью нарушений тех или иных его функций [15, 16]. В современной зарубежной литературе выделяют сосудистые когнитивные нарушения (СКН), которые расцениваются как основное проявление ХИМ [17, 18]. Выделяют три стадии ДЭП: I – легкую (соответствует легким СКН), II – умеренную (соответствует умеренным СКН) и III – выраженную (соответствует сосудистой деменции) [16].

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

СКН являются следствием острых или хронических цереброваскулярных процессов, которые приводят к очаговому и/или диффузному поражению головного мозга, сопровождающихся в последующем нарушением внутримозговых связей [19–21]. Причины и механизмы развития СКН крайне разнообразны [22]. СКН могут возникать в результате нарушения кровотока по магистральным артериям головы, внутричерепным и внутримозговым артериям или вследствие кардио- или артерио-артериальных эмболий. СКН могут быть обусловлены дисбалансом между артериальным притоком и венозным оттоком крови [19–21]. Скорость развития когнитивных нарушений может быть различной. Если когнитивное снижение у пациента является следствием мультиинфарктного поражения головного мозга, то наиболее вероятным вариантом течения будет постепенное или, возможно, ступенеобразное нарастание выраженности симптомов. Если когнитивное снижение – результат поражения инсультом т. н. стратегической зоны (тот отдел мозга, который важен для когнитивного функционирования, – таламус, гиппокамп, базальные ганглии, ствол головного мозга и лобные доли), то отмечается острое развитие когнитивных нарушений на фоне инсульта или сразу после него.

Другим вариантом развития когнитивных нарушений будет повреждение головного мозга вследствие поражения мелких сосудов, характеризующееся неуклонным прогрессированием. В клинической картине при данной форме будут преобладать нарушения регуляции и скорости психических процессов: снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Рано развиваются и обычно выражены нарушения поведения; в неврологическом статусе также можно отметить признаки поражения лобно-подкорковых связей: апраксию ходьбы, падения, нарушения речи по типу динамической афазии, нарушение тазовых функций, феномен противодержания, псевдобульбарный синдром, хватательные рефлексы [23].

У лиц пожилого возраста СКН могут возникать на фоне церебральной гипоперфузии, при этом механизм их развития связан со снижением частоты сердечных сокращений в ночное время, что особенно выражено у пожилых и старых больных. Схожие изменения могут развиваться в результате избыточной антигипертензивной терапии или невыявленной ортостатической гипотензии. Характерным течением гипоперфузионных СКН является их развитие в ночное время или сразу после сна, когда проснувшийся пациент не сразу может понять, спит он или нет; нередко он возбужден и принимает за реальность увиденный сон. Подобные симптомы делятся несколько часов и затем постепенно исчезают, приводя к последующему развитию или нарастанию выраженности уже имеющихся когнитивных нарушений. Связь инсульта и когнитивных нарушений многообразна и зависит от предыдущего состояния когнитивных функций, сопутствующей патологии, объема и локализации нарушения мозгового кровообращения. После инсульта СКН отмечаются у 30–70% пациентов [24].

Совсем недавно Glogzik L. с колл. показали, что повышение цереброваскулярного риска также ассоциируется со снижением вазореактивности в области гиппокампа и корковых регионов височных долей в ответ на гиперкапнию. Опираясь на то, что гиппокамп чувствителен к ишемии и является мишенью нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера, авторы предложили, что существует взаимосвязь висковой патологии с развитием нейродегенеративного процесса альцгеймеровского характера [25]. Корреляция сосудистых факторов риска со снижением сосудистой реактивности является свидетельством эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению функциональной гиперемии уже только при наличии сосудистых факторов риска, еще при отсутствии цереброваскулярного заболевания [26].

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Однако необходимо отметить, что в клинической практике под диагнозом «ХИМ» могут быть представлены другие неврологические или психические заболевания. Нередко бывают и ситуации, когда данное состояние не диагностируются не только при его начальных проявле-

ниях, но и при наличии выраженных клинических симптомов ХИМ (ДЭ) [16]. Согласно современным критериям, диагноз основывается на следующих признаках (А, В плюс один из поддерживающих критериев – Б или Г) [16]:

- А. Наличие когнитивных нарушений неамнестического характера: острое или ступенчатое развитие когнитивных нарушений в течение ≥ 6 мес. со слов пациента или его родственников (окружения); нарушения когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования.
- Б. Признаки сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ или КТ: перенесенные инфаркты или кровоизлияния, бессимптомные лакуны, субкортикальный лейкоареоз.
- В. Отсутствие клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных, свидетельствующих о других неврологических заболеваниях.
- Г. Сочетанные ишемические заболевания сердца и периферических артерий.

Диагноз «ХИМ» (ДЭП и СКН) основывается на клинических, неврологических и нейропсихологических данных, результатах магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга. Учитывая, что на начальных стадиях КН могут быть неочевидными при рутинном сборе жалоб и анамнеза, используются методики нейропсихологического тестирования: краткая шкала оценки психического статуса, монреальская шкала когнитивных функций, тест Мини – Ког, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест слежения, тест вербальных ассоциаций, тест рисования часов, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, символьно-цифровой тест и др. [27–32].

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лечение пациентов с ХИМ должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов и направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга. Основное значение имеет профилактика инсульта, поэтому необходима коррекция факторов риска его развития (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний [33]. В современных условиях существующие рекомендации по лечению КН могут использоваться только в стадии деменции с применением антихолинэстеразных средств и антагонистов NMDA-рецепторов. Однако для предотвращения прогрессирования заболевания уже на самых ранних стадиях ХИМ (ДЭП) должны назначаться вазоактивные и нейропротективные препараты, чтобы как можно раньше предупредить развитие социальной, бытовой и трудовой дезадаптации пациентов данной категории (рис.).

Нейропротекция – это любая стратегия или комбинация стратегий, которая препятствует или замедляет повреждение ткани мозга, а также способствует восста-

новлению нейронов и их окружения [34]. Считается, что применение препаратов, способствующих нормализации обмена веществ в головном мозге, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием, может иметь существенное значение в лечебной тактике [35, 36]. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, восстанавливающих функцию эндотелия: ингибиторов АПФ с высокой тканевой специфичностью, например периндоприла, статинов, средств, улучшающих микроциркуляцию, например пентоксифиллина, а также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови (прекращение курения, коррекция дислипидемии или гиперфибриногенемии) [26, 37].

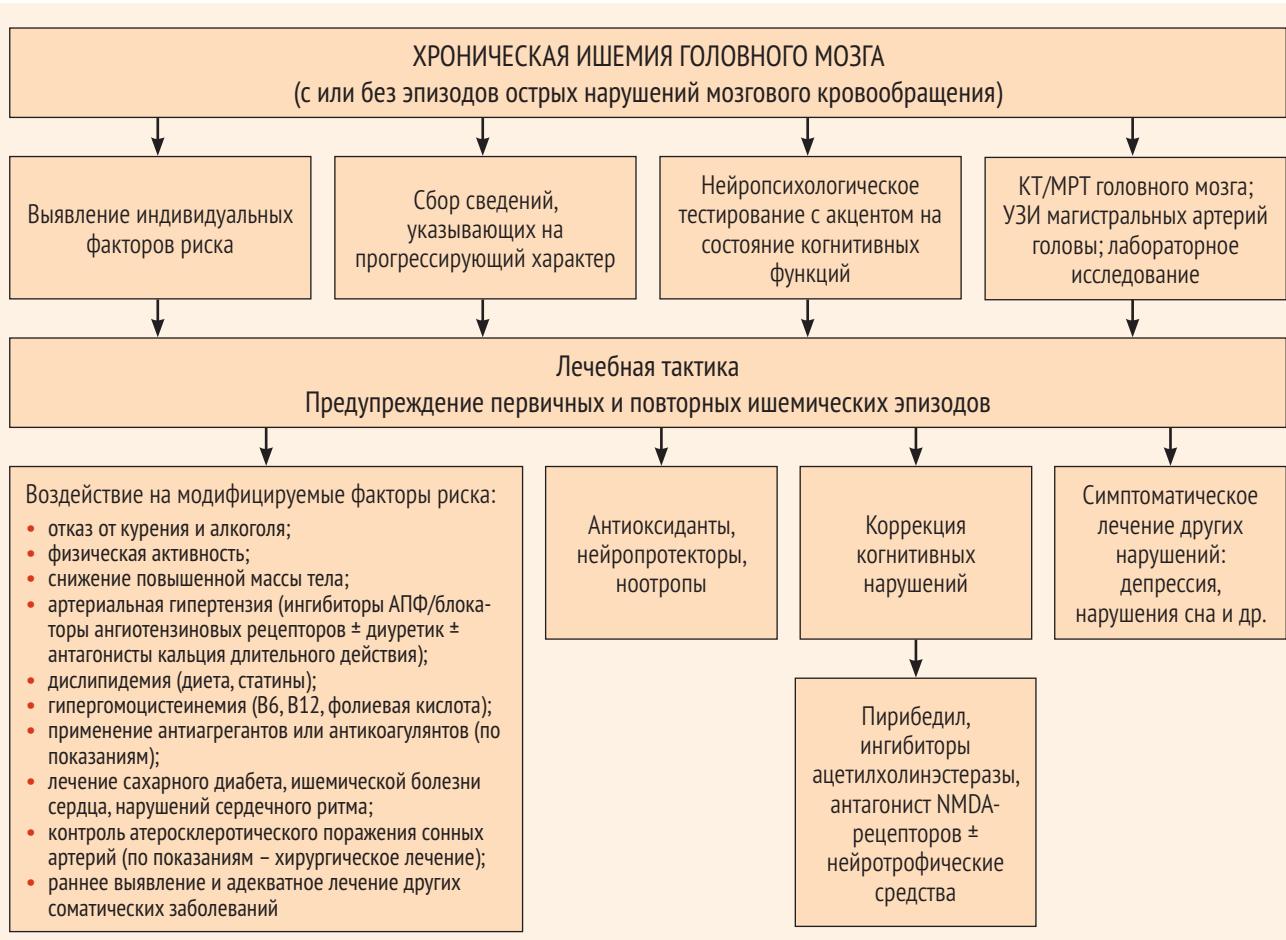
С позиции доказательной медицины одним из наиболее перспективных нейропротекторов является цитиколин [38]. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, или CDP-холин) является естественным эндогенным соединением, первоначально определенным Кеннеди в 1956 г. в качестве ключевого соединения в биосинтезе фосфатидилхолина [39]. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) – это органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов – биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме. Существует такое понятие, как

эндогенный и экзогенный цитиколин. Эндогенное образование цитиколина является этапом синтеза из холина фосфатидилхолина. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембранны. Холин также принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донором холина в процессах синтеза ацетилхолина. Повреждение клеточных мембран и нарушение метаболизма фосфолипидов играют важную роль в патофизиологии церебральной ишемии. Похоже, что важным компонентом нейропротективного потенциала цитиколина является его способность улучшать синтез фосфатидилхолина в поврежденной ткани мозга [40, 41].

В 2005 г. был опубликован Кокрановский систематический обзор на основании анализа 14 клинических исследований с участием 1 336 пациентов. Средняя доза цитиколина в указанных исследованиях составила 1000 мг/сут, продолжительность лечения – 3 мес. В данном обзоре отмечено, что цитиколин обеспечивает статистически достоверное умеренное, но стабильное улучшение памяти, способствует уменьшению выраженности поведенческих нарушений у пациентов с когнитивными нарушениями вследствие цереброваскулярных заболеваний, по

● **Рисунок.** Алгоритм лечения хронической ишемии головного мозга

● **Figure.** Treatment algorithm of chronic cerebral ischemia



крайней мере в краткосрочной и среднесрочной перспективе [42]. В целом ряде плацебо-контролируемых исследований выявлено улучшение когнитивных функций на фоне применения цитиколина у больных с сосудистой патологией головного мозга. Так, Fioravanti и соавт. при наблюдении 33 больных с сосудистой деменцией, принимавших цитиколин в дозе 1 г/сут внутривенно в течение 28 дней, отметили значительное улучшение когнитивных функций, прежде всего внимания [42].

Одним из препаратов, содержащих цитиколин, на российском рынке является Нейпилепт®, выпускаемый в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения и раствора для приема внутрь. Показаниями к применению препарата Нейпилепт® (среди прочих) являются когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга¹. В недавно завершившемся исследовании отмечена эффективность и безопасность его пероральной формы у 128 пациентов с когнитивными нарушениями (РКИ №145 от 26.03.2015) [43].

К другим лекарственным средствам, влияющим на процессы энергетического обмена, и прежде всего в митохондриях, – основных «энергогенераторах» клеток, относятся препараты, получившие название «биоэнергетики», или «регуляторы энергетического обмена» (РЭО) [44]. Хорошо известно, что нарушения энергетики клеточных структур непосредственно определяют механизмы развития оксидативного стресса, мембранный деструкции, нарушений рецептор-эффекторных реакций в нейромедиаторных системах, ослабление нейротрофических и нейропластических процессов и т.д. Поэтому препараты данной группы потенциально способны не только повышать энергообеспечение нейронов, но и оказывать комплексное цитопротекторное действие. Одним из наиболее перспективных химических соединений являются соли янтарной кислоты.

Янтарная кислота – один из важнейших компонентов естественных биохимических процессов в мозге, которая играет ведущую роль в реакциях цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), обеспечивая тем самым полноценную биоэнергетику нейронов. В частности, она быстро повышает уровень макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и восстановленных митохондриальных никотинамидаденидинуклеотидов, ускоряет оборот в клетке восстановительных синтетаз, поддерживает физиологические параметры транспорта кальция [45]. При этом энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Кроме того, фермент сукцинатдегидрогеназа является важнейшим компонентом физиологической антиоксидантной системы организма, а янтарная кислота – антиоксидантом направленного митохондриального действия. Оптимальным вариантом фармакологического воздействия в данных условиях становится применение солей янтарной кислоты, и в частности этилмитилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) [46, 47].

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

ЭМГПС – средство, во многих отношениях отличающееся от классических нейропротекторов. Его уникальность определяется воздействием на три основных механизма развития клинической картины при ХИМ: нейрометаболический, мемраностабилизирующий и нейромедиаторный. ЭМГПС легко проникает через гематоэнцефалический барьер и, обладая специфической тропностью к тканям и структурам мозга, эффективно восполняет дефицит эндогенной янтарной кислоты в условиях хронической ишемии, включаясь во все реакции энергообеспечения нейронов. ЭМГПС в условиях ишемии реализует прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ [45, 48]. Также ЭМГПС оказывает влияние на конформационное состояние белковых макромолекул синаптических мембран и обладает неспецифическим модулирующим эффектом в отношении различных нейромедиаторных систем. Так, ЭМГПС повышает сродство ГАМК-рецепторов к ГАМК, активирует дофамин- и холинергические процессы и ослабляет глутаматную эксцитотоксичность [45, 49]. В клинической практике отмечена высокая эффективность ЭМГПС при различных формах ХИМ (ДЭП и СКН) [50–52]. Одним из препаратов ЭМГПС на фармацевтическом рынке России является Нейрокс®, который выпускается в ампулах для парентерального введения и в таблетированных формах².

В одном из последних исследований была продемонстрирована эффективность комбинации цитиколина (Нейпилепт®) и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (Нейрокс®) у 40 больных (18 мужчин и 22 женщины в возрасте от 54 до 72 лет) с ХИМ. Результаты комбинированного применения Нейрокса и Нейпилепта показали синергизм антиоксидантного и мемранопротективного действия за счет различных точек приложения препаратов при ишемии [53].

Э.Ю. Соловьева и соавт. [54] по результатам собственных наблюдений и исследований отметили эффективность и целесообразность совместного применения препаратов Нейрокс® и Нейпилепт® в лечении больных с синдромом умеренных когнитивных расстройств на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения, обусловленной артериальной гипертензией. В зависимости от степени выраженности симптомов ХИМ были предложены три схемы терапии. Если к врачу общей практики обращается пациент с артериальной гипертензией, который пока не предъявляет активных жалоб на снижение памяти, внимания, восприятия и мышления (I стадия ХИМ), то с профилактической целью рекомендуется проводить поддерживающие нейропротективные курсы 4-недельной терапии 1–2 раза в год. Рекомендуемый курс: 2 недели (Нейпилепт®, раствор для приема внутрь 1000 мг (10 мл) + Нейрокс® 100 мг 2 раза в сутки в/м) + 2 недели (Нейпилепт®, раствор для приема внутрь 500 мг (5 мл) + Нейрокс® 125 мг 2 раза в сутки). Пациентам

² https://medi.ru/instrukciya/nejroks_5742.

со II стадией ХИМ целесообразно рекомендовать 3-месячный курс терапии пероральными формами препаратов. Рекомендуемый курс: Нейпилепт®, раствор для приема внутрь 1000 мг (10 мл) + Нейрокс®, таблетки 250 мг (2 таблетки), дважды в день в течение трех месяцев. Пациенту с III стадией хронической недостаточности мозгового кровообращения необходимо назначить интенсивный курс лечения: 2 недели на базе дневного стационара (инъекционные формы) + 2 недели прием пероральных форм в домашних условиях. Рекомендуемый курс: 2 недели (Нейпилепт® в/в капельно или струйно 2000 мг + Нейрокс® 100 мг 2 раза в сутки в/м) + 2 недели (Нейпилепт®, раствор питьевой 1000 мг (10 мл) + Нейрокс 125 мг 2 раза в сутки) [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе развития медицины своевременная диагностика хронических цереброваскулярных заболеваний является важной проблемой. Необходимо учитывать, что требуется более углубленное дообследование лиц, особенно пожилого возраста, которые на приеме в поликлинике предъявляют жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, быструю

утомляемость. Также особого внимания заслуживают те пациенты, у которых выявлены атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет. Данной категории пациентов желательно периодически проводить нейропсихологическое тестирование с применением таких методик, как монреальская шкала когнитивных функций, тест Мини – Ког. Проведение динамического нейропсихологического тестирования позволит на ранних этапах выявить когнитивные нарушения. В лечении пациентов с ХИМ требуется индивидуальный подход с учетом патогенетических факторов. Оно должно быть направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга. Следует отметить, что основными направлениями ведения данных больных являются купирование развивающегося патологического процесса, проведение профилактических мер с целью предупреждения прогрессирования заболевания и снижение выраженности когнитивных расстройств и неврологического дефицита.

Поступила / Received 13.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2020
Принята в печать / Accepted 29.03.2020



Список литературы

- Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):83–89. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-83-89.
- Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. (ред.). *Неврология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 688 с. Режим доступа: <https://vrachirf.ru/storage/7b/da/77/de/e9/76/4a/ad/4bd3-f6593c-6116cd.pdf>.
- Гусев Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность*. М.: Медицина; 2019. 190 с.
- Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A., Winblad B., Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology*. 2004;63(7):1181–1186. doi: 10.1212/01.wnl.0000140291.86406.d1.
- O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*. 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
- Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С. и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32–36. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36.
- Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J., Lorentz L., Looi J.C., Wen W., Zagami A.S. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004;62(6):912–919. doi: 10.1212/01.wnl.0000115108.65264.4b.
- Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S., Feldman H., Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35(4):1010–1017. doi: 10.1161/01.STR.0000120731.88236.33.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. *Нарушения памяти*. М.: ГЭОТАР-Мед; 2003. 158 с.
- Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61–67. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67.
- Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Шучалин О.Г. и соавт. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике. *РМЖ*. 2009;(20):1320–1324. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Algoritm_terapii_discirkulyatornoy_encefalopatii_u_bolnyh_s_arterialnoy_gipertenziey_v_obschey_vrachebnoy_praktike/.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга*. М.: Миклуш; 2006. 192 с.
- Лурия А.Р. *Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга*. 2-е доп. изд. М.: Изд-во МГУ; 1969. 504 с.
- Larrabee G.J., Crook T.M. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr*. 1994;6(1):95–104. doi: 10.1017/s1041610294001663.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;(9):1281–1288.
- Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9.
- 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.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- Левин О.С. *Когнитивные нарушения в практике невролога*. М.; 2006.
- Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17288456>.
- Palmer K., Wang H.X., Bäckman L., Winblad B., Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436–442. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
- Пизова Н.В. Амбулаторное ведение больных после тяжелого инсульта с деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):78–83. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2460.
- Дайникова Е., Пизова Н. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):62–68. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68.
- Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):74–79. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
- Glodzik L., Rusinek H., Brys M., Tsui W.H., Switalski R., Mosconi L. et al. Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(2):671–679. doi: 10.1038/jcbfm.2010.145.
- Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019;(6):154–159. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

28. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
29. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Piilon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621–1626. doi: 10.1212/WNL.55.11.1621.
30. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271–276. doi: 10.2466/pms.1958.8.3.271.
31. Sunderland T, Hill J.L., Mellow A.M., Lawlor B.A., Gundersheimer J., Newhouse P.A., Grafman J.H. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37(8):725–729. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x.
32. Wechsler D.A. Standardized memory scale for clinical use. *J Psychol.* 1945;19(1):87–95. doi: 10.1080/00223980.1945.9917223.
33. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. doi: 10.1159/000131083.
34. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia. Synoptic overview. *Stroke.* 2009;40(3_suppl_1):111–114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877.
35. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 327 с.
36. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials. *BMJ.* 2005;331(7512):321–327. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
37. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза. *Медицинский алфавит.* 2019;4(35):28–33. doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33.
38. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропroteкция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):10–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25435162>.
39. Kennedy E.P. The synthesis of cytidine diphosphate choline, cytidine diphosphate ethanolamine, and related compounds. *J Biol Chem.* 1956;222(1):185–191. Available at: <https://www.jbc.org/content/222/1/185.long>.
40. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2002;70(2):133–139. doi: 10.1002/jnr.10403.
41. Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutiérrez-Fernández M., Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: Vascular and degenerative. *J. Neurol. Sci.* 2010;299(1–2):188–192. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.027.
42. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.
43. Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы. *РМЖ.* 2018;(7):4–8. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Sindrom_nedostatochnosti_krovotoka_varteriyah_vertebrobaziarnoy_sistemy/.
44. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009;72(4):61–64. doi: 10.30906/0869-2092-2009-72-4-61-64.
45. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(12):86–90. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
46. Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Ступин В.А. и др. Комплексная нейроцитопротекция в аспекте фармакодинамики. *Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського.* 2017;5(3–4):13–27. Режим доступа: <https://neuroscience.com.ua/index.php/journal/article/view/69>.
47. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Therapia.* 2008;(2):53–56.
48. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(12):126–129. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-729820131223/annotation>.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Александрова О.П., Пронин А.В., Гоголева И.В., Хаскелов Л.Г. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(12):71–77. doi: 10.17116/neuro201711712171-77.
50. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;4(2):28–31. Режим доступа: https://medidol.ru/files/2011_4_.pdf.
51. Майорова Н.Г., Павлов В.А. Клинический опыт применения нейрокса у пациентов с цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(1):71–74. doi: 10.14412/2074-2711-2011-138.
52. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаковская Л.В., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Назаренко А.Г. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(10):97–107. doi: 10.17116/neuro201811810197.
53. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(11):78–85. doi: 10.17116/neuro20161161178-85.
54. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2020;(2):16–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24.

References

1. Pizova N.V. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):83–89. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-83-89.
2. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. (ed). *Neurology. National Guide. Brief edition.* Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 688 p. (In Russ.) Available at: <https://vrachirf.ru/storage/7b/da/77/de/97/64/a/ad/4bd3-f6593c-6116cd.pdf>.
3. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. *Chronic cerebrovascular insufficiency.* Moscow: Meditsina; 2019. 190 p. (In Russ.)
4. Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A., Winblad B., Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology.* 2004;63(7):1181–1186. doi: 10.1212/01.wnl.0000140291.86406.d1.
5. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology.* 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
6. Voskresenskaya O.N., Zakharova N.B., Tarasova Yu.S. et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):32–36. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36.
7. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J., Lorentz L., Looi J.C., Wen W., Zagami A.S. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology.* 2004;63(6):912–919. doi: 10.1212/01.wnl.000015108.65264.4b.
8. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S., Feldman H., Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2004;35(4):1010–1017. doi: 10.1161/01.STR.0000120731.88236.33.
9. Zakharov V.V., Yakhno N.N. *Memory violations.* Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 158 p.
10. Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):61–67. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67.
11. Dadasheva M.N., Podrezova L.A., Shuchalin O.G. et al. Algorithm of therapy of distsirkulyatoryn encephalopathy at patients with arterial hypertension in the general medical practice. *RMGH = RMI.* 2009;(20):1320–1324. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Algoritm_terapii_distsirkulyatorny_encefalopati_u_bolynyh_s_arterialynoy_gipertenziey_v_obschey_vrachebnoy_praktike/
12. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. *Brain vascular diseases.* Moscow: Miklosh; 2006. 192 p.
13. Luriya A.R. *The highest cortical functions of the person and their violation at local damages of a brain.* 2nd ed. Moscow: Izd-vo MGU; 1969. 504 p. (In Russ.)
14. Larrabee G.J., Crook T.M. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr.* 1994;6(1):95–104. doi: 10.1017/s1041610294001663.
15. Shmidt E.V. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1985;(9):1281–1288. (In Russ.)
16. Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9.
17. 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.

18. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
19. Levin O.S. *Cognitive violations in practice of the neurologist*. Moscow; 2006.
20. Cherdak M.A., Parfenov V.A. The cognitive impairments in patients after ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal = The Neurological Journal*. 2011;16(6):37–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?asp?id=17288456>.
21. Palmer K., Wang H.X., Bäckman L., Winblad B., Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436–442. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
22. Pizova N.V. Outpatient management after severe stroke with dementia. *Nevrologiya, neiroopsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):78–83. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2460.
23. Dainikova E., Pizova N. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Nevrologiya, neiroopsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):62–68. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68.
24. Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiroopsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;1(1):74–79. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
25. Glodzik L., Rusinek H., Brys M., Tsui W.H., Switalski R., Mosconi L. et al. Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(2):671–679. doi: 10.1038/jcbfm.2010.145.
26. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):154–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
27. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):895–899. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
28. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;17(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. doi: 10.1212/WNL.55.11.1621.
30. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271–276. doi: 10.2466/pms.1958.8.3.271.
31. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M., Lawlor B.A., Gundersheimer J., Newhouse P.A., Grafman J.H. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(8):725–729. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x.
32. Wechsler D.A. Standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19(1):87–95. doi: 10.1080/00223980.1945.9917223.
33. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. doi: 10.1159/000131083.
34. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia. Synoptic overview. *Stroke*. 2009;40(3_suppl_1):S111–S114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877.
35. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral ischemia*. Moscow: Medicine; 2001. 327 p.
36. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials. *BMJ*. 2005;331(7512):321–327. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
37. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis. *Medical Alphabet*. 2019;4(35):28–33. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33.
38. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(3):10–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25435162>.
39. Kennedy E.P. The synthesis of cytidine diphosphate choline, cytidine diphosphate ethanolamine, and related compounds. *J Biol Chem*. 1956;222(1):185–191. Available at: <https://jbc.org/content/222/1/185.long>.
40. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2002;70(2):133–139. doi: 10.1002/jnr.10403.
41. García-Cobos R., Frank-García A., Gutiérrez-Fernández M., Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: Vascular and degenerative. *J. Neurol. Sci*. 2010;299(1–2):188–192. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.027.
42. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.
43. Maximova M.Yu., Piradov M.A. Syndrome of insufficiency of blood flow in arteries of vertebrobasilar system. *RMGH = RMI*. 2018;(7):4–8. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/neurologiya/Sindrom_nedostatichnosti_krovotoka_varteriyah_vertebrobazilyarnoy_sistemy/
44. Khazanov V.A. Pharmacological regulation of energy metabolism. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;72(4):61–64. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2009-72-4-61-64.
45. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.) Available at: <https://www.mediapsphaera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
46. Afanasyev V.V., Rumiantseva S.A., Stupin V.A. et al. Complex neurocytoprotection in the aspect of pharmacodynamics. *Zhurnal Neurologii im. B.M. Man'kova = The Journal of Neuroscience*. 2017;5(3–4):13–27. (In Russ.) Available at: <https://neuroscience.com.ua/index.php/journal/article/view/69>.
47. Burchinskiy S.G. Neuroprotection as a complex pharmacotherapeutic and pharmacoprophylactic strategy. *Therapia*. 2008;(2):53–56.
48. Liang O.V., Kochetov A.G. The use of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(12):126–129. (In Russ.) Available at: <https://www.mediapsphaera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-729820131223/annotation>.
49. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stel'mashuk E.V., Alexandrova O.P., Pronin A.V., Gogoleva I.V., Haspekov L.G. A study of the neuroprotective effect of mexidol on the cell model of glutamate stress. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(12):71–77. (In Russ.) doi: 10.17116/jneuro201711712171-77.
50. Rumyantseva S.A., Fedin A.I., Sokhova O.N. Antioxidant therapy of ischemic brain lesions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;(4 вып. 2):28–31. (In Russ.) Available at: https://mexidol.ru/files/2011_4_.pdf
51. Mayorova N.G., Pavlov V.A. Clinical experience with Neurox used in patients with cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):71–74. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-138.
52. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stakhovskaya L.V., Pepelyaev E.G., Semenov V.A., Nazarenko A.G. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10):97–107. (In Russ.) doi: 10.17116/jneuro201811810197.
53. Solov'yeva E.Yu., Karneev A.N., Chekanov A.V., Baranova O.A. The individual and combined antioxidant effects of citicoline and ethylmethylhydroxypyridini succinas. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):78–85. doi: 10.17116/jneuro201611611178-85.
54. Solov'eva E.Yu., Amelina I.P. Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):16–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24.

Информация об авторе:

Пизова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: pizova@yandex.ru

Information about the author:

Nataliya V. Pizova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, 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, 150000, Russia; e-mail: pizova@yandex.ru

Аллергический ринит: есть ли проблемы? Случай из клинической практики

О.В. Себекина[✉], ORCID: 0000-0002-3508-9602, e-mail: sebekin1@mail.ru

Е.В. Передкова, ORCID: 0000-0002-3951-3810

Н.М. Ненашева, ORCID: 0000-0002-3162-2510

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

Резюме

Аллергический ринит (АР) встречается в практике врачей разных специальностей, но постановка правильного диагноза и назначение адекватной терапии может занимать долгие месяцы, а иногда и годы. В настоящее время проблема АР остается актуальной, что обусловлено чрезвычайной распространённостью АР, поздней диагностикой, недооценкой возможных рисков прогрессирования болезни, возникновением осложнений, присоединением такой грозной патологии, как бронхиальная астма. Путь пациентки, представленной в клиническом случае, достаточно типичен для многих пациентов с АР и сопутствующей патологией ЛОР-органов. Молодая пациентка с аллергическим ринитом получала консервативное лечение, а позже была оперирована ЛОР-врачом, но эффект был неполным и непродолжительным. Только через 4 года пациентка была впервые обследована аллергологом. Симптомы АР свидетельствуют о наличии у пациентки атопического статуса, способствующего вовлечению в воспалительный процесс различных органов и систем. Для верификации диагноза и уточнения всего спектра «виновных» аллергенов проведено специфическое аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование и определение специфических IgE-антител. Главными участниками аллергического воспаления являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Воздействие медиаторов на эндотелиальные клетки сосудов и нейрорецепторы слизистой оболочки носа приводит к формированию аллергического воспаления и возникновению клинических симптомов АР. Одним из главных медиаторов, высвобождающихся при повторном контакте с аллергеном в сенсибилизированном организме, является гистамин, поэтому антигистаминные лекарственные средства – это препараты первой линии на любой ступени терапии АР. В нашем клиническом случае, с учетом жалоб, анамнеза, клинических проявлений, результатов лабораторных (специфических, неспецифических) и инструментальных методов, пациентка нуждается в лечении соответствующей первой ступени терапии, основанной на контроле симптомов. Эффективность АГП 2-го поколения в купировании таких симптомов, как зуд, чихание и ринорея, обусловлена гистамин-опосредованным развитием ранней фазы аллергической реакции, приводящей, в свою очередь, к запуску поздней фазы и хроническому течению аллергического воспаления в назальной слизистой. Выбор оптимального АГП II зависит от многих факторов. Биластин можно рассматривать как препарат, наиболее полно отвечающий требованиям экспертов ARIA к АГП: селективная блокада H1-рецепторов, высокий антиаллергический эффект, быстрое наступление клинического эффекта, продолжительность действия 24 часа, отсутствие тахифилаксии и хорошая переносимость. Результаты проведенных исследований и их анализ показывают, что биластин является предпочтительным выбором для монотерапии аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, терапия, антигистаминные препараты, биластин, клиническое наблюдение

Для цитирования: Себекина О.В., Передкова Е.В., Ненашева Н.М. Аллергический ринит: есть ли проблемы? Случай из клинической практики. Медицинский совет. 2020;(4):74–83. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-74-83.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Allergic rhinitis: are there any problems? Case from clinical practice

Oksana V. Sebekina[✉], ORCID: 0000-0002-3508-9602, e-mail: sebekin1@mail.ru

Elena V. Peredkova, ORCID: 0000-0002-3951-3810

Natalia M. Nenasheva, ORCID: 0000-0002-3162-2510

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

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is found in the practice of doctors of various specialties, but making the correct diagnosis and prescribing adequate therapy can take many months and sometimes years. Currently, the problem of AR remains relevant, due to the extreme prevalence of AR, late diagnosis, underestimation of the possible risks of disease progression, complications, and the addition of such a formidable pathology as bronchial asthma. The path of the patient presented in the clinical case is quite typical for many patients with AR and concomitant pathology of nose. A young patient with allergic rhinitis received conservative treatment, and was later operated, but the effect was incomplete and short-lived. Only after 4 years, the patient was first examined by an allergist. Symptoms of AR indicate that the patient has an atopic status that promotes the involvement of various organs and systems in the inflammatory process.

To verify the diagnosis and clarify the entire spectrum of "guilty" allergens, a specific allergological examination was carried out, which included skin testing and determination of specific IgE antibodies. The main participants in allergic inflammation are mast cells, eosinophils, lymphocytes, epithelial and endothelial cells. The effect of mediators on vascular endothelial cells and neuroreceptors of the nasal mucosa leads to the formation of allergic inflammation and the onset of clinical symptoms of AR. One of the main mediators released upon repeated contact with an allergen in a sensitized body is histamine, therefore antihistamines are first-line drugs at any stage of AR therapy. In our clinical case, taking into account complaints, medical history, clinical manifestations, results of laboratory (specific, nonspecific) and instrumental methods, the patient needs treatment of the corresponding first stage of therapy based on symptom control. The effectiveness of 2nd generation H1-antihistamines in the management of symptoms such as pruritus, sneezing, and rhinorrhea is due to histamine-mediated development of the early phase of the allergic reaction, which in turn leads to the onset of the late phase and the chronic co Bilastine can be considered as the drug that most fully meets the requirements of ARIA experts for 2nd generation H1-antihistamines : selective blockade of H1 receptors, high antiallergic effect, rapid onset of clinical effect, duration of action 24 hours, lack of tachyphylaxis and good tolerance. The results of the studies and their analysis show that bilastine is the preferred choice for monotherapy of allergic rhinitis. Use of allergic inflammation in the nasal mucosa.

Keywords: allergic rhinitis, therapy, antihistamines, bilastine, clinical observation

For citation: Nenasheva N.M., Peredkova E.V., Sebekina O.V. Allergic rhinitis: are there any problems? Case from clinical practice. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(4):74–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-74-83.

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

ВВЕДЕНИЕ

АР является самым распространенным в мире аллергическим заболеванием – им страдает свыше 40% популяции. Средний возраст дебюта заболевания составляет 10 лет, а наибольшее число заболевших регистрируется в возрасте между 13 и 19 годами [1]. Время от начала симптомов ринита до осмотра и верификации диагноза аллергологом составляет в среднем 5–8 лет. Часто пациент лечится самостоятельно, длительно и бесконтрольно используя сосудосуживающие средства, антигистаминные препараты I поколения (АГП I), обладающие нежелательными побочными эффектами: седативным, антихолинергическим, в ряде случаев кардиотоксическим, нарушением когнитивных функций. АР не только влияет на качество жизни пациентов, но и является предвестником и предрасполагающим фактором развития более тяжелых заболеваний: бронхиальной астмы, полипоза носа, экссудативного отита, хронического синусита. Несмотря на накопленные знания об этой патологии, ее роль явно недооценивается. АР встречается в практике врачей разных специальностей. Нередко АР скрывается за другой патологией ЛОР-органов, поэтому выявление причины болезни затягивается на годы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящей статье нами представлен клинический случай. Молодая пациентка с аллергическим ринитом (АР) получала консервативное лечение, а позже была оперирована ЛОР-врачом, но эффект был неполным и непродолжительным. Только через 4 года пациентка была впервые обследована аллергологом.

Пациентка Д., 21 год, с жалобами на небольшую заложенность носа, больше слева, водянистые выделения из носа, приступы чихания в утренние часы, периодический зуд век. При усилении заложенности носа отмечает головные боли.

Из анамнеза: В марте 2017 г. после переохлаждения пациентка перенесла острый левосторонний гнойный

в/челюстной синусит, который потребовал госпитализации и назначение антибактериальной терапии, санационных процедур. Выписана с выздоровлением. Через месяц пациентка стала отмечать появление заложенности носа в ночные, часто и в утренние часы; утреннюю ринорею. Осмотрена ЛОР-врачом поликлиники, на КТ околоносовых пазух: перегодка носа S-образно искривлена влево с образованием костного шипа. В сентябре 2016 г. выполнена риносептопластика с положительным эффектом, носовое дыхание восстановлено. Однако в декабре вновь появилась заложенность носа, ринорея, приступы чихания. Длительно использовала сосудосуживающие препараты. В марте 2019 г. при КТ ОНП выявлена гипертрофия слизистой оболочки верхнечелюстных пазух. При микроскопическом исследовании назального отделяемого выявлены эозинофилы в значительном количестве. Продолжала наблюдение и лечение ЛОР-врачом по поводу хронического риносинусита, принимала виброцил, а при усилении заложенности носа – сосудосуживающие средства, курсы физиопроцедур (лазеротерапия, электрофорез). Постепенно нарастала заложенность носа, вновь появилась ринорея в утренние часы, приступы чихания, пациентка стала отмечать головные боли и появление зуда век. В ноябре 2019 г. пациентка осмотрена аллергологом, обратившим внимание на наличие кошки в доме, большого количества книг, ковров. При физикальном обследовании обращало на себя внимание затруднение носового дыхания больше слева, слизистое отделяемое из полости носа. По органам без особенностей. Симптомы АР свидетельствуют о наличии у пациентки атопического статуса, способствующего вовлечению в воспалительный процесс различных органов и систем. Для верификации диагноза и уточнения всего спектра «виновных» аллергенов проведено специфическое аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование и определение специфических IgE-антител (рис. 1). Кожные тесты с аллергеном из клещей домашней пыли дали сомнительный результат, с шерстью кошки – отрицательный.

- **Рисунок 1.** Результаты скарификационных тестов
- **Figure 1.** Results of the scarification tests



Клинические проявления ринита ограничили возможность проведения назального провокационного теста. В клиническом анализе крови эозинофилия – 8%. Общий IgE – 104 МЕ/мл.

Результаты аллергочипа ISAC (ImmunoCAP) выявили специфические IgE к nDerP1 (клещ домашней пыли птерониссинус), 5, 2 ISU-E и rFel d1 (кошка) 1,7 ISU-E.

Стандартные единицы ISAC (ISU-E)

<0,3 – необнаруживаемый уровень

0,3–0,9 – низкий уровень

1–14,9 – средний/высокий уровень
 ≥15 – очень высокий уровень

Окончательный диагноз: аллергический круглогодичный персистирующий ринит легкого течения. Аллергический конъюнктивит. Сенсибилизация к клещу домашней пыли, шерсти кошки.

Известно, что гистамин, воздействуя преимущественно через H1-рецепторы, является важнейшим медиатором аллергической симптоматики. Активированные специфическим аллергеном тучные клетки секретируют его в виде готового медиатора на ранней стадии иммунного ответа. H1-антигистаминные препараты, стабилизирующие receptor в его неактивной форме, являются общепринятым способом лечения многих аллергических состояний и включены в национальные и международные рекомендации по ведению пациентов с аллергическим ринитом как препараты первого выбора в случае легких/умеренных симптомов АР (рис. 2).

АР является классическим IgE-обусловленным аллергическим заболеванием первого типа, развивающимся в результате воздействия аллергенов на слизистую оболочку носа. Когда специфические IgE-антитела, связанные с высокоаффинными рецепторами тучных клеток или базофилов, связывают аллерген, тучная клетка активируется и высвобождает активные медиаторы, такие как гистамин, цистеиниловые лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор. Именно эти медиаторы вызывают развитие аллергической реакции немедленного типа. К симптомам носовой триады относятся пароксизмальное и повторяющееся чихание, ринорея и заложенность носа. Кроме того, у большинства пациентов, особенно с сезонным АР, развиваются симптомы аллергического конъюнктивита [2].

- **Рисунок 2.** Ступенчатая терапия АР, основанная на контроле симптомов (адаптировано из [6])
- **Figure 2.** Step-down AR therapy based on symptom control (adapted from [6])

Иммунотерапия			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные интраназальные кромоны антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> интраназальные ГКС (предпочтительно) оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР) Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
• Деконгестанты (интраназальные/оральные) • Антихолинергики		Оральные ГКС	
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step/up) терапию			

КЛАССИФИКАЦИЯ

АР классифицируется по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания. Различают следующие формы аллергического ринита:

- Сезонный аллергический ринит (САР) возникает при сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium, Penicillium, Alternaria, Aspergillus* и др.
- Круглогодичный аллергический ринит (КАР) развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам пlesenевых грибов, пищевым продуктам и некоторым лекарственным средствам при постоянном их приеме, профессиональным аллергенам.

Классификация международных согласительных документов по АР (EAACI/WAO, ARIA 2008, 2010), которой в настоящее время отдается предпочтение, предлагает разделять АР:

- по характеру течения: выделяют интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году), персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 недель в году).
- по тяжести течения: легкая степень тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средняя/тяжелая степень тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом). Качество жизни существенно ухудшается; тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения).
- по стадии течения АР подразделяется на стадию обострения и стадию ремиссии [3].

Алгоритм дифференциальной диагностики АР включает оценку данных анамнеза, клинико-лабораторного, специфического аллергологического обследования, сопутствующей патологии. Для выявления причинно-значимого аллергена проводят специальные тесты: кожные пробы, определение специфического IgE в крови, назальный провокационный тест. К дополнительным лабораторным методам относят исследования гемограммы, цитологии назального секрета. Выполняют переднюю риноманометрию, в ряде случаев – компьютерную томографию, рентгенографию придаточных пазух носа, эндоскопию.

Резюмируя данные специфического и неспецифического обследования пациентки:

- при микроскопическом исследовании назального отделяемого выявлены эозинофилы в значительном количестве,
- в клиническом анализе крови обнаружена эозинофилия 8%,
- при КТ ОНП выявлена гиперплазия слизистой оболочки верхнечелюстных пазух,
- кожные тесты с аллергеном из клещей домашней пыли дали сомнительный результат, с шерстью кошки – отрицательный, но:

- результаты аллергочипа ISAC (ImmunoCAP) выявили специфические IgE к nDerP1 (клещ домашней пыли птерониссинус) и rFel d1 (кошка) в среднем/высоком уровне,
 - общий IgE 104 МЕ/мл
- свидетельствуют об аллергическом воспалении в назальной слизистой, обусловленной сенсибилизацией к бытовым и эпидермальному аллергенам.

ЛЕЧЕНИЕ АР

Цель лечения – полный контроль над симптомами АР, предотвращение прогрессирования симптомов ринита, присоединение бронхиальной астмы и развитие осложнений (медикаментозного ринита, синуситов, постназального затечного синдрома, среднего отита, нарушения сна).

Для лечения АР современная доказательная медицина предлагает несколько методов:

- элиминацию причинно-значимого аллергена;
- фармакотерапию;
- иммунотерапию аллергенами;
- образовательные программы для пациентов.

Элиминационные мероприятия

Степень тяжести и течение АР во многом определяются концентрацией аллергенов в окружающем воздухе, поэтому элиминация аллергенов способствует не только уменьшению выраженности симптомов АР, но и потребности в медикаментозном лечении. К сожалению, в большинстве случаев полное исключение контакта с аллергеном окружающей среды невозможно. Тем не менее все возможные меры по уменьшению контакта с аллергеном должны быть предприняты как первый шаг в лечении АР. Особое внимание следует уделять элиминационным мероприятиям в тех случаях, когда существуют серьезные ограничения для фармакотерапии (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии).

Общеизвестные элиминационные мероприятия включают проведение ежедневной влажной уборки, исключение контакта с домашними животными (в случае сенсибилизации к ним), переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону, использование специальных фильтров.

При пыльцевой сенсибилизации необходимым бывает исключение из рациона перекрестно-реагирующих продуктов растительного происхождения.

К числу элиминационных приемов при бытовой сенсибилизации относится ирригационная терапия, включающая различные методы и способы промывания носа и орошения буферными и солевыми растворами. Применение ирригационных процедур сохраняет свои позиции, несмотря на совершенствование медикаментозных методов лечения [4, 5]. При АР применяют носовое орошение, назальный душ. Солевые растворы, применяемые для процедур, способствуют уменьшению экспозиции аллергенов на слизистой носовой полости, разжижают слизь и нормализуют ее продукцию бокаловидными клетками, улучшают кровообращение слизистой оболочки, могут уменьшать потребность в использовании ЛС. Полезным

бывает использование средств, препятствующих проникновению аллергена в слизистую оболочку, таких как назальные фильтры или препараты, образующие на слизистой оболочке носа барьерную микропленку.

Пациентке рекомендовано орошение слизистой и промывание полости носа раствором Аквалор норм.

Кроме того, нашей пациентке, имеющей сенсибилизацию и к бытовым, и к эпидермальному аллергенам, рекомендовано:

- исключить контакт с кошкой и провести тщательную влажную уборку квартиры,
- упаковывать матрас, подушки и одеяла в специальные чехлы,
- постельное белье стирать в горячей (не ниже 60 °C) воде не реже 1 раза в неделю,
- поддерживать в квартире влажность на уровне 35–50%, температуру не выше 22 °C,
- заменить ковровые покрытия, являющиеся сильными «пылесборниками», на линолеум, деревянные покрытия, паркет,
- удалить из комнаты все «вещи-пылесборники» – места концентрации клещей. Это относится прежде всего к коврам, мягким детским игрушкам, шкафам для хранения одежды и книг, гардинам из толстого полотна. На окнах должны быть жалюзи или легко стирающиеся хлопчатобумажные шторы. Все предметы в комнате должны быть моющимися,
- влажную уборку следует проводить 1–2 раза в неделю,
- в основных жилых помещениях (в первую очередь спальне) использовать воздухоочиститель с трехступенчатым HEPA-фильтром.

Образовательные программы

Доказано, что обучение пациентов способствует изменению течения заболевания, достижению контроля симптомов, улучшению приверженности терапии и повышению качества жизни.

Аллерголог информировал пациентку о природе заболевания, причинах и механизмах его развития, симптомах и доступных методах лечения и профилактики.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В национальных клинических рекомендациях по АР и документе ВОЗ ARIA (2001–2010 гг.) рекомендуется принцип ступенчатой терапии в зависимости от формы и степени тяжести АР. При легком течении АР назначают монотерапию неседативными антигистаминными препаратами (АГП) 2-го поколения или антигистаминными препаратами местного действия, или препаратами кромогликата, или антилейкотриеновыми препаратами. При среднетяжелом течении АР, а также отсутствии эффекта на первой ступени лечения назначаются топические (назальные) глюкокортикоиды. Для лечения аллергического конъюнктивита их сочетают с местнодействующими антигистаминными препаратами или кромонами. При тяжелом течении или неэффективности второй ступени лечения ринита используют комбинацию назальных топиче-

ских стероидов и неседативных пероральных антигистаминных препаратов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов. При отсутствии эффекта рекомендуют увеличить дозу назальных глюкокортикоидов до максимально разрешенной, при необходимости назначить короткий курс деконгестантов (7–10 дней) [6] (рис. 2).

В нашем клиническом случае, с учетом жалоб, анамнеза, клинических проявлений, результатов лабораторных (специфических, неспецифических) и инструментальных методов, пациентка нуждается в лечении соответствующим первой ступени терапии, основанной на контроле симптомов. Результаты ряда исследований, выполненных в разных регионах мира, показали, что пациенты с АР чаще (> 50%) получают системные АГП, предпочитая их остальным группам препаратов для лечения АР [7, 8].

Препаратором выбора в нашем клиническом случае стал биластин 20 мг/сут.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТЕРАПИИ АР

Характеристика антигистаминных препаратов

АГП в клинической практике применяются давно. Те, которые впервые появились на фармацевтическом рынке, называются АГП первого поколения (АГП I) и характеризуются рядом нежелательных побочных эффектов (выраженное седативное/снотворное действие, низкая специфичность к H1-гистаминовым рецепторам и значительные антихолинергические эффекты), что существенно ограничивает их применение в настоящее время. АГП второго поколения (АГП II) применяются с 1980-х гг. Для преодоления нежелательных побочных эффектов (НПЭ) при создании АГП II были предприняты существенные фармакологические модификации молекул [9]. Ввиду многообразия и доступности АГП II сегодня, АГП I не рекомендуются при аллергических заболеваниях. Исключение составляют редкие случаи атопического дерматита, сопровождающегося выраженным нарушением сна из-за ночного зуда, или ситуации, когда требуется парентеральное введение АГП. Вместе с тем наличие множества АГП II диктует необходимость понимания фармакологических характеристик отдельных лекарственных средств, что крайне важно для эффективного и более безопасного использования АГП II в клинической практике.

Появление неседативных H1-антагонистов II поколения, в большинстве своем производных классических антигистаминных препаратов, существенно изменило фармакотерапевтические подходы к лечению аллергических заболеваний [10, 11]. Их структурные и фармакокинетические характеристики способствуют снижению вероятности побочных эффектов, а следовательно, обусловливают лучшую переносимость больными [12–14]. Указанные препараты обладают более высокой селективностью в отношении H1-гистаминовых рецепторов, особенно в сравнении с холинергическими рецепторами. Они более липофобны, поэтому в меньшей степени проникают через ГЭБ и оказывают слабый седативный эффект. В терапевтических дозах не влияют на память,

внимание, скорость реакций, координацию движений, действуют в течение 24 ч [10, 15].

Седативные свойства АГП (сонливость, снижение работоспособности и т.д.) обусловлены угнетением функций центральных гистаминовых нейронов. Высвобожденный гистамин в качестве нейротрансмиттера активирует функцию коры головного мозга либо непосредственно через рецепторы H1 и H2, либо путем возбуждения ацетилхолиновых нейронов и норадреналиновых нейронов в стволе мозга, ацетилхолиновых нейронов и глютаминовых нейронов в гипоталамусе. Активация функции коры головного мозга нейронами гистамина тесно связана с поддержанием состояния возбуждения, усилением когнитивных функций и подавлением аппетита [16]. Для реализации седативных свойств АГП должны проникать в мозг и связываться с H1-рецепторами. Таким образом, занятость H1-рецептора мозга (H1RO, H1-receptor occupancy) была исследована как показатель седативного потенциала АГП [17]. Для измерения этого индекса используются $[^{11}\text{C}]$ доксепин и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Была показана корреляция между возникновением седативных эффектов и H1RO, измеренной с помощью ПЭТ [16, 17].

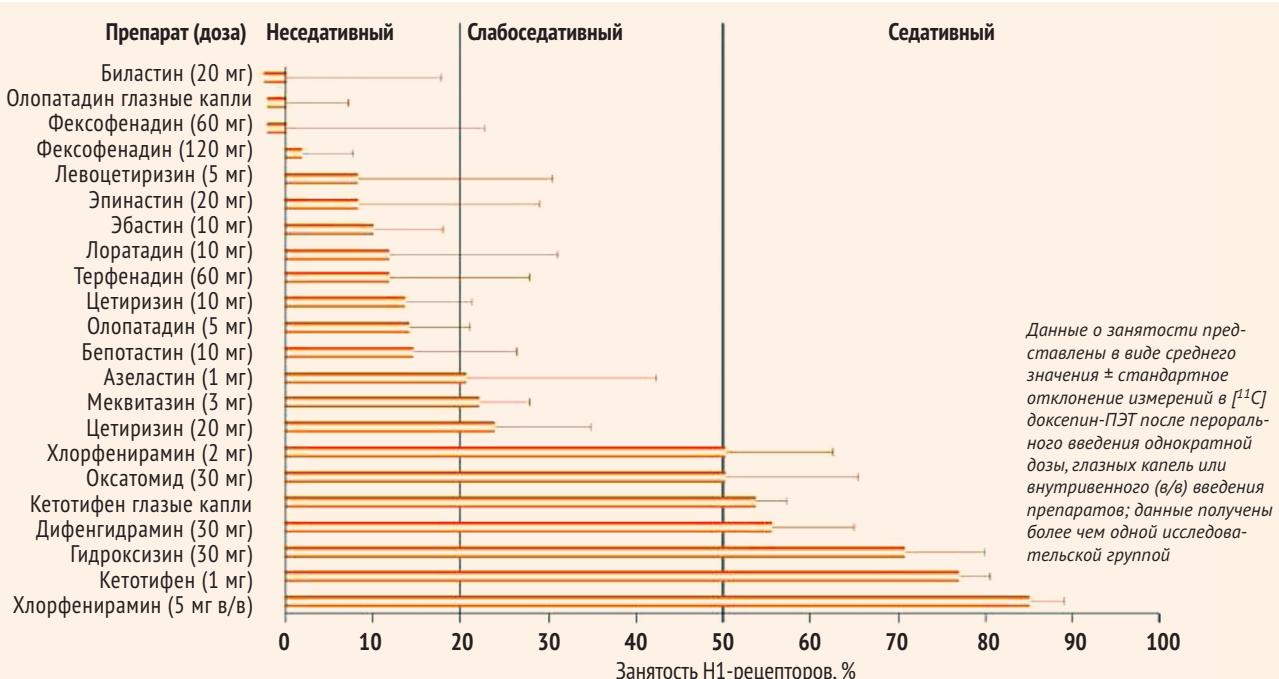
K. Yanai и соавт. измерили H1RO многих АГП I и АГП II и предложили классифицировать их по уровню H1RO [18]. Важность H1RO, как показателя неседативных свойств АГП, отмечалась также экспертами Британского общества аллергии и клинической иммунологии на заседании Консенсусной группы по новому поколению антигистаминных препаратов (CONGA) [19]. На основании показателя H1RO после однократного перорального приема АГП подразделяются на три группы: неседативные (< 20%), слабо

седативные (20–50%) и седативные ($\geq 50\%$) (рис. 3) [18]. Согласно результатам измерений нескольких исследовательских групп, неседативная группа АГП II включает: биластин (20 мг), фексофенадин (60–120 мг), левоцетиризин (5 мг), эпинастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) и бепотастин (10 мг) (рис. 3) [18]. Химическая структура АГП II, принадлежащих к неседативной группе, характеризуется наличием гидрофильных функциональных групп, то есть карбоксильной группы ($-\text{COOH}$) и/или аминогруппы ($-\text{NH}$), способных препятствовать проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (рис. 3).

Среди неседативных АГП II показатель оккупации H1-рецепторов головного мозга биластина и фексофенадина практически равен нулю. То есть эти препараты можно позиционировать как «не проникающие в головной мозг», что обусловлено еще и достаточно большим молекулярным весом. Кроме того, как и большинство неседативных АГП, эти препараты являются субстратами Р-гликопротеина, и их проникновение через ГЭБ ограничено [16]. Следует отметить, что биластин обладает умеренной аффинностью к H1-рецептору, тогда как аффинность фексофенадина относительно невелика. Проявлять активность, сходную с таковой у биластина, фексофенадин может только в более высокой дозе. По данному показателю биластин в 3 раза превосходит цетиризин и в 5 раз – фексофенадин.

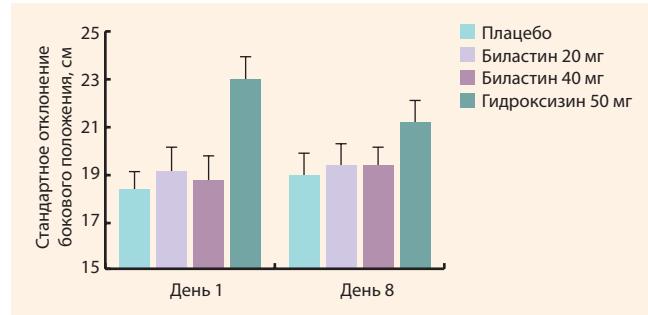
Реальное влияние биластина на способность управлять автомобилем оценивали в teste по вождению на дороге в двойном слепом четырехстороннем перекрестном исследовании с участием 22 здоровых добровольцев. Они получали (случайным образом) рекомендуемую

● Рисунок 3. Связь различных АГП с H1-рецепторами головного мозга и классификация АГП на основании показателя H1RO
● Figure 3. Relationship between different antihistamines and H1 receptors and classification of antihistamines based on H1RO



дозу биластина (20 мг) или его удвоенную дозу (40 мг) один раз в день, гидроксизин 50 мг (активный контроль или плацебо восемь дней подряд [20]. Первичную переменную эффективности, SDLP (стандартное отклонение бокового положения), в teste дорожного слежения, оценивали в первый и восьмой дни периода лечения каждым препаратом. Существенных различий между биластином 20 мг или 40 мг и плацебо в отношении значений SDLP в первый и восьмой дни не установлено (рис. 4) [20]. И наоборот, несмотря на снижение степени нарушения вождения к восьмому дню лечения, SDLP был значительно увеличен при использовании гидроксизина по сравнению с плацебо в оба дня оценки. Продемонстрировано отсутствие толерантности с течением времени к седативным эффектам препарата. Важно, что на способность управлять автомобилем после однократных и многократных доз биластин не влиял, что говорит о его безопасности в дозах до 40 мг для водителей. Исследователи пришли к выводу, что, согласно имеющимся данным, биластин характеризуется оптимальным соотношением «польза – риск», удовлетворяет условиям обеспечения безопасности водителей, которые нуждаются в приеме АГП, и, следовательно, может считаться у них препаратом выбора среди антигистаминных средств [20].

- **Рисунок 4.** Влияние биластина на управление автомобилем в условиях реальной жизни [20]
- **Figure 4.** Effect of bilastine on the ability to drive in the real-life settings [20]



В двойном слепом пятистороннем перекрестном рандомизированном исследовании анализировали психомоторные характеристики с помощью множественных объективных тестов (оценки двигательной активности, восприятия, внимания и ассоциативной интеграции) у 20 здоровых субъектов с использованием биластина (20, 40 или 80 мг), гидроксизина (25 мг) и плацебо один раз в день в течение семи дней [21]. Значимые психомоторные нарушения отмечались на фоне приема гидроксизина и лишь 80 мг биластина, тогда как биластин в дозах 20 и 40 мг не влиял на психомоторные реакции [21].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БИЛАСТИНА

Биластин (Никсар) – новый селективный H1-антигистаминный препарат, принадлежащий к произво-

дным пиперидина. Имеет некоторые отличия от других представителей своего класса, заслуживающие внимания клиницистов. Помимо эффектов, связанных с блокадой H1-рецепторов, антигистаминные препараты II поколения обладают другими благоприятными эффектами, связанными с противовоспалительной активностью. В исследованиях *in vitro* было показано, что биластин ингибит спонтанное и гистамин-индуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли [22].

При токсикологическом изучении биластина на протяжении почти 2 лет было установлено, что препарат в дозе 2 г/кг/сут по влиянию на выживаемость сопоставим с плацебо и не обладает канцерогенным потенциалом. В исследованиях *in vivo* биластин снижал гистамин-индуцированное увеличение проницаемости капилляров также эффективно, как цетиризин, и значительно эффективнее фексофенадина.

У здоровых добровольцев биластин в широком диапазоне доз эффективно подавлял гистамин-индуцированное образование волдыря сопоставимо с цетиризином 10 мг. В то же время биластин в дозах 20 и 50 мг действовал значительно быстрее цетиризина [23].

Как уже отмечалось, биластин в силу наличия карбоксильной группы проявляет высокую специфичность к H1-рецепторам, имеет короткое время до максимальной концентрации в плазме ($t_{max} = 1,3$ ч) и длительный период полувыведения ($t_{1/2} = 14,5$ ч). Биластин характеризуется большим объемом распределения в тканях [22]. Средний период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) существенно не изменился при однократном приеме от 10 до 100 мг биластина [22]. При регулярном ежедневном приеме $T_{1/2}$ увеличивался. Не установлено значимых влияний возраста или пола на изучавшиеся параметры. В исследовании фармакокинетики препарата у больных почечной недостаточностью было показано, что почечный и плазменный клиренс биластина после приема одной дозы 20 мг напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации [24]. Однако даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью концентрация биластина в плазме через 24 ч после приема составляла < 5% от С_{max}, указывая на то, что аккумуляция биластина у данной категории больных маловероятна, поэтому коррекция дозы не нужна [24].

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что биластин не оказывает значимого ингибирующего или индуцирующего влияния на различные изоферменты CYP, включая CYP1A3, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4 и др., что и объясняет отсутствие кардиотоксичности у данного препарата. Минимальный метаболизм биластина посредством CYP был также подтвержден *in vivo* и у здоровых добровольцев. В частности, было установлено, что после приема однократной дозы 20 мг она выводится полностью в неизмененном виде (67% со стулом и 33% с мочой) [25].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИЛАСТИНА

Эффективность и хорошая переносимость биластина доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов не только с сезонным [23, 26], но и круглогодичным АР. У больных КАР биластин оказался так же эффективен, как цетиризин и фексофенадин [27].

В двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом биластин сравнивался с цетиризином и дезлоратадином. Курс лечения составлял 14 дней. Результаты лечения показали, что общий счет назальных симптомов – чихания, ринореи, зуда и заложенности и неназальных симптомов – повышенного слезоотделения, покраснения глаз, зуда в глазах и нёбе значительно уменьшался при приеме биластина. Дезлоратадин и цетиризин обеспечивали такую же эффективность, однако биластин отличался лучшим профилем безопасности со стороны нервной системы по сравнению с цетиризином. Кроме того, биластин значительно уменьшал субъективный дискомфорт, связанный с риноконъюнктивитом, и достоверно улучшал качество жизни пациентов ($p < 0,001$) [23, 26]. Таким образом, как отмечалось выше, биластин в обычной дозе (20 мг) является эффективным АГП II в достижении и поддержании контроля симптомов АР у взрослых пациентов. При этом он демонстрирует хорошую переносимость и безопасность.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИЛАСТИНА

Оценка безопасности биластина у здоровых добровольцев, получавших препарат на протяжении 14 дней, свидетельствует о его хорошей переносимости в дозах 20–100 мг/сут, при этом частота неблагоприятных событий не отличается от таковой при приеме плацебо. В исследованиях с участием пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом были получены такие же результаты. По сравнению с цетиризином 10 мг биластин 20 мг переносится лучше и реже вызывает сонливость [23].

В отличие от большинства антагонистов H1-рецепторов биластин не повышает депрессивное влияние лоразепама на центральную нервную систему и в противоположность другим антигистаминным препаратам II поколения, таким как цетиризин, не усиливает депрессивные эффекты алкоголя [2]. Кроме того, биластин

не оказывает негативного влияния на способность к вождению автомобиля как после однократного приема, так и при более продолжительном лечении в дозах до 40 мг/сут [2].

В период наблюдения за пациенткой в течение 2,5 месяцев (декабрь – февраль) после проведения элиминационных мероприятий, полного исключения контакта с кошкой, регулярного проведения ирригационных процедур, систематического приема биластина в дозе 20 мг/сут достигнут значимый клинический эффект. Исчезли приступы чихания и зуд век, уменьшилась ринорея и заложенность носа, перестали беспокоить головные боли. В настоящее время потребности в применении сосудосуживающих капель не возникает. Лечение биластином в дозе 20 мг планируется продолжить, рассматривается вопрос о проведении пациентке аллерген-специфической терапии аллергеном клеща домашней пыли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении АР необходимо применять весь комплекс лечебно-профилактических мероприятий, согласно национальным клиническим рекомендациям и международным согласительным документам, с использованием современных противоаллергических препаратов с доказанной безопасностью и эффективностью. В комплексном лечении АР используют препараты, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, поскольку в патогенезе заболевания ведущую роль играет гистамин. Современная стратегия лечения АР базируется на понимании патогенетических особенностей развития аллергического воспаления. Эффективность АГП 2-го поколения в купировании таких симптомов, как зуд, чихание и ринорея, обусловлена гистамин-опосредованным развитием ранней фазы аллергической реакции, приводящей, в свою очередь, к запуску поздней фазы и хроническому течению аллергического воспаления в назальной слизистой. Выбор оптимального АГП II зависит от многих факторов. Результаты проведенных исследований и их анализ показывают, что биластин является предпочтительным выбором для монотерапии АР вследствие его высокой эффективности и безопасности, пригодности для особых групп пациентов и отсутствия седативного эффекта.



Поступила / Received 20.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2020

Принята в печать / Accepted 10.04.2020

Список литературы

1. Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J., Stang P.E., Campbell U.B., Yeh W.S. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in American survey. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(3):244–254. doi: 10.2500/aap.2009.30.3230.
2. Ненашева Н.М. Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(37):6–13. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/pervaya_liniya_terapii_allergicheskikh_zabolevaniy_kak_vybrat_pravilnyy_preparat.html.
3. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит. Клинические рекомендации*. 2019. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
4. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. *Российский аллергологический журнал*. 2006;3(1):74–78. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2016/10/article-201.pdf>.
5. Федосеев Г.Б., Лаврова О.В., Петрова М.А. и др. Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных, страдающих

- бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний у детей. *Российский аллергологический журнал*. 2006;3(1):21–29.
- Papadopoulos N., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–490. doi: 10.1111/all.12573.
 - Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Halal M., Gómez R.M., Compalati E., Zernotti M.E. et al.; ISMAR Study Group. The International Survey on the Management of Allergic Rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):10. doi: 10.1186/s40413-015-0057-0.
 - Wang D.Y., Ghoshal A.G., Bin Abdul Muttalif A.R., Lin H.C., Thanaviratananich S., Bagga S. et al. Quality of life and economic burden of respiratory disease in Asia-Pacific – Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases Study. *Value Health Reg. Issues*. 2016;9:72–77. doi: 10.1016/j.vhri.2015.11.004.
 - Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A., Nakamura T., Iida T., Leurs R., Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther*. 2017;178:148–156. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
 - Терехова Е.П. Современные методы лечения сезонной аллергии: роль антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;1(14–25. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovremenneye-metody-lecheniya-sezonnoy-allergii_rol_antigistaminykh_preparatov.html.
 - Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*. 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
 - Гущин И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина. *Российский аллергологический журнал*. 2006;4(4):33–44. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/4-2006.pdf>.
 - Курбачева О.М., Ильина Н.И., Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В., Капустина А.С., Жестков А.В., Светлова Г.Н. Современные антигистаминные препараты в лечении персистирующего аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2008;10(3):104–106. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251767>.
 - Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Curr Med Chem*. 2008;15(21):2173–2191. doi: 10.2174/092986708785747625.
 - Попов Т.А., Думитреску Д., Бочварова А., Боскан С., Димитров В., Черч М.К. Сравнение результатов действия препаратов левоцетиризина и дезлоратадина на гистамин-индуцированную кожную реакцию в виде аллергической папулы и гиперемии в условиях *in vivo*. *Российский аллергологический журнал*. 2008;5(2):73–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11586208>.
 - Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1). pii: E213. doi: 10.3390/ijms20010213.
 - Yanai K., Ryu J.H., Watanabe T., Iwata R., Ido T., Sawai Y., Ito K., Itoh M. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol*. 1995;116(1):1649–1655. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16386.x.
 - Yanai K., Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):1–15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.06.008.
 - Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E., Taglialatela M., Tharp M., Timmerman H., Yanai K.; Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1305–1324. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x.
 - García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonjoan R.M., Valiente R., Barbanjo MJ. Comparison oral dose administrations of peripheral and of bilastine, central effects a new of single H1-antihistamine: and repeated a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):675–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b2091.
 - Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K., Farré M., Redondo E., Valiente R., Labeaga L. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786.
 - Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(14):1999–2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
 - Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. The Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
 - Lasseter K.C., Sologuren A., La Noce A., Dilzer S.C. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin Drug Investig*. 2013;33(9):665–673. doi: 10.1007/s40261-013-0110-0.
 - Ridolo E., Montagni M., Bonzano L., Incorvaia C., Canonica G.W. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):1. doi: 10.1186/s12948-015-0008-x.
 - Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M., van de Heyning P., Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastine patients 20 mg vs desloratadine 5 mg seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
 - Okubo K., Gotoh M., Asako M., Nomura Y., Togawa M., Saito A. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int*. 2017;66(1):97–105. doi: 10.1016/j.allit.2016.05.014.

References

- Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J., Stang P.E., Campbell U.B., Yeh W.S. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in American survey. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(3):244–254. doi: 10.2500/aap.2009.30.3230.
- Nenasheva N.M. The First Line of Allergic Diseases Therapy: How to Select the Right Drug. *Эффективная фармакотерапия = Effective pharmacotherapy*. 2019;15(37):6–13. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/pervaya_liniya_terapii_allergicheskikh_zabolevaniy_kak_vybrat_pravilnyy_prepарат.html.
- Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Ilina N.I. et al. *Allergic rhinitis. Clinical guidelines*. 2019. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
- Lopatin A.S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnancy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2006;3(1):74–78. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2016/10/article-201.pdf>.
- Fedoseev G.B., Lavrova O.V., Petrova M.A. et al. Clinical, diagnostic and administrative approaches to the management of pregnant women with bronchial asthma as the basis for the primary prevention of allergic diseases in children. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2006;3(1):21–29. (In Russ.)
- Papadopoulos N., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–490. doi: 10.1111/all.12573.
- Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Halal M., Gómez R.M., Compalati E., Zernotti M.E. et al.; ISMAR Study Group. The International Survey on the Management of Allergic Rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):10. doi: 10.1186/s40413-015-0057-0.
- Wang D.Y., Ghoshal A.G., Bin Abdul Muttalif A.R., Lin H.C., Thanaviratananich S., Bagga S. et al. Quality of life and economic burden of respiratory disease in Asia-Pacific – Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases Study. *Value Health Reg. Issues*. 2016;9:72–77. doi: 10.1016/j.vhri.2015.11.004.
- Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A., Nakamura T., Iida T., Leurs R., Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther*. 2017;178:148–156. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
- Terekhova Ye.P. Current Approaches for Treating Seasonal Allergy: a Role for Antihistamines. *Эффективная фармакотерапия = Effective pharmacotherapy*. 2017;1(14–25. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sovremenneye-metody_lecheniya_sezonnoy_allergii_rol_antigistaminykh_preparato.html.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*. 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.

12. Gushchin I.S. Diversity of cetirizine antiallergic action. *Rossijskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2006;(4):33–44. (In Russ.) Available at: <http://rusaljournal.ru/sc/pdf/4-2006.pdf>.
13. Kurbacheva O.M., Ilina N.I., Sidorenko I.V., Zakharzhevskaya T.V. Kapustina A.S., Zhestkov A.V., Svetlova G.N. Modern antihistamines for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2008;10(3):104–106. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251767>.
14. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Curr Med Chem*. 2008;15(21):2173–2191. doi: 10.2174/092986708785747625.
15. Popov T.A., Dumitrescu D., Bachvarova A., Bocsan C., Dimitrov V., Church M.K. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Rossijskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2008;5(2):73–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11586208>.
16. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1). pii: E213. doi: 10.3390/ijms20010213.
17. Yanai K., Ryu J.H., Watanabe T., Iwata R., Ido T., Sawai Y., Ito K., Itoh M. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol*. 1995;116(1):1649–1655. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16386.x.
18. Yanai K., Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):1–15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.06.008.
19. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E., Taglialatela M., Tharp M., Timmerman H., Yanai K.; Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1305–1324. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x.
20. Garcia-Gea C., Martinez-Colomer J., Antonijan R.M., Valiente R., Barbanjo MJ. Comparison oral dose administrations of peripheral and of bilastine, cen-
- tral effects a new of single H1-antihistamine: and repeated a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):675–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b2091.
21. Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K., Farré M., Redondo E., Valiente R., Labeaga L. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786.
22. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(14):1999–2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
23. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. The Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
24. Lasseter K.C., Sologuren A., La Noce A., Dilzer S.C. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin Drug Investig*. 2013;33(9):665–673. doi: 10.1007/s40261-013-0110-0.
25. Ridolo E., Montagni M., Bonzano L., Incorvaia C., Canonica G.W. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):1. doi: 10.1186/s12948-015-0008-x.
26. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M., van de Heyning P., Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastine patients 20 mg vs desloratadine 5 mg seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158–165. doi: 10.1111/j.1368-9995.2008.01813.x.
27. Okubo K., Gotoh M., Asako M., Nomura Y., Togawa M., Saito A. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int*. 2017;66(1):97–105. doi: 10.1016/j.alit.2016.05.014.

Информация об авторах:

Себекина Оксана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры аллергологии и иммунологии, 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: sebekin1@mail.ru

Передкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, 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

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, 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

Information about the authors:

Oksana V. Sebekina, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sebekin1@mail.ru

Elena V. Peredkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Natalia M. Nenasheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Возможности использования синбиотика при ЛОР-заболеваниях

Т.И. Гаращенко^{1,2}, ORCID: 0000 0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Г.Д. Тарасова¹, ORCID: 0000 0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Научно-клинический центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Профилактика рецидивирования острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) является актуальной медицинской и социальной проблемой, особенно в детском возрасте. У детей этой группы выявлен дисбаланс кишечной флоры, который может нивелироваться путем перорального приема пробиотиков, которые вызывают иммуномодулирующие эффекты.

Нормальная микрофлора выполняет важные физиологические функции и активна против патогенной и условно-патогенной микрофлоры. На микробиоту (совокупность микробов, колонизирующих тело человека) воздействует окружающая среда, нередко приводя к развитию ОРВИ. При этом нормальная микрофлора обладает антагонистической активностью по отношению к патогенной. Полезные бактерии называются пробиотиками (лактобациллы и бифидобактерии), они представляют вариант лечения хронических заболеваний дыхательных путей.

Во время рецидивирования острых инфекций дыхательных путей (РОИДП) выявляют дисбиоз кишечной флоры, улучшить которую может использование пробиотиков.

Известны заболевания, которые нарушают функцию нормальной микрофлоры, вызывая дисбиоз.

Существуют микроорганизмы, нарушающие проницаемость эпителиального барьера слизистой оболочки. Регуляцию дисбиоза могут осуществлять пробиотики, которые вводят как перорально, так и назально. Они способны оказывать различные иммуномодулирующие эффекты. Пребиотики представляют собой неперевариваемую форму клетчатки. А комбинация про- и пре-биотиков представляет собой синбиотики, обладающие синергетическим эффектом в отношении многих заболеваний и уменьшающие частоту всех инфекционных заболеваний.

Новая синбиотическая биодобавка способствует улучшению показателей иммунологических механизмов, мукозального иммунитета, усилиению противовирусного иммунитета и др. Она содержит 5 пробиотиков и один пре-биотик и разрешена к применению у детей с первого месяца жизни. Эта добавка при лечении часто болеющих детей оказывает положительное влияние на некоторые показатели иммунной системы. Средство может быть рекомендовано при дисбиозе, диабете, целиакии и для профилактики гриппа и гриппоподобных синдромов.

Ключевые слова: пробиотики, пре-биотики, микробиота, дисбактериоз, синбиотики, ОРВИ

Для цитирования: Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д. Возможности использования синбиотика при ЛОР-заболеваниях. *Медицинский совет*. 2020;(4):85–92. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-85-92.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential use of synbiotics in ENT diseases

Tatiana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Galina D. Tarasova¹, ORCID: 0000-0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; 30, bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Prevention of recurrent ARVI is an urgent medical and social problem, especially in children. In children of this group, an imbalance of the intestinal flora was detected, which can be leveled by oral administration of probiotics, which cause immunomodulatory effects.

Normal micro-flora performs important physiological functions and are active against pathogenic and conditionally pathogenic microflora. The microbiota (a collection of microbes that colonize the human body) is affected by the environment, often leading to the development of SARS. In this case, the normal microflora has an antagonistic activity in relation to the pathogenic one. Useful bacteria are called probiotics (lactobacilli and bifidobacteria) and represent a treatment option for chronic respiratory diseases.

During the recurrence of acute respiratory infections (ROIDP), intestinal flora dysbiosis is detected, which can be improved by the use of probiotics.

Known diseases that disrupt the function of normal microflora, causing dysbiosis.

There are microorganisms that violate the permeability of the epithelial barrier of the mucous membrane. Dysbiosis can be regulated by probiotics that are administered both orally and nasally. They can have various immunomodulatory effects. Prebiotics are an indigestible form of fiber. A combination of Pro- and prebiotics is a synbiotic that has a synergistic effect in the treatment of many diseases and reduces the frequency of all infectious diseases.

New synbiotic dietary supplement contributes to the improvement of immunological mechanisms, mucosal immunity, enhancement of antiviral immunity, etc. It contains 5 probiotics and one prebiotic and is approved for use in children from the first month of life. This supplement has a positive effect on several immune system indicators in the treatment of sickly children. It may be recommended for dysbiosis, diabetes, coeliac disease and for the prevention of influenza and flu-like syndromes.

Keywords: probiotics, prebiotics, microbiota, dysbacteriosis, synbiotics, SARS

For citation: Garashchenko T.I., Tarasova G.D. Potential use of synbiotics in ENT diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):85–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-85-92.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Частые и затяжные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются крайне распространенными, особенно в детском возрасте. Они не только нарушают здоровье, но и являются социальной проблемой, так как снижают качество жизни пациента и нарушают или лишают его возможности трудиться или учиться. В настоящее время возможными средствами защиты от ОРВИ являются прививки, которые имеют много ограничений (возраст, наличие хронических заболеваний и др.) и иммуностимуляторы – лизаты патологических бактерий, эффективность которых в полной мере еще не доказана. Поэтому поиск новых средств и возможностей профилактики развития этих заболеваний сохраняет свою актуальность.

Клинические исследования в отношении микробиоты человека и ее восстановления в настоящее время набирают темпы [1]. Так, доказано, что в верхних дыхательных путях (ВДП) имеется наличие сложных микробных сообществ [2, 3]. Дыхательные пути и ротовая полость постоянно подвергаются воздействию микробиоты при дыхании, начиная от рождения [4, 5], и включают воздействие различных присутствующих микробов в воздухе [6]. Макроорганизм и его микрофлора в нормальных условиях находятся в состоянии динамического равновесия (эубиоза), которое сложилось в процессе эволюции. Микрофлора глотки многочисленна, вариабельна и в норме сходна с микрофлорой пищеварительного и респираторного трактов. В полости рта находится больше различных видов бактерий, чем в остальных отделах ЖКТ, и это количество, по данным разных авторов, составляет от 160 до 300 видов [7].

МИКРОБИОТА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Рецидивирующая острая инфекция дыхательных путей (РОИДП) является одной из наиболее распространенных причин посещения педиатра и госпитализации. По данным эпидемиологического обследования, уровень заболеваемости РОИДП в Китае составляет около 20% с тенденцией к росту [8], может увеличить частоту хронических респираторных заболеваний в зрелом возрасте и тем самым вызвать поражение легких [9].

Известно, что при РОИДП у детей выявляют дисбаланс кишечной флоры, а использование пероральных пробиотиков может эффективно улучшить кишечный микроэкологический баланс в таких случаях и снизить их частоту [9],

так как у таких детей имеет место различная степень иммунодефицита и незрелости иммунной системы [10]. Было показано, что пробиотики оказывают различные иммуномодулирующие эффекты на организм хозяина [11–13]. Кишечные пробиотики могут также регулировать продукцию IgA [14], способствовать повышению устойчивости хозяина к пневмококковой пневмонии, *S. aureus* пневмонии [15, 16] и противовирусной защите легких.

Человеческое тело колонизировано приблизительно 100 трлн микробов, которые в совокупности известны как микробиота, которая играет существенную роль в нашем благополучии [17]. Она обеспечивает хозяина широким спектром здоровья: ингибированием патогенов [18, 19], усилением барьерной функции эпителия путем модуляции сигнальных путей [20, 21] и штамм-специфической модуляции местных и системных иммунных реакций хозяина [22].

Нормальная микрофлора выполняет важные физиологические функции, она участвует в обменных процессах регуляции газового состава кишечника, в расщеплении белков, липидов, нуклеиновых, жирных и желчных кислот; регуляции моторной функции кишечника; синтезе витаминов группы В, К, никотиновой и фолиевой кислот; детоксикации эндогенных и экзогенных токсических продуктов; процессах стимуляции иммунной системы у новорожденных и поддержании иммунного статуса у взрослых; предотвращении колонизации слизистой оболочки патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.

Антагонистическая активность нормальной микрофлоры по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре реализуется с помощью образования кислых продуктов, подавляющих рост микроорганизмов-конкурентов (молочная и уксусная кислоты). Кислая среда препятствует размножению гнилостной и патогенной микрофлоры, стимулирует перистальтику кишечника и биосинтез антибиотикоподобных веществ и бактериоцинов; конкуренцию бактерий за пищевые субстраты; конкуренцию за площадь адгезии на клетках эпителия.

При различных заболеваниях нарушается количественное и качественное соотношение представителей нормальной микрофлоры, что способствует размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В этом случае развивается дисбиоз. К причинам развития дисбиоза относят: заболевания желудочно-кишечного тракта инфекционной или неинфекционной природы; нерациональное применение антибиотиков и химиопрепаратов; неполноценное (несбалансированное) пита-

ние (особенно у детей первого года жизни); злокачественные новообразования; хирургические вмешательства; гормональные нарушения; иммунодефицитные состояния. Итак, дисбиоз – это не самостоятельное заболевание, а состояние микробиоценоза, которое можно наблюдать у больных с самыми разными диагнозами.

В общей сложности из ВДП выделено 202 вида микрорганизмов, которые были сгруппированы в семь бактериальных типов. Дисбаланс микробиоты оказывает негативное воздействие на организм человека, состояние здоровья [23]. Были выявлены три подтипа дисбиоза: потеря полезных микробных агентов, экспансия потенциально вредных микроорганизмов и потеря микробного разнообразия [24]. Микробный дисбиоз был выявлен при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе хроническом риносинусите (ХРС) [25, 26].

Различные микроорганизмы, такие как стафилококк золотистый [25], *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [27], могут индуцировать патогенное воздействие на хозяина за счет повышения проницаемости эпителиального барьера как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Другие микроорганизмы – эндогенные и экзогенные – могут оказывать благотворное воздействие [28]. Эти полезные бактерии называются пробиотиками, определяемыми как живые микроорганизмы. Традиционно в качестве пробиотиков используют штаммы лактобацилл и бифидобактерий с целью уменьшить дискомфорт в желудочно-кишечном тракте. Интересно, что лактобациллы оказались нормальными обитателями здоровой носоглотки и ВДП [29–31].

ЭФФЕКТЫ ПРОБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ

Эпителиальный барьер является первым физическим барьером, защищающим человеческое тело от проникновения вредных веществ, включая аллергены, патогены и раздражители [32]. Эпителиальные клетки для укрепления барьера соединены специальными белками, образуя так называемые плотные соединения (TJs). Совместно с десмосомами они обеспечивают эпителию полупроницаемый барьер, ограничивающий диффузию макромолекулярных компонентов [33–35]. Благотворное влияние пробиотиков на дисфункцию эпителиального барьера широко изучено в желудочно-кишечном тракте. Аналогичные положительные эффекты на целостность эпителиального барьера кишечника и экспрессию TJs наблюдали у других пробиотических штаммов, таких как *Lactobacillus rhamnosus* GG [36], *Streptococcus thermophilus* ATCC19258, *L. plantarum* MB452 [37] и грамотрицательного пробиотического штамма *Escherichia coli*. Так, было продемонстрировано, что интраназальное введение *L. rhamnosus* GG ослабляет течение астмы, вызванной пыльцой бересклета [38]. Эффективность интраназального применения может заключаться в модификации как системного, так и местного иммунного ответа. Было показано, что пероральное применение *Enterococcus faecalis* Symbioflor 1 в течение полугода может привести к снижению частоты обострений ХРС. При этом эффект сохранялся в течение восьми месяцев после окончания

лечения [39]. После двух месяцев ежедневного лечения с 2×10^9 кое/капсул *L. gasseri* PM-A0005 отмечено улучшение астмы по оценке симптомов вместе с улучшением функций дыхательных путей (пиковый поток выдоха) [40]. Кроме того, у пациентов наблюдали значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови, таких как ФНО- α , ИФН- γ , Ил-12 и Ил-13 [38]. Пероральное лечение смесью, содержащей *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Bifidobacterium bifidum* в течение 12 недель у детей с легкой и умеренной атопической астмой, привело к улучшению функции легких и уменьшению числа обострений астмы [41], а пероральное лечение препаратом *L. rhamnosus* GG способствовало умеренному снижению сенсибилизации к аэроаллергенам как предикторам бронхиальной астмы [42]. По данным Л.А. Харитоновой (2016), мультиштаммовые пробиотики позволяют нивелировать постинфекционную диарею и функциональный запор с первого дня приема (в 80–100% случаев); подавляют атопические симптомы (сыпь, зуд кожи, слизь и кровь в стуле) в течение 2–3 дней (у > 50% детей); подавляют рост условно-патогенной микрофлоры, клостридий; стимулируют рост индигенной микрофлоры [43].

Результаты исследований показали наличие сложных микробных сообществ, обитающих как в верхних, так и в нижних дыхательных путях здоровых людей [44, 45]. Выявлен дисбиоз микробиоты при хронических заболеваниях дыхательных путей, которые, по-видимому, происходят одновременно с дефектами в эпителиальном барье, как это наблюдают при астме [46], АР [47, 48] и ХРС [49]. В связи с этим считается, что пробиотики будут представлять собой новый вариант лечения хронических заболеваний дыхательных путей за счет восстановления интегрального барьера слизистой оболочки.

Чаще всего пробиотики вводят перорально в капсулах или с добавлением в молочные продукты, которые оказывают свое действие через модуляцию иммунной системы. Однако есть информация о получении более высоких результатов при использовании назальных спреев. Пероральное лечение *L. rhamnosus* CRL1505 может предотвратить увеличение проницаемости бронхово-бронхиального барьера [50]. При использовании назально введенного *Lactococcus lactis* NZ9000 отмечали противодействие *S. pneumoniae*-индуцированной проницаемости легочной ткани [51]. Было показано, что применение пробиотиков влияет на эффекторные и регуляторные реакции Т-клеток в организме [52].

Благотворное воздействие пробиотиков в значительной степени зависит от различных параметров: продолжительности и способа введения, а также типов штамма. Они способствуют предупреждению дисбиоза и антибиотик-ассоциированной диареи во время и после приема антибиотиков, развитию пищевой аллергии. Как было показано в исследовании С.М.С. Chapman et al., мультиштаммовые пробиотики обладают более высокой антимикробной активностью по отношению к *C. difficile* по сравнению с отдельными штаммами ($P < 0,05$) [53]. По данным И.Н. Захаровой с соавт., на фоне приема

мультиштаммового пробиотика отмечена тенденция к восстановлению активности облигатной микрофлоры толстого кишечника, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных (при 1-м типе) и аэробных (при 2-м типе) популяций микрофлоры и восстановления внутрипросветной среды обитания [54].

Как показали наши исследования, введение пребиотиков в состав защищенных аминопенициллинов при лечении отита у детей уменьшает только на три рода микроорганизмов состав микрофлоры, тогда как стандартная оральная терапия ко-амоксилавом приводит к исчезновению 35 родов микроорганизмов [55].

Пребиотики – это неперевариваемая форма клетчатки, которая содержится в некоторых (но не во всех) фруктах, овощах и крахмалах. Они действуют как источник пищи для дружественных бактерий в кишечнике. Важно отметить, что хотя каждый пребиотик является волокном, не каждое волокно является пребиотиком. Чтобы считаться «пребиотическим» по природе, волокно должно соответствовать следующим критериям: противостоять пищеварению и всасыванию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; ферментироваться кишечной микрофлорой; избирательно стимулировать рост или активность дружественных кишечных бактерий.

СИНБИОТИК ФЛУВИР

Синбиотики представляют собой комбинацию пребиотиков в попытке достижения синергетического или комплементарного эффекта в отношении множественных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, таких как антибиотик-ассоциированная диарея, неинфекционных заболеваний, например ожирение и диабет 2-го типа [56]. Применение синбиотиков является более эффективным, поскольку их пребиотические компоненты приводят к более быстрой и устойчивой интеграции и колонизации пребиотическими штаммами слизистой оболочки кишечника человека. Результаты проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали, что применение этих препаратов на 27–31% уменьшило частоту всех инфекционных заболеваний, в том числе частоту ОРЗ, а также способствовало:

- 1) повышению фагоцитарной активности фагоцитов благодаря усилию экспрессии на поверхности этих клеток рецепторов CR1, CR3, Fc γ RIII и FCaR, что облегчало распознавание ими патогенов [57, 58];
- 2) повышению продукции IL-12 и IL-15, которые являются ключевыми цитокинами для созревания и активации естественных киллеров [59, 60];
- 3) повышению уровня сывороточного IgA через влияние пребиотической флоры на лимфоидную ткань GALT;
- 4) снижению активности CD4+-лимфоцитов и продукции провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) [52, 60, 61].

Синбиотики, которые в основном состоят из пребиотиков и пробиотиков, определяются как разновидность диетических подходов к таргетированию кишечной микробиоты, который в настоящее время привлекает все большее внимание. Пробиотики – это живые микроорганизмы родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*, которые при приеме внутрь в достаточном количестве обеспечивают дополнительную пользу для здоровья [62–64]. Пребиотики – это компоненты пищи, которые обеспечивают питание для роста полезных микроорганизмов [65]. Поскольку пребиотики не могут легко усваиваться человеческими кишечными ферментами, они могут регулировать микробную ферментацию, тем самым модулировать микробный гомеостаз кишечника и иммунную систему [66].

Результаты исследований указывают, что применение пребиотических бактерий, с одной стороны, оказывает иммуностимулирующее воздействие на иммунитет, с другой стороны, подавляет иммунный ответ в случае его гиперактивности, то есть обладает иммунорегуляторным влиянием, работая с различными видами иммунокомпетентных клеток. Кишечная микробиота активно влияет на течение различных патологических состояний, в том числе на скорость достижения стойкой ремиссии при частых рецидивирующих заболеваниях.

К синбиотикам, применяемым у детей с первого месяца жизни, относится биологическая добавка Флувир в виде саше. Одно саше синбиотика Флувир содержит пять пребиотиков и один пребиотик: *Lactobacillus rhamnosus* LR04 (2,5 млрд), *Lactobacillus rhamnosus* LR05 (2,5 млрд), *Bifidobacterium lactis* BS01 (5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP01 (2,5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP02 (2,5 млрд), фруктоолигосахариды (ФОС). Пробиотики Флувира были отобраны, идентифицированы и изучены в соответствии с указаниями самых последних национальных и международных рекомендаций. Общими характеристиками 5 штаммов пребиотиков являются: отсутствие устойчивости к антибиотикам и генетически передаваемых признаков, высокая стойкость к воздействию желудочного сока, желчи и панкреатического сока, гарантия эффективности даже в случае длительного лечения, живые и жизнеспособные бактериальные клетки, способные быстро реплицироваться и колонизировать различные кишечные сегменты.

Пребиотическая составляющая ФОС является синергистом, что ускоряет колонизацию кишечника и закрепление в нем пребиотических бактерий, которые входят в состав добавки Флувира. Важно, что каждый из компонентов синбиотика оказывает положительное влияние на основные звенья иммунной системы. В его состав входят и вспомогательные вещества: нерастворимая клетчатка, фруктоолигосахариды, двуокись кремния, картофельный мальтодекстрин.

Доказано, что употребление *L. rhamnosus* повышало активность фагоцитоза макрофагов и нейтрофилов на 19% и активность натуральных киллеров на 71%. Указанные эффекты несколько снизились после отмены терапии, однако долгое время оставались выше исходного уровня [67]. На основе полученных данных можно

оценить степень эффективности добавки Флутивир при лечении часто болеющих детей как умеренную, ввиду положительной динамики изученных показателей иммунной системы. Несмотря на проведенное лечение, у обследованных пациентов наблюдали снижение количества регуляторных CD4+/CD25+-лимфоцитов (25,0%) и повышение концентрации ИЛ-17 (30%), что может быть предиктором развития аутоиммунных болезней. Поэтому исследователи рекомендовали принимать добавку Флутивир течение 2–3 месяцев под контролем иммунологических исследований. Кроме того, исследователи отметили, что месячный курс лечения добавкой Флутивир способствовал:

- 1) улучшению общего состояния и регрессии клинических проявлений у 70% пациентов; ухудшению – в 17,5% и отсутствию эффекта – в 12,5%;
- 2) улучшению показателей регуляторных иммунологических механизмов на 58,6%;
- 3) усилению мукозального иммунитета, на что указывало увеличение sIgA в слюне и сывороточного IgA в сыворотке крови у 42,2% пациентов;
- 4) снижению аллергологической настороженности, на что указывает стабилизация (44,4%) или снижение синтеза IgE (55,6%);
- 5) усилению противовирусного иммунитета через индукцию синтеза ИНФ-α (40,0% случаев) и активацию CD3-/HLADR+-лимфоцитов с естественной киллерной активностью (47,5%);
- 6) повышению количества CD4+/CD25-, снижению CD25+-лимфоцитов на фоне стабильного числа CD3+/HLADR+-клеток свидетельствует об усилении регуляторной способности адаптивного иммунного ответа, стабилизации антигенпрезентирующих процессов, уменьшению активности воспалительного процесса и аутоиммунной настороженности защитных систем организма.

К тому же была выявлена прямая корреляционная зависимость между абсолютным количеством CD4+/CD25+-лимфоцитов и уровнем ИНФ-α ($r = +0,49$, $P < 0,05$) и между относительным количеством сегментоядерных

нейтрофилов и уровнем sIgA ($r = +0,40$, $P < 0,05$) у больных после лечения добавкой Флутивир [68].

Рекомендованный режим дозирования: 1–2 пакетика в день, разведенных в половине стакана воды или других негазированных напитках комнатной температуры, принимаются во время еды для обеспечения быстрого поступления средства в двенадцатиперстную кишку. В случае сопутствующего лечения антибиотиками интервал между приемами должен составлять не менее двух часов.

Для детей: содержимое 1 саше растворить в 50–100 мл грудного молока или молочной детской смеси или охлажденной до комнатной температуры кипяченой питьевой воды. Употреблять по 1–2 саше в сутки во время приема пищи. Не добавлять к горячему! Не изменяет вкус напитков и пищи. Курс употребления – 1 месяц.

Таким образом, биотерапевтическая добавка Флутивир® является передовым технологическим препаратом и первым синбиотиком в мире, зарегистрирована в России в качестве пищевой добавки для профилактики гриппа и гриппоподобных синдромов. Флутивир® может быть использован у больных диабетом, целиакией и у лиц с непереносимостью лактозы. Биодобавка производится по методике «Allergen Free» (свободный от аллергенов).

ВЫВОДЫ:

1. Биотерапевтическая добавка Флутивир®, благодаря ее особому синбиотическому составу, доказала свою эффективность в модуляции иммунной защиты всей системы слизистой оболочки, в частности органов дыхания, а также для восстановления функции кишечника.
2. Добавку Флутивир® можно рекомендовать в качестве ценного инструмента для улучшения качества жизни, для профилактики гриппа и РОИДП, для хорошей работы кишечника.

Поступила / Received 10.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.03.2020
Принята в печать / Accepted 27.03.2020



Список литературы

1. Zajac A.E., Adams A.S., Turner J.H. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):524–532. doi: 10.1002/ial.21492.
2. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
3. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
4. O'Dwyer D.N., Dickson R.P., Moore B.B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol.* 2016;196(12):4839–4847. doi: 10.4049/jimmunol.1600279.
5. Gallacher D.J., Kotecha S. Respiratory microbiome of new-born infants. *Front Pediatr.* 2016;4:10. doi: 10.3389/fped.2016.00010.
6. inslow C-E.A. A new method of enumerating bacteria in air. *Science.* 1908;28(705):28–31. doi: 10.1126/science.28.705.28.
7. Бойкова Н.Э., Гарашенко Т.И., Рыбалкин С.В. Состояние микробиоты ротоглотки как зеркало здоровья организма. Участковый педиатр. 2016;(2):3.
8. Gentile A., Bardach A., Ciapponi A., Garcia-Marti S., Aruj P. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):5–15. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.013.
9. Chen J., Xu Z., Ou X., Wang M., Yang X., Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1305–1313. doi: 10.1007/s00431-009-0924-1.
10. Santos-Valente E., Reisli I., Artac H., Ott R., Sanal O., Boztug K. A novel mutation in the complement component 3 gene in a patient with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):127–133. doi: 10.1007/s10875-012-9775-z.
11. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Møller P.L. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. By in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol.* 1999 Nov;65(11):4949–4956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10543808>.
12. Ahrne S., Hagslatt M.L. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients.* 2011;3(1):104–117. doi: 10.3390/nu3010104.
13. Morais M.B., Jacob C.M. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 suppl):S189–S197. doi: 10.2223/JPED.1559.
14. Clarke T.B. Early Innate Immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect Immun.* 2014;82(11):4596–4606. doi: 10.1128/IAI.02212-14.
15. Schuitema T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–583. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728.

16. Gauguet S, D'Ortona S, Ahnger-Pier K, Duan B, Surana N.K. et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect Immun.* 2015;83(10):4003–4014. doi: 10.1128/IAI.00037-15.
17. Ursell L.K., Clemente J.C., Rideout J.R., Gevers D., Caporaso J.G., Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
18. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008;72(4):728–764. doi: 10.1128/MMBR.00017-08.
19. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(3):171–184. doi: 10.1038/nrmicro2297.
20. Mack D.R., Ahne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut.* 2003;52(6):827–833. doi: 10.1136/gut.52.6.827.
21. Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: nutritional and clinical implications. *Curr Nutr Food Sci.* 2013;9(2):99–107. doi: 10.2174/1573401311309020004.
22. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact.* 2011;10(1):17. doi: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
23. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
24. Hoggard M., Biswas K., Zoing M., Wagner Mackenzie B., Taylor M.W., Douglas R.G. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):230–239. doi: 10.1002/alr.21871.
25. Aurora R., Chatterjee D., Hentzleman J., Prasad G., Sindwani R., Sanford T. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(12):1328–1338. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5465.
26. Malik Z., Roscioli E., Murphy J., Ou J., Bassiouni A., Wormald P.J., Vreugde S. *Staphylococcus aureus* impairs the airway epithelial barrier in vitro. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):551–556. doi: 10.1002/alr.21517.
27. Clarke T.B., Francella N., Huegel A., Weiser J.N. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium. *Cell Host Microbe.* 2011;9(5):404–414. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.012.
28. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(5):4745–4767. doi: 10.3390/ijerph11050475.
29. Bogaert D., Keijser B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R. et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One.* 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
30. Pettigrew M.M., Laufer A.S., Gent J.F., Kong Y., Fennie K.P., Metlay J.P. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262–6270. doi: 10.1128/AEM.01051-12.
31. Stearns J.C., Davidson C.J., McKeon S., Whelan F.J., Fontes M.E. et al. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME J.* 2015;9(5):1246–1259. doi: 10.1038/ismej.2014.250.
32. Koch S., Nusrat A. The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. *Ann Rev Pathol.* 2012;7:35–60. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-120905.
33. Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Vanheel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
34. Shen L., Weber C.R., Raleigh D.R., Yu D., Turner J.R. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:283–309. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150.
35. Steelant B., Seys S.F., Boeckxstaens G., Akdis C.A., Ceuppens J.L., Hellings P.W. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology.* 2016;54(3):195–205. doi: 10.4193/Rhin15.376.
36. Orlando A., Linsalata M., Notaricola M., Tutino V., Russo F. *Lactobacillus* GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol.* 2014;14:19. doi: 10.1186/1471-2180-14-19.
37. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut.* 2003;52(7):988–997. doi: 10.1136/gut.52.7.988.
38. Spacova I., Petrova M., Fremau A., Pollaris L., Vanoirbeek J., Ceuppens J.L., Seys S., Lebeer S. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen induced allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2019;74(1):100–110. doi: 10.1111/all.13502.
39. Habermann W., Zimmermann K., Skarabis H., Kunze R., Rusch V. Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin). *Arzneimittelforschung.* 2002;52(8):622–627. doi: 10.1055/s-0031-129941.
40. Chen Y.S., Jan R.L., Lin Y.L., Chen H.H., Wang J.Y. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(11):1111–1120. doi: 10.1002/ppul.21296.
41. Gutkowski P., Madalinski K., Grek M., Dmowska H., Szczywska M., Michalkiewicz J. Effect of orally administered probiotic strain *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma. *Cent Eur J Med.* 2010;35(4):233–238. https://www.researchgate.net/publication/288594330_Effect_of_orally_administered_probiotic_strains_Lactobacillus_and_Bifidobacterium_in_children_with_atopic_asthma.
42. Rose M.A., Stieglitz F., Koksal A., Schubert R., Schulze J., Zielen S. Efficacy of probiotic *Lactobacillus* GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(9):1398–1405. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03560.x.
43. Харитонова Л.А., Кучеря Т.В. Применение пробиотиков в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.Ру.* 2016;(6):38–41. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezulaty-klinicheskogo-issledovaniya>.
44. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
45. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
46. Georas S.N., Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):509–520. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.049.
47. Steelant B., Farre R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Van Heel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
48. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L., Van Woensel M., Farré R., Wawrzyniak P. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):951–963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039.
49. Zelaya H., Tsukida K., Chiba E., Maranzano G., Alvarez S., Kitazawa H., Agüero G., Villena J. Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation-coagulation interactions. *Int Immunopharmacol.* 2014;19(1):161–173. doi: 10.1016/j.intimp.2013.12.020.
50. Medina M., Villena J., Salva S., Vintini E., Langella P., Alvarez S. Nasal administration of *Lactococcus lactic* improves local and systemic immune responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol Immunol.* 2008;52(8):399–409. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00050.x.
51. Shandilya U.K., Jadhav S., Panwar V., Kansal V.K. Probiotics: potent immunomodulatory tool against allergy. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2011;3(3–4):151–158. doi: 10.1007/s12602-011-9077-4.
52. Chan C.K.Y., Tao J., Chan O.S., Li H.B., Pang H. Preventing Respiratory Tract Infections by Synbiotic Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2020. pii: nmaa003. doi: 10.1093/advances/nmaa003.
53. Chapman C.M.C., Gibson G.R., Rowland I. In vitro evaluation of single and multi-strain probiotics: inter-species inhibition between probiotic strains and inhibition of pathogens. *Anaerobe.* 2012;18(4):405–413. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.05.004.
54. Захарова И.Н., Суяг Н.Г., Ардатская М.Д., Лазарева С.И. Опыт применения мультиштаммового пробиотика у детей грудного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ. *Медицинский совет.* 2015;(14):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
55. Гарашенко Т.И., Левицкий М.В., Ежова В.В., Чекунов Н.В., Кострюкова Е.С. Возможности безопасной антибиотикотерапии при острых средних отитах у детей. *Медицинский совет.* 2015;(14):36–44. doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-36-44.
56. Vlieger A.M., Robroek A., van Buuren S., Kiers J., Rijkers G., Benninga M.A., te Biesebeke R. Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* in combination with *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2009;102(6):869–875. doi: 10.1017/S0007114509289069.
57. Gerasimov S.V., Ivantsiv V.A., Bobryk L.M., Tsitsura O.O., Dedyshin L.P., Guta N.V., Yandov B.V. Role of short-term use of *L. acidophilus* DDS-1 and *B. lactis* UABLA-12 in acute respiratory infections in children: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(4):463–469. doi: 10.1038/ejcn.2015.171.
58. Cohen R., Martin E., de La Rocque F., Thollot F., Pecquet S., Werner A., et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(8):810–814. doi: 10.1097/INF.0b013e318328df4f3.
59. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G., Sarkar A., Dhingra P. et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: communitybased, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One.* 2010;5(8):e12164. doi: 10.1371/journal.pone.0012164.
60. Puccio G., Cajozzo C., Meli F., Rochat F., Grathwohl D., Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition.* 2007;23(1):1–8. doi: 10.1016/j.nut.2006.09.007.
61. Xuan N.N., Wang D., Grathwohl D., Lan P.N.T., Kim H.V.T., Goyer A., Benyacoub J. Effect of a growing-up milk containing synbiotics on immune function and growth in children: a cluster randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Clin Med Insights Pediatr.* 2013;7:49–56. doi: 10.4137/CMPed.S13073.

62. Bocquet A., Lachambre E., Kempf C., Beck L. Effect of infant and follow-on formulas containing *B. lactis* and galacto- and fructooligosaccharides on infection in healthy term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):180–187. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297f35e.
63. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
64. Кетлинский С.А. Семейство цитокинов IL-17 и его биологические функции. *Медицинский академический журнал.* 2006;6(2):12–27.
65. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Суслова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2011;10(4):93–98. doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-93-98.
66. Корнилина Е.М., Николаенко А.Н., Волк А.Д. и др. Новый препарат в лечении хронического гепатита С. *Вісник фармакології та фармації.* 2005;(5):24–27. Режим доступа: <http://www.book.lib.ru/25meditsina/521011-1-noviy-preparat-lechenii-hronicheskogo-gepatita-emkornilina-annikolaenko-npc-erbis.php>.
67. Чопля В.В., Потемкин Г.А., Криль И.И., Белянская Л.М., Мазурак М.В., Лищук-Якимович Х.О. Исследования регуляторных иммунных механизмов у часто болеющих детей и возможностей их коррекции. *Современная педиатрия.* 2015;(3):85–91. doi: 10.15574/SP.2015.67.85.
68. Sheikh Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(2 Suppl):149–156. doi: 10.1080/07315724.2001.10719027.

References

- Zajac A.E., Adams A.S., Turner J.H. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):524–532. doi: 10.1002/alr.21492.
- Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
- Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
- O'Dwyer D.N., Dickson R.P., Moore B.B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol.* 2016;196(12):4839–4847. doi: 10.4049/jimmunol.1600279.
- Gallacher D.J., Koteka S. Respiratory microbiome of new-born infants. *Front Pediatr.* 2016;4:10. doi: 10.3389/fped.2016.00010.
- Winslow C-E.A. A new method of enumerating bacteria in air. *Science.* 1908;28(705):28–31. doi: 10.1126/science.28.705.28.
- Bojkova N.E., Garashchenko T.I., Rybalkin S.V. The state of the oropharynx microbiota as a reflection of the body's health. *Uchastkovyyj pediatr = Local pediatrician.* 2016;(2):3. (In Russ.)
- Gentile A., Bardach A., Ciapponi A., Garcia-Marti S., Aruj P. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):5–15. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.013.
- Chen J., Xu Z., Ou X., Wang M., Yang X., Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1305–1313. doi: 10.1007/s00431-009-0924-1.
- Santos-Valente E., Reisli I., Artac H., Ott R., Sanal O., Boztug K. A novel mutation in the complement component 3 gene in a patient with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):127–133. doi: 10.1007/s10875-012-9775-z.
- Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Møller P.L. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. By in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol.* 1999 Nov;65(11):4949–4956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/10543808/>.
- Ahrne S., Hagslatt M.L. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients.* 2011;3(1):104–117. doi: 10.3390/nu3010104.
- Morais M.B., Jacob C.M. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 suppl):S189–S197. doi: 10.2223/IJED.1559.
- Clarke T.B. Early Innate Immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect Immun.* 2014;82(11):4596–4606. doi: 10.1128/IAI.02212-14.
- Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scilicula B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs JJ., de Boer J.D. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–583. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
- Gauguet S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K., Duan B., Surana N.K. et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect Immun.* 2015;83(10):4003–4014. doi: 10.1128/IAI.00037-15.
- Ursell L.K., Clemente J.C., Rideout J.R., Gevers D., Caporaso J.G., Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
- Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008;72(4):728–764. doi: 10.1128/MMBR.00017-08.
- Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(3):171–184. doi: 10.1038/nrmicro2297.
- Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut.* 2003;52(6):827–833. doi: 10.1136/gut.52.6.827.
- Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: nutritional and clinical implications. *Curr Nutr Food Sci.* 2013;9(2):99–107. doi: 10.2174/157340131309020004.
- Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact.* 2011;10(1):17. doi: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
- Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
- Hoggard M., Biswas K., Zoing M., Wagner Mackenzie B., Taylor M.W., Douglas R.G. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):230–239. doi: 10.1002/alr.21871.
- Aurora R., Chatterjee D., Hentzleman J., Prasad G., Sindwani R., Sanford T. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(12):1328–1338. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5465.
- Malik Z., Roscioli E., Murphy J., Ou J., Bassiouni A., Wormald PJ., Vreugde S. *Staphylococcus aureus* impairs the airway epithelial barrier in vitro. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):551–556. doi: 10.1002/alr.21517.
- Clarke T.B., Francella N., Huegel A., Weiser J.N. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium. *Cell Host Microbe.* 2011;9(5):404–414. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.012.
- Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(5):4745–4767. doi: 10.3390/ijerph110504745.
- Bogaert D., Keijser B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R. et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One.* 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
- Pettigrew M.M., Laufer A.S., Gent J.F., Kong Y., Fennie K.P., Metlay J.P. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262–6270. doi: 10.1128/AEM.01051-12.
- Stearns J.C., Davidson C.J., McKeon S., Whelan F.J., Fontes M.E. et al. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME J.* 2015;9(5):1246–1259. doi: 10.1038/ismej.2014.250.
- Koch S., Nusrat A. The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. *Ann Rev Pathol.* 2012;7:35–60. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-120905.
- Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Vanheel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
- Shen L., Weber C.R., Raleigh D.R., Yu D., Turner J.R. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:283–309. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150.
- Steelant B., Seys S.F., Boeckxstaens G., Akdis C.A., Ceuppens J.L., Hellings P.W. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology.* 2016;54(3):195–205. doi: 10.4193/Rhin15.376.
- Orlando A., Linsalata M., Notarnicola M., Tutino V., Russo F. *Lactobacillus GG* restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol.* 2014;14:19. doi: 10.1186/1471-2180-14-19.
- Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut.* 2003;52(7):988–997. doi: 10.1136/gut.52.7.988.
- Spacova I., Petrova M., Fremau A., Pollaris L., Vanoorbeek J., Ceuppens J.L., Seys S., Lebeer S. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen induced allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2019;74(1):100–110. doi: 10.1111/all.13502.
- Habermann W., Zimmermann K., Skarabis H., Kunze R., Rusch V. Reduction of acute recurrence in patients with chronic ecurrent hypertrophic sinusitis by treatment

- with a bacterial immunostimulant (Enterococcus faecalis Bacteriae of human origin. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(8):622–627. doi: 10.1055/s-0031-1299941.
40. Chen Y.S., Jan R.L., Lin Y.L., Chen H.H., Wang J.Y. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1111–1120. doi: 10.1002/ppul.21296.
41. Gutkowski P., Madalinski K., Grek M., Dmowska H., Syczewska M., Michalkiewicz J. Effect of orally administered probiotic strain Lactobacillus and Bifidobacterium in children with atopic asthma. *Cent Eur J Med*. 2010;35(4):233–238. https://www.researchgate.net/publication/288594330_Effect_of_orally_administered_probiotic_strains_Lactobacillus_and_Bifidobacterium_in_children_with_atopic_asthma.
42. Rose M.A., Stieglitz F., Koksal A., Schubert R., Schulze J., Zielen S. Efficacy of probiotic Lactobacillus GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(9):1398–1405. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03560.x.
43. Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results. *Doctor.Ru*. 2016;(6):38–41. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike--rezul'taty-klinicheskogo-issledovaniya/>
44. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1667–1675. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
45. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
46. Georas S.N., Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):509–520. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.049.
47. Steelant B., Farre R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Van Heel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
48. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L., Van Woensel M., Farre R., Wawrzyniak P. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):951–963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039.
49. Zelaya H., Tsukuda K., Chiba E., Marrazzino G., Alvarez S., Kitazawa H., Agüero G., Villena J. Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation-coagulation interactions. *Int Immunopharmacol*. 2014;19(1):161–173. doi: 10.1016/j.intimp.2013.12.020.
50. Medina M., Villena J., Salva S., Vintini E., Langella P., Alvarez S. Nasal administration of Lactococcus lactis improves local and systemic immune responses against Streptococcus pneumoniae. *Microbiol Immunol*. 2008;52(8):399–409. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00050.x.
51. Shandilya U.K., Jadhav S., Panwar V., Kansal V.K. Probiotics: potent immunomodulatory tool against allergy. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2011;3(3–4):151–158. doi: 10.1007/s12602-011-9077-4.
52. Chan C.K.Y., Tao J., Chan O.S., Li H.B., Pang H. Preventing Respiratory Tract Infections by Synbiotic Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2020. pii: nmaa003. doi: 10.1093/advances/nmaa003.
53. Chapman C.M.C., Gibson G.R., Rowland I. In vitro evaluation of single and multi-strain probiotics: inter-species inhibition between probiotic strains and inhibition of pathogens. *Anaerobe*. 2012;18(4):405–413. doi: 10.1016/j.anaeobe.2012.05.004.
54. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Ardatskaya M.D., Lazareva S.I. Experience with a multi-strain probiotic in infants with functional gastrointestinal disorders. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):48–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
55. Garaschenko T.I., Levitskiy M.V., Ezhova V.V., Chekunov N.V., Kostryukova E.S. Options for safe antibiotic treatment for acute otitis media in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):36–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-36-44.
56. Vlieger A.M., Robroek A., van Buuren S., Kiers J., Rijkers G., Benninga M.A., te Biesebeke R. Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* in combination with *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2009;102(6):869–875. doi: 10.1017/S0007114509289069.
57. Gerasimov S.V., Ivantsiv V.A., Bobryk L.M., Tsitsura O.O., Dedyshin L.P., Guta N.V., Yandyo B.V. Role of short-term use of *L. acidophilus* DDS-1 and *B. lactis* UABLA-12 in acute respiratory infections in children: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(4):463–469. doi: 10.1038/ejcn.2015.171.
58. Cohen R., Martin E., de La Rocque F., Thollot F., Pecquet S., Werner A., et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):810–814. doi: 10.1097/INF.0b013e31828df4f3.
59. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G., Sarkar A., Dhingra P. et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(8):e12164. doi: 10.1371/journal.pone.0012164.
60. Puccio G., Cajozzo C., Meli F., Rochat F., Grathwohl D., Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition*. 2007;23(1):1–8. doi: 10.1016/j.nut.2006.09.007.
61. Xuan N.N., Wang D., Grathwohl D., Lan P.N.T., Kim H.W.T., Goyer A., Benyacoub J. Effect of a growing-up milk containing synbiotics on immune function and growth in children: a cluster randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2013;7:49–56. doi: 10.4137/CMPed.S13073.
62. Bocquet A., Lachambre E., Kempf C., Beck L. Effect of infant and follow-on formulas containing *B. lactis* and galacto- and fructooligosaccharides on infection in healthy term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(2):180–187. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297f35e.
63. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
64. Ketlinskiy S.A. The IL-17 family cytokines and its biological function. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical academic journal*. 2006;6(2):12–27. (In Russ.)
65. Kologrivova I.V., Kologrivova Y.N., Suvlova T.Y. Molecular aspects of the T-helpers type 17 functioning. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(4):93–98. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-93-98.
66. Kornilina E.M., Nikolenko A.N., Volk A.D. et al. A new drug in the treatment of chronic hepatitis C. *Visnik farmakologii ta farmatsii = Herald of pharmacology and pharmacy*. 2005;(5):24–27. (In Russ.) Available at: <http://www.book.lib-i.ru/25meditsina/5/21011-1-noviy-preparat-lechenii-hronicheskogo-gepatita-ekmornilina-annikolaenko-npc-erbis.php>.
67. Chopyak V.V., Potemkina G.A., Bilyanskaya L.N., Kril' I.I., Mzurak M.V., Lishchuk Yakimovich K.A. Immune regulatory mechanisms studies and their possible correction in frequently ill children. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics*. 2015;(3):85–91. (In Russ.) doi: 10.15574/SP.2015.67.85.
68. Sheikh Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(2 Suppl):149–156. doi: 10.1080/07315724.2001.10719027.

Информация об авторах:

Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, научный секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное 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@mail.ru

Тарасова Галина Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, academic secretary, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology" of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, bldg. 2 Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovyanova str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Galina D. Tarasova, Dr. of Sci. (Med.), chief researcher, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology" of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Возможности применения в практике врача-оториноларинголога топических антибактериальных препаратов

К.В. Еремеева[✉], ORCID: 0000-0001-7071-2415, e-mail: eremeeva_ks@mail.ru

В.М. Свистушкин, ORCID: 0000-0002-1257-9879, e-mail: svvm3@yandex.ru

Я.А. Турутина, e-mail: turutinaya@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Антибиотикорезистентность – тема, которая в настоящее время вызывает тревогу у всего человечества в мире. Рост антибиотикорезистентности является серьезной проблемой для общественного здоровья, эксперты Всемирной организации здравоохранения считают ее угрозой глобального масштаба. Нерациональное и бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, низкий уровень профилактики бактериальной и вирусной инфекций привели к увеличению мутаций и возникновению новых резистентных штаммов микроорганизмов, что способствует хронизации инфекционного процесса, развитию осложнений и увеличению сроков лечения пациентов. Поиск альтернативы системной антибактериальной терапии является актуальным вопросом в связи с интенсивно формирующейся устойчивостью к традиционным антибиотикам.

Цель данного обзора – рассмотреть и оценить эффективность применения топического антибактериального препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеината, представляющего собой комбинацию антибиотика широкого спектра действия и муколитика в оториноларингологической практике.

Материалы и методы. Был произведен обзор литературы с анализом данных научных исследований, посвященных оценке эффективности применения топического антибактериального препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеината.

Результаты. Возможность местного, в том числе и ингаляционного, применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в практике врача оториноларинголога помогает улучшить течение и прогноз заболевания, увеличить эффективность проводимой терапии, сократить сроки выздоровления, в ряде случаев сократить прием системных антибиотиков.

Выводы. Полученные результаты проведенного обзора позволяют рекомендовать к использованию топический антибактериальный препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в практике врача-оториноларинголога и рассматривать в подавляющем большинстве случаев в качестве альтернативы системной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инфекции верхних дыхательных путей, топические антибактериальные препараты, муколитики, ингаляции, врач-оториноларинголог, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат

Для цитирования: Еремеева К.В., Свистушкин В.М., Турутина Я.А. Возможности применения в практике врача-оториноларинголога топических антибактериальных препаратов. *Медицинский совет*. 2020;(4):94–98. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-94-98.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of topical antibacterial drugs in practice of ENT-doctors

Ксения В. Еремеева[✉], ORCID: 0000-0001-7071-2415, e-mail: eremeeva_ks@mail.ru

Валерий М. Свистушкин, ORCID: 0000-0002-1257-9879, e-mail: svvm3@yandex.ru

Яна А. Турутина, e-mail: turutinaya@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Antibiotic resistance is a topic that is currently causing concern for all of humanity in the world. Experts at the World Health Organization consider it a global threat. Irrational and uncontrolled use of antibacterial drugs, the low level of prevention of bacterial and viral infections have led to an increase in mutations and the emergence of new resistant strains of microorganisms. The growth of antimicrobial resistance dictates the search for alternatives to systemic antibiotic therapy. In this connection, the search for an alternative to systemic antibiotic therapy is relevant.

Goal of research. This article discusses the use of a topical antibacterial drug tiampfenicol glycinate acetylcysteinate, which is a combination of a broad-spectrum antibiotic and a mucolytic.

Materials and methods. A literature review was conducted with an analysis of scientific research data on the effectiveness of the topical antibacterial drug tiamphenicol glycinate acetylcysteinate.

Results. In the practice of an otorhinolaryngologist topical use of tiamphenicol glycinate acetylcysteinate, including inhalation, helps to improve the course and prognosis of the disease, reduce the recovery time, and in some cases, reduce the systemic antibiotic use.

Conclusion. The obtained data allow us to recommend topical antibacterial drug tiamphenicol glycinate acetylcysteinate for use in otorhinolaryngological practice.

Keywords: upper respiratory tract infections, topical antibacterial drugs, mucolytics, inhalation, otorhinolaryngologist, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate

For citation: Eremeeva K.V., Svistushkin V.M., Turutina Y.A. Possibilities of topical antibacterial drugs in practice of ENT-doctors. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):94–98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-94-98.

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

ВВЕДЕНИЕ

Концепция «единых дыхательных путей» основывается на тесной анатомической и физиологической взаимосвязи верхних и нижних отделов дыхательного тракта, что позволяет говорить об общности происходящих процессов во всей слизистой оболочке дыхательных путей.

Острая респираторно-вирусная инфекция является причиной воспаления дыхательных путей более чем в 90% случаев. Это и определяет клинику заболевания, оказывает влияние на местные защитные механизмы слизистой оболочки дыхательного тракта, что влечет за собой нарушение мукоцилиарного клиренса, снижение местного иммунитета и колонизацию условно-патогенной микробиоты. Осложнениями острых респираторных инфекций являются: острый синусит, острый средний отит, острый бронхит, пневмония, поражение сердца, внутричерепные осложнения [1, 2].

Лишь некоторые из множества видов микроорганизмов, колонизующих верхние дыхательные пути, обладают повышенной вирулентностью. Именно они даже при минимальных нарушениях защитных механизмов способны проникать в нижние дыхательные пути и вызывать воспалительную реакцию. К таким возбудителям относятся: пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), реже – моракселла (*Moraxella catarrhalis*) и пигментный стрептококк (*Streptococcus pyogenes*) [3].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Цель данного обзора – рассмотреть и оценить эффективность применения топического антбиактериального препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеината, представляющего собой комбинацию антибиотика широкого спектра действия и муколитика в оториноларингологической практике.

Несмотря на превалирование вирусного генеза респираторных инфекций, в амбулаторной практике частота назначений антибиотиков составляет более 70%. Фармакоэпидемиологическое исследование в РФ с участием 4 952 человек в возрасте от 1 до 17 лет показало,

что частота назначения антибиотиков при неосложненном ОРВИ составляет 59,6%, остром риносинусите – 95,5%, остром среднем отите – 81,9% [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Санкт-Петербурге и Москве проводилось исследование, при котором выявили, что почти в 100% случаев в лечении острых респираторных инфекций врачи-оториноларингологи прибегают к назначению антибиотиков. Злоупотребление антбиактериальной терапией (АБТ) является общей проблемой. Так, в США при остром риносинусите АБТ получают 85% пациентов [5]. Это не очень отличается от данных четырехлетнего проспективного исследования, выполненного H.J. Sharp и соавт. (США). По результатам исследования в 83% случаях обращения за медицинской помощью по поводу острого и 70% – по поводу хронического риносинусита были назначены антибиотики, преимущественно пенициллиновой группы, что соответствует современным рекомендациям [6].

Таким образом, с одной стороны, неправильная оценка состояния пациента и пренебрежение АБТ может привести к хронизации процесса и развитию как ранних, так и поздних осложнений, с другой стороны, необоснованность назначения антибиотиков приводит к росту устойчивости микроорганизмов.

Использование топических антбиактериальных препаратов позволяет оптимизировать АБТ и уменьшить риск формирования антибиотикорезистентности. Таким антбиактериальным препаратом местного действия является Флуимуцил-антибиотик ИТ (компания ZAMBON, Италия). Он представляет собой комбинацию антибиотика тиамфеникола глицинат ацетилцистеината и муколитика N-ацетилцистеина. Данный препарат разрешен для местного применения при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, в том числе ингаляционно и эндо-бронхиально [7]. Тиамфеникол – антибиотик из группы амфениколов, является синтетическим производным хлорамфеникола. В отличие от последнего тиамфеникол в меньшей степени подвергается биотрансформации и обладает меньшей миело- и гепатотоксичностью. Бактериостатический эффект осуществляется за счет

ингибиования синтеза белка бактериальной клетки путем воздействия на субъединицу 50S рибосомы. Важным преимуществом тиамфеникола является его активность в отношении устойчивых к пенициллину штаммов *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, большинства атипичных патогенов и устойчивых к метициллину изолятов, таких как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [8].

Комбинация тиамфеникола с N-ацетилцистеином препятствует его разрушению и обеспечивает в очаге воспаления бактерицидную концентрацию. Ацетилцистеин – муколитик прямого действия, который приводит к разрушению дисульфидных связей мукопротеидов и снижает вязкость патологического секрета. Секреция же менее вязких сиаломукопротеидов увеличивается бокаловидными клетками, снижая адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта. Подобное действие на секрет происходит при воспалительных заболеваниях носоглотки и уха. Антиоксидантное действие ацетилцистеина обусловлено наличием SH-группы, способной нейтрализовать электрофильные окислительные токсины, за счет чего происходит подавление их действия на биопленки бактерий, а также улучшается дренажная функция [9].

Достоинство препарата – низкая частота побочных реакций, отсутствие возрастных ограничений и его хорошая переносимость. Допустимые способы применения: внутримышечное введение, ингаляции, аппликации при промывании полостей носа [3, 10].

Важно подчеркнуть, что тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат широко применяется при ингаляционном пути введения. Это позволяет максимально быстро воздействовать непосредственно в очаге поражения при использовании небольших доз лекарственного препарата, что, в свою очередь, позволяет сократить или даже исключить прием системных антибактериальных препаратов. Кроме того, при ингаляционном пути введения, в отличие от системного, возможно практически полностью исключить негативное влияние ацетилцистеина на желудочно-кишечный тракт.

При назначении ингаляции муколитическим средством невозможно сочетать его одномоментное введение с антисептиком или антибактериальным средством, т. к. муколитики препятствуют их всасыванию. Данного недостатка лишен комбинированный препарат Флуимуцил-антибиотик ИТ, поскольку не нужно соблюдать временной интервал между приемом муколитика и антибиотика.

Благодаря этим свойствам тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат активно применяется в оториноларингологической практике в комплексном лечении инфекций верхних дыхательных путей и уха, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Так, И.Б. Анготоева, Д.С. Пшенников в открытом рандомизированном контролируемом исследовании 60 паци-

ентов в возрасте от 19 до 62 лет с диагнозом «острый бактериальный риносинусит средней степени тяжести» показали значимое улучшение клинической картины как в контрольной, так и в основной группах, что подтверждено данными эндооскопии полости носа и риноманометрией. В основной группе (30 пациентов) в течение 7 дней получали ингаляционную терапию препаратом Флуимуцил-антибиотик ИТ в дозе 500 мг 1 раз в сутки. В контрольной группе (30 пациентов) 7 дней получали амоксициллин 875 мг и клавулановую кислоту 125 мг 2 раза в сутки [11].

Н.Л. Кунельская с соавт. приводят данные сравнительного анализа эффективности препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ и препарата фузафунгин при лечении острого катарального и гнойного синусита с сопутствующими катаральными явлениями со стороны глотки и гортани. В исследование были включены 60 пациентов (32 женщины и 28 мужчин), возраст от 18 до 58 лет. Пациенты основной группы (30 человек) получали: Флуимуцил-антибиотик ИТ ингаляционно 250 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 минут (7 дней); контрольной группы (30 человек): фузафунгин – по 2 дозы в каждую половину носа и 2 – в виде ингаляции через рот 4 раза в сутки в течение 7 дней. Результаты исследования показали, что ингаляции препаратом Флуимуцил-антибиотик ИТ при остром синусите являются более эффективной терапией по сравнению с контрольной группой. Во время проведения исследования побочных реакций отмечено не было [12].

Кроме того, непосредственное промывание околоносовых пазух раствором Флуимуцил-антибиотик ИТ показало как при пункции верхнечелюстной пазухи, так и в заключении хирургического вмешательства при хроническом полипозном риносинусите (эндоскопической шейверной полипотомии), что сроки ремиссии увеличиваются и снижается частота рецидивов [13].

На кафедре оториноларингологии педиатрического факультета РГМУ была проведена работа по применению препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ для лечения воспалительных изменений верхних дыхательных путей после длительной назотрахеальной интубации (НТИ) у детей. Под наблюдением находилось 20 детей отделения реанимации и интенсивной терапии в возрасте от 2 месяцев до 14 лет (12 мальчиков, 8 девочек). Сроки НТИ составили от 4 до 9 суток. Все дети по тяжести состояния получали системную АБТ. Флуимуцил-антибиотик ИТ назначали детям после оториноларингологического осмотра в разовой дозе 125–250 мг в зависимости от возраста ребенка при отсутствии признаков грибкового поражения слизистой оболочки. Ингаляции проводились 1–2 раза в день. Лечение проводилось на протяжении семи дней. В ходе проведенной терапии у детей основной группы отмечено быстрое очищение слизистой оболочки полости носа от корок и патологического отделяемого, уменьшение отека. Купирование воспалительных изменений и исчезновение осиплости происходило в более короткие сроки (в среднем раньше на 2,1 дня), чем у детей контрольной группы [14].

И.М. Кириченко поделился опытом лечения 11 детей (7 мальчиков и 4 девочки) в возрасте от 7 до 14 лет с аденоидитом после перенесенной вирусной инфекции, в 2 случаях – в сочетании с верхнечелюстным синуситом и в 9 – с тубоотитом. Проводимое лечение: небулайзерные ингаляции препаратом Флуимуцил-антибиотик ИТ с режимом дозирования 125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде нормализации риноскопической картины, улучшение носового дыхания, уменьшение размеров аденоидных вегетаций 2–3-й степени до 1–2-й степени у всех пациентов, нормализация времени мукоцилиарного транспорта, нормализация слуха и восстановление функции слуховой трубы [15].

На базе Московского научно-практическим центра оториноларингологии им. Л.И. Свержевского проведено лечение 50 пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями гортани. Возраст пациентов варьировал от 16 до 82 лет. Основная группа включала 25 пациентов, в схему комплексной терапии которой была включена ингаляционная терапия препаратом Флуимуцил-антибиотик ИТ: взрослым – по 250 мг 1–2 раза

в сутки; детям – по 125 мг 1–2 раза в сутки, не более 10 дней. Контрольная группа (25 пациентов) в схеме лечения не получала Флуимуцил-антибиотик ИТ. Результаты сравнительного анализа показали, что у большинства больных основной группы выздоровление наступило на 6–7-е сутки, тогда как у пациентов контрольной группы на 8–9-е сутки [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические исследования показывают, что применение тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в оториноларингологической практике позволяет сократить в первую очередь прием системных антибактериальных препаратов, повысить эффективность лечения и сократить срок терапии и длительность заболевания, уменьшить проявление системных и побочных эффектов других лекарственных средств, что отвечает современному персонализированному подходу в медицине.

Поступила / Received 10.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020
Принята в печать / Accepted 27.03.2020



Список литературы

- Пискунов С.З., Пискунов Г.З. *Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Принципы щадящей эндоназальной хирургии. Учебное пособие для врачей*. М.: ЛОО при Каб. Министров СССР; 1991.
- Пальчун В.Т. (ред.). *Национальное руководство по отоларингологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Колосова Н.Г., Малахов А.Б. Актуальные вопросы ингаляционной антибактериальной терапии респираторных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2018;(17):128–131. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-128-131.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Татченко В.К. и соавт. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):20–27. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-rf-rezulatyat-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya.pdf>.
- Benninger M.S., Holly C.E., Track D. Acute rhinosinusitis: prescription patterns in real-world setting. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):957–962. doi: 10.1177/0194599816630310.
- Sharp H.J., Denman D., Puunuala S., Leopold D.A. Treatment of acute and chronic rhinosinusitis in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(3):260–265. doi: 10.1001/archotol.133.3.260.
- Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *РМЖ*. 2016;(6):386–390. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Effektivnosty_primeneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detej/
- Яковлева В.П., Яковлева С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. *Руководство для практикующих врачей*. М.: Литтерра; 2003. 1008 с.
- Радциг Е.Ю. Антибактериальные препараты при ЛОР-патологии у детей: показания и пути введения в организм. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2013;92(1):111–117. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/327/2013_1_3610.pdf.
- Юргель Н.В. (пред. редкол.). *Государственный реестр лекарственных средств (по состоянию на 1 апреля 2009 г.)*. М.: Медицинский совет; 2009.
- Анготоева И.Б., Пшениников Д.С. Ингаляционная терапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита. *Медицинский Совет*. 2018;(6):84–88. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-84-88/.
- Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Талалайко Ю.В., Киселева О.А. Возможности ингаляционного применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Медицинский Совет*. 2014;(3):28–31. doi: 10.21518/2079-701X-2014-3-28-31.
- Шербаков Д.А., Тырыш О.Б., Кротова А.С. и др. *Российский патент 2018 года по МПК A61K31/195 A61P11/02*. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2646806C1>.
- Балаянсская Г.Л., Богомильский М.Р., Люманова С.Р. Опыт применения топических муколитических препаратов при лечении риносинуситов у детей. *Педиатрия*. 2005;84(6):61–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9173290>.
- Кириченко И.М. Применение топической ингаляционной антибиотикотерапии у детей с затянувшимся аденоидитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):87–90. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-87-90.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Елисеев О.В., Яковлев В.С., Красникова Д.И., Лесогорова Е.В. Терапия воспалительных заболеваний гортани. *Медицинский Совет*. 2013;(2):38–41. doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-38-41.

References

- Piskunov S.Z., Piskunov G.Z. *Morphological and functional features of the nasal mucous membrane and the paranasal sinuses. Principles of sparing endonasal surgery. Training manual for physicians*. Moscow: Medical and Health Association of the Council of Ministers of the Soviet Union; 1991. (In Russ.)
- Pal'chun V.T. (ed.). *National Manual on Otolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
- Kolosova N.G., Kolosova A.B. Topical issues of inhaled antibacterial therapy of respiratory diseases in children. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2018;(17):128-131. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-128-131.
- Rachina S., Kozlov R., Tatochenko V.K. et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):20–27. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-rf-rezulatyat-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya.pdf>.

5. Benninger M.S., Holy C.E., Track D. Acute rhinosinusitis: prescription patterns in real-world setting. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(5):957-962. doi: 10.1177/0194599816630310.
6. Sharp H.J., Denman D., Puunala S., Leopold D.A. Treatment of acute and chronic rhinosinusitis in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(3):260-265. doi: 10.1001/archotol.133.3.260.
7. Gepp N.A., Kolosova N.G., Dronov I.A. An experience of treatment of acute bronchitis using thiamphenicol glycinate acetylcisteinate in children. *RMZH = RMG.* 2016;(6):386-390. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Effektivnosty_primeneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detey/
8. Yakovleva V.P., Yakovleva S.V. Rational antimicrobial pharmacotherapy. *Manual for Practitioners.* Moscow: Litterra; 2003. 1008 p. (In Russ.)
9. Radzig E.Yu. Antibacterial drugs in ENT pathology in children: indications and ways of administration. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky.* 2013;92(1):111-117. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/327/2013_1_3610.pdf.
10. Yurgel' N.V. *State Register of Medicinal Remedies: official edition (as of April 1, 2009).* In 2 vol. Moscow: Meditsinskiy sovet; 2009. (In Russ.)
11. Angotoeva I.B., Pshennikov D.S. The inhalation therapy of moderate forms of acute bacterial rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(6):84-88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-84-88.
12. Kunelskaya N.L., Turovskiy A.B., Izotova G.N., Talalayko Y.V., Kiselyova O.A. Options for the use of combination inhalers in the treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(3):28-31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-3-28-31.
13. Shcherbakov D.A., Tyryk O.B., Krotova A.S. et al. *Russian patent of 2018; IPC A61K31/195 A61P11/02.* (In Russ.) Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2646806C1>.
14. Balyasinskaya G.L., Bogomil'skiy M.R., Lyumanova S.R. Experience of application of topical mucolytic drugs in treatment of rhinosinusitis in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky.* 2005;84(6):61-64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9173290>.
15. Kirichenko I.M. Topic inhaled antibiotic therapy in children with prolonged adenoiditis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(3):87-90. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-87-90.
16. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Romanenko S.G., Pavlikhin O.G., Eliseyev O.V., Yakovlev V.S., Krasnikova D.I., Lesogorova E.V. Treatment of inflammatory diseases of the throat. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2013;(2):38-41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-38-41.

Информация об авторах:

Еремеева Ксения Владимировна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, 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: eremeeva_ks@mail.ru

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, 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: svvm3@yandex.ru

Турутиня Яна Андреевна, ординатор клиники болезней уха, горла и носа, 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: turutinaya@yandex.ru

Information about the authors:

Kseniya V. Eremeeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, 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 St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: eremeeva_ks@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, 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 St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svvm3@yandex.ru

Yana A. Turutinaya, Resident of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, 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 St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: turutinaya@yandex.ru

Эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* при использовании препаратов омепразола и рабепразола у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Д.Т. Дичева¹, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru

С.А. Каулов¹, ORCID: 0000-0002-9239-5948, e-mail: karaulov_sa@mail.ru

Д.Н. Андреев¹, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

О.Е. Березутская², e-mail: oebererezutskaya@gkgmvd.ru

Н.Л. Головкина², e-mail: nlgolovkina@gkgmvd.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

Резюме

Введение. В ряде исследований была выявлена достоверная ассоциация между низкой эффективностью эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и избыточной массой тела или ожирением у пациентов без сахарного диабета. Данный тренд может объясняться различиями в профиле фармакокинетики ингибиторов протонной помпы, входящих в состав схем эрадикации.

Цель исследования: оценить эффективность эрадикационной терапии инфекции (*H. pylori*) при использовании препаратов омепразола и рабепразола у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы: в проспективное рандомизированное сравнительное исследование было включено 34 пациента (21 мужчина и 13 женщин) с *H. pylori*-ассоциированной патологией и избыточной массой тела или ожирением (согласно классификации ВОЗ). В процессе рандомизации пациентов было сформировано 2 равные группы в зависимости от назначаемой схемы ЭТ. Первая группа ($n = 17$) получала классическую тройную схему ЭТ с омепразолом (омепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Второй группе ($n = 17$) назначалась классическая тройная схема ЭТ с рабепразолом (рабепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Скрининг и контроль эрадикации инфекции *H. pylori* производились при помощи быстрого уреазного теста биоптата или C_{13} -уреазного дыхательного теста. Оценка эффективности ЭТ осуществлялась не ранее чем через 6 недель после окончания курса лечения.

Результаты: Средний возраст пациентов составил 41,9 лет (95% ДИ: 36,5–47,2), а медиана ИМТ – 28,1 кг/м² (95% ДИ: 26,9–32,0). Эффективность ЭТ в первой группе составила 64,7% (ITT), 73,33% (PP), а во второй группе – 82,35% (ITT), 87,5% (PP). Использование рабепразола в схеме классической тройной ЭТ потенцирует эффективность лечения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в выборке ITT (ОШ 2,54; 95% ДИ: 0,51–12,54) и PP (ОШ 2,54; 95% ДИ: 0,39–16,55) в сравнении с применением омепразола. При отборе для анализа исключительно пациентов с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²) в выборке РР эффективность ЭТ в первой группе составила 50,0%, а во второй – 83,33%.

Заключение: проведенное исследование и данные литературного анализа позволяют сделать вывод, что тактика оптимизации ЭТ инфекции *H. pylori* с использованием рабепразола в качестве ИПП является наиболее многообещающей стратегией повышения эффективности лечения, особенно в группах риска неэффективного лечения, к которым относятся пациенты, страдающие избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, эрадикация, избыточная масса тела, ожирение, омепразол, рабепразол

Для цитирования: Дичева Д.Т., Каулов С.А., Андреев Д.Н., Березутская О.Е., Головкина Н.Л. Эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* при использовании препаратов омепразола и рабепразола у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский совет*. 2020;(4):100–105. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-100-105.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy of infection with omeprazole and rabeprazole in overweight and obese patients

Diana T. Dicheva¹, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru

Sergey A. Karaulov¹, ORCID: 0000-0002-9239-5948, e-mail: karaulov_sa@mail.ru

Dmitry N. Andreev¹, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Olga E. Berezutskaya², e-mail: oeberezutskaya@gkgmvd.ru

Natalia L. Golovkina², e-mail: nlgolovkina@gkgmvd.ru

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Russia

Abstract

Introduction. A number of studies have found a reliable correlation between poor *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy and overweight or obese patients without diabetes. This trend may be explained by differences in the pharmacokinetics profile of proton pump inhibitors that are part of eradication schemes.

Aim of the study: to evaluate the effectiveness of eradication therapy of infection (*H. pylori*) using omeprazole and rabeprazole drugs in overweight and obese patients.

Materials and methods: A prospective randomized comparative study included 34 patients (21 males and 13 females) with *H. pylori*-associated pathology and overweight or obesity (according to WHO classification). In the process of patient randomization, 2 equal groups were formed depending on the prescribed ET scheme. The first group ($n = 17$) received the classic triple ET scheme with omeprazole (omeprazole 20 mg x 2 times per day, amoxicillin 1000 mg x 2 times per day, clarithromycin 500 mg x 2 times per day) during 10 days. The second group ($n = 17$) was prescribed the classical triple ET scheme with rabeprazole (rabeprazole 20 mg x 2 times per day, amoxicillin 1000 mg x 2 times per day, clarithromycin 500 mg x 2 times per day) for 10 days. Screening and control of *H. pylori* infection eradication were performed using a rapid urease biopsy test or C_{13} -urease breath test. Evaluation of ET efficacy was carried out not earlier than 6 weeks after the end of treatment.

Results: Average age of patients was 41.9 years (95% CI: 36.5–47.2) and median BMI was 28.1 kg/m² (95% CI: 26.9–32.0). ET efficiency in the first group was 64.7% (ITT), 73.33% (PP), and in the second group – 82.35% (ITT), 87.5% (PP). The use of rabeprazole in the classic triple ET scheme potentiates the efficacy of treatment in overweight and obese patients in the ITT sample (OR 2.54; 95% CI: 0.51–12.54) and PP (OR 2.54; 95% CI: 0.39–16.55) compared to omeprazole. When selecting only obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) in the PP sample, the efficacy of ET in the first group was 50.0% and in the second group 83.33%.

Conclusion: The conducted study and the data of the literature analysis allow to conclude that the tactics of optimizing *H. pylori* infection ET using rabeprazole as a PPI is the most promising strategy for increasing the effectiveness of treatment, especially in the risk groups of ineffective treatment, which include patients suffering from overweight and obesity.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, eradication, overweight, obesity, omeprazole, rabeprazole

For citation: Dicheva D.T., Karaulov S.A., Andreyev D.N., Berezutskaya O.E., Golovkina N.L. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy of infection with omeprazole and rabeprazole in overweight and obese patients. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):100–105. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-100-105.

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

ВВЕДЕНИЕ

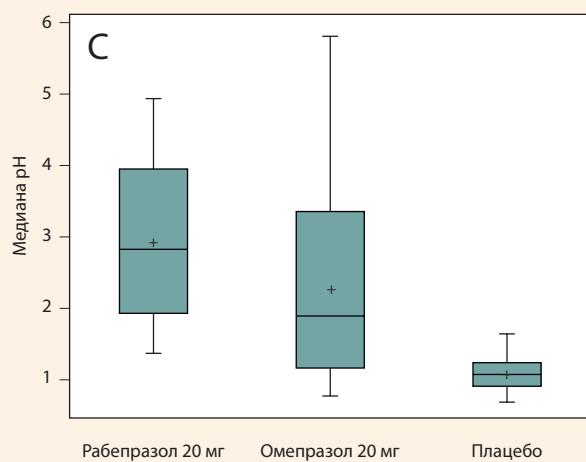
Эрадикационная терапия (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на настоящий момент является основным методом профилактики и лечения целого ряда заболеваний гастроуденальной зоны, ассоциированных с данным патогеном [1, 2]. На начало XXI века основной проблемой эрадикации инфекции *H. pylori* стала прогрессирующая регрессия ее эффективности, связанная с ростом антибиотикорезистентности [3, 4]. Помимо этого, многочисленными исследованиями, проведенными к настоящему времени, было показано, что эффективность ЭТ находится в непосредственной зависимости от целого ряда факторов, что позволило выделить несколько категорий пациентов, входящих в группы риска неэффективности ЭТ [5, 6].

В ряде исследований была выявлена достоверная ассоциация между низкой эффективностью ЭТ и избыточной массой тела или ожирением у пациентов без сахарного диабета. Так, в работе Abdullahi M. и соавт. (2008 г.) эффективность ЭТ у этой категории больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² составила 55,0% по сравнению с 85,4% у

лиц с нормальным ИМТ (отношение шансов (ОШ): 4,77; 95% ДИ: 1,64–13,87, $p < 0,005$) [7]. В недавнем исследовании Г.Л. Юренева и соавт. (2018 г.) ИМТ более 30 кг/м² являлся предиктором неэффективности проводимой ЭТ с ОШ = 0,41 (95% ДИ: 0,18–0,95, $\chi^2 = 4,47$, $p < 0,05$) [8]. Полученные данные, вероятнее всего, объясняются изменением фармакокинетики (увеличением объема распределения) лекарственных средств, входящих в схемы ЭТ, у этой группы пациентов [9–11]. В частности, в крупном когортном исследовании ($n = 18014$) было показано, что ожирение является предиктором неэффективности антибактериальной терапии (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,03–1,52) [12]. Вместе с тем все валидизированные протоколы ЭТ, регламентированные международными консенсусами, состоят не только из комбинации антибактериальных препаратов, но и ингибитора протонной помпы (ИПП) [13–15]. О принципиальном значении антисекреторного действия в рамках ЭТ прямо или косвенно свидетельствуют результаты многочисленных исследований: подъем уровня pH в желудке способствует снижению минимальных ингибирующих концентраций при воздействии на *H. pylori* таких антибактериаль-

ных препаратов, как амоксициллин, кларитромицин и метронидазол, что повышает эффективность эрадикации [16, 17]. Профиль фармакодинамики и фармакокинетики ИПП также может меняться у пациентов с ожирением, оказывая негативное влияние на эффективность антисекреторного действия [18, 19]. При этом в некоторых исследованиях отмечается, что эффективность рабепразола не зависит от ИМТ. Так, в исследовании Pace F. et al. антисекреторная активность рабепразола у лиц с избыточной массой тела и ожирением, по сравнению с омепразолом, была значительно выше, что выражалось в более быстром купировании симптоматики ГЭРБ ($p < 0,0001$) [20]. Помимо этого, в работе K. Belhocine et al. было показано, что рабепразол (20 мг) эффективнее и более предсказуемо оказывает антисекреторный эффект у пациентов с ожирением (ИМТ 30–40 кг/м²) по сравнению с омепразолом (20 мг) (рис. 1) [21].

- **Рисунок 1.** Сравнение кислотосупрессирующей активности стандартных дозировок ИПП (омепразола и рабепразола) у пациентов с ожирением: проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование [21]
- **Figure 1.** Comparison of acid suppression activity of standard doses of PPI (omeprazole and rabeprazole) in obese patients: a prospective randomized controlled comparative study [21]



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* при использовании препаратов омепразола и рабепразола у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное рандомизированное сравнительное исследование было включено 34 пациента (21 мужчина и 13 женщин) с *H. pylori*-ассоциированной патологией (язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки)

и избыточной массой тела или ожирением (согласно классификации ВОЗ). Средний возраст пациентов составил 41,9 лет (95% ДИ: 36,5–47,2), а медиана ИМТ – 28,1 кг/м² (95% ДИ: 26,9–32,0).

В процессе рандомизации пациентов были сформированы 2 равные группы в зависимости от назначаемой схемы ЭТ. Первая группа ($n = 17$) получала классическую тройную схему ЭТ с омепразолом (омепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Второй группе ($n = 17$) назначалась классическая тройная схема ЭТ с рабепразолом (рабепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Скрининг и контроль эрадикации инфекции *H. pylori* производились при помощи быстро го уреазного теста биоптата или C_{13} -уреазного дыхательного теста. Оценка эффективности ЭТ осуществлялась не ранее чем через 6 недель после окончания курса лечения.

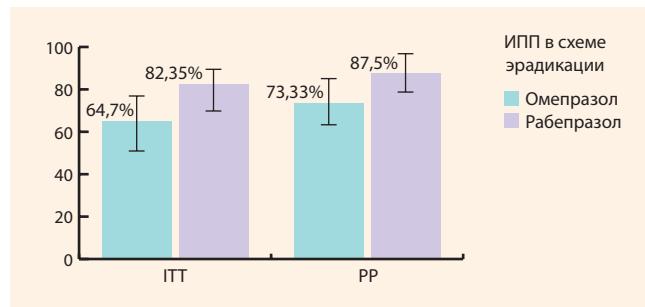
Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 14.8.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Показатель эффективности раздельно анализировался для популяции intention-to-treat (ITT, «все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов») и reg-protocol (PP, «пациенты, полностью завершившие курс лечения «по протоколу»). В случае исключения пациента из исследования до получения данных об эффективности ЭТ данный параметр в выборке ITT замещался методом наихудшего исхода. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ продемонстрировал, что группы достоверно не различались по возрасту ($p = 0,9040$), гендерному составу ($p = 0,3115$) и показателю ИМТ ($p = 0,8768$). В первой группе ИМТ составил 28,2 кг/м² (95% ДИ: 26,3–32,4), а во второй группе – 27,9 кг/м² (95% ДИ: 26,6–33,5). Популяция ITT была представлена 34 пациентами, а итоговую выборку PP составил 31 пациент (трое больных выбыло из исследования в связи с неявкой на контрольный визит).

Эффективность ЭТ в первой группе составила 64,7% (ITT), 73,33% (PP), а во второй группе – 82,35% (ITT), 87,5% (PP) (рис. 2). Использование рабепразола в схеме классической тройной ЭТ потенцирует эффективность лечения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в выборке ITT (ОШ 2,54; 95% ДИ: 0,51–12,54) и PP (ОШ 2,54; 95% ДИ: 0,39–16,55) в сравнении с применением омепразола. При отборе для анализа исключительно пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в выборке PP эффективность ЭТ в первой группе составила 50,0%, а во второй – 83,33% (рис. 3). Частота побочных явлений достоверно не различалась между группами ($p = 0,4475$).

- **Рисунок 2.** Эффективность классической тройной схемы ЭТ при использовании различных ИПП (омепразол и рабепразол) у пациентов с избыточной массой тела и ожирением
- **Figure 2.** Efficiency of the classic triple ET scheme when using different PPI (omeprazole and rabeprazole) in overweight and obese patients

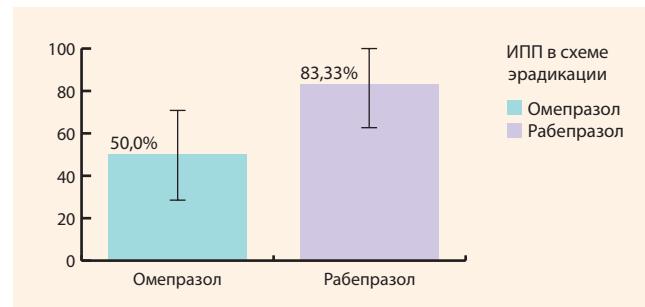


ОБСУЖДЕНИЕ

На текущий момент ЭТ, включающая в себя несколько антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП, является основным методом профилактики и лечения целого ряда заболеваний гастродуodenальной зоны, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* [1, 2, 15, 22, 23]. Вместе с тем эффективность препаратов, входящих в схемы ЭТ, может снижаться у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Такие изменения продемонстрированы как для антибактериальных препаратов, так и для ИПП [12, 18, 19]. Низкая антисекреторная активность последних приводит к регрессу эффективности амоксициллина, кларитромицина по отношению к *H. pylori* [16, 17]. При этом в единичных работах отмечено, что эффективность рабепразола не снижается у лиц с избыточной массой тела и ожирением [20, 21].

В настоящем исследовании мы сравнили эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* при использовании препаратов омепразола и рабепразола у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. В общей выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением эффективность классической тройной ЭТ при использовании омепразола составила 64,7% (ITT), 73,33% (PP), а при применении рабепразола – 82,35% (ITT), 87,5% (PP). В случае отбора для анализа исключительно пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) эффективность в группе омепразола составила 50,0%, а в группе рабепразола – 83,33%. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что ЭТ с использованием рабепразола может считаться приоритетной тактикой у лиц с ожирением. Возможно, это определено более стабильным профилем фармакокинетики рабепразола у пациентов этой категории, однако в литературе подобных исследований нам найти не удалось. Вместе с тем более высокая эффективность схемы с рабепразолом может быть обусловлена преимущественным неэнзиматическим путем биотрансформации препарата, за счет чего он в меньшей степени зависит от генетически-детерминированных вариантов печеночного метаболизма [24]. Данное свойство препарата обеспечивает более пред-

- **Рисунок 3.** Эффективность классической тройной схемы ЭТ при использовании различных ИПП (омепразол и рабепразол) у пациентов с ожирением
- **Figure 3.** Efficiency of the classic triple ET scheme when using different PPI (omeprazole and rabeprazole) in obese patients



сказуемый и устойчивый антисекреторный эффект по сравнению с другими ИПП, чья эффективность может снижаться у лиц с генотипом «быстрого» метаболизма (CYP2C19 *1/*1) [25, 26]. Характерной иллюстрацией этого факта являются результаты метаанализа J. Kirchheimer и соавт. (2009 г.), включившего в себя 57 сравнительных исследований, основанных на изучении среднего интрагастрального рН при использовании различных ИПП. Так, относительная эффективность четырех ИПП по сравнению с омепразолом составила 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 для пантопразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола соответственно [27]. В другом метаанализе A.G. McNicholl и соавт. (2012 г.), включавшем в себя 35 исследований (5998 пациентов), было продемонстрировано, что использование рабепразола в схемах тройной ЭТ определяет более высокую эффективность антихеликобактерного лечения (ОШ 1,21, 95% ДИ: 1,02–1,42) по сравнению с ИПП первых генераций (омепразол, лансопразол, пантопразол) [28]. Таким образом, высокая эффективность применения рабепразола в схемах ЭТ главным образом может быть детерминирована его отличительными свойствами метаболизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование и данные литературного анализа позволяют сделать вывод, что тактика оптимизации ЭТ инфекции *H. pylori* с использованием рабепразола в качестве ИПП является наиболее многообещающей стратегией повышения эффективности лечения, особенно в группах риска неэффективного лечения, к которым относятся пациенты, страдающие избыточной массой тела и ожирением. Высокая эффективность применения рабепразола в схемах ЭТ главным образом может быть детерминирована его отличительными свойствами метаболизма (препарат в меньшей степени зависит от генетически-детерминированных вариантов печеночного метаболизма).

Поступила / Received: 02.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 23.12.2019
Принята в печать / Accepted: 27.12.2019



Список литературы

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori и ассоциированные заболевания*. М.: Ремедиум; 2018. Режим доступа: <https://remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovannye-zabolevaniya>.
2. Crowe S.E. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1158–1165. doi: 10.1056/NEJMcp1710945.
3. Flores-Treviño S., Mendoza-Olazarán S., Bocanegra-Ibarias P., Maldonado-Garza H.J., Garza-González E. Helicobacter pylori drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):819–827. doi: 10.1080/17474124.2018.1496017.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5–12. doi: 10.17116/terarkh20178985-12.
5. Uotani T., Miftahussurur M., Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on Helicobacter pylori eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637–1650. doi: 10.1517/1472822.2015.1073261.
6. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(1):29–33. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33.
7. Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D., Tari R., Lahner E., Osborn J., Leonetti F., Severi C. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg*. 2008;18(11):1450–1454. doi: 10.1007/s11695-008-9477-z.
8. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):33–39. doi: 10.26442/terarkh201890833-39.
9. Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):634–649. doi: 10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
10. Payne K.D., Hall R.G. Dosing of antibacterial agents in obese adults: does one size fit all? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(7):829–854. doi: 10.1586/14787210.2014.912942.
11. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30(30):134–140. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286023454_Host_factors_influencing_the_eradication_rate_of_Helicobacter_Pylori.
12. Longo C., Bartlett G., Macgibbon B., Mayo N., Rosenberg E., Nadeau L., Daskalopoulou S.S. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(9):970–976. doi: 10.1002/pds.3461.
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
14. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
15. O'Morain N.R., Dore M.P., O'Connor A.J.P., Gisbert J.P., O'Morain C.A. Treatment of Helicobacter pylori infection in 2018. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl 1):e12519. doi: 10.1111/hel.12519.
16. Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(3):413–431. doi: 10.1053/bega.2001.0188.
17. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N., Kodaira C., Nishino M., Ikuma M. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy. *Helicobacter*. 2007;12(4):317–323. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00508.x.
18. Jacobson B.C. Body mass index and the efficacy of acid-mediating agents for GERD. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2313–2317. doi: 10.1007/s10620-008-0414-8.
19. Leykin Y., Miotto L., Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):27–36. doi: 10.1016/j.bpa.2010.12.002.
20. Pace F., Coudsy B., DeLemos B., Sun Y., Xiang J., LoCoco J. et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(10):845–851. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834991b7.
21. Belhocine K., Vavasseur F., Volteau C., Flet L., Toucheuf Y., Bruley des Varannes S. Controlling on-demand gastric acidity in obese subjects: a randomized, controlled trial comparing a single dose of 20 mg rabeprazole and 20 mg omeprazole. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:128. doi: 10.1186/1471-230X-14-128.
22. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушкин В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции Helicobacter pylori. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):4–12. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7128>.
23. Lloyd B.R., Leiman D.A. An Updated Approach to Evaluation and Treatment of Helicobacter pylori Infection. *South Med J*. 2019;112(7):392–398. doi: 10.14423/SMJ.00000000000000997.
24. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):18–26. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26.
25. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84–90. doi: 10.17116/terarkh201789284-90.
26. Sakai T., Aoyama N., Kita T., Sakaeda T., Nishiguchi K., Nishitora Y. et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res*. 2001;18(6):721–727. doi: 10.1023/a:1011035007591.
27. Kirchheimer J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19–31. doi: 10.1007/s00228-008-0576-5.
28. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414–425. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.

References

1. Mayev I.V., Andreyev D.N. *Helicobacter pylori infection and associated diseases*. Moscow: Remedium; 2018. (In Russ.) Available at: <https://remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovannye-zabolevaniya>.
2. Crowe S.E. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1158–1165. doi: 10.1056/NEJMcp1710945.
3. Flores-Treviño S., Mendoza-Olazarán S., Bocanegra-Ibarias P., Maldonado-Garza H.J., Garza-González E. Helicobacter pylori drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):819–827. doi: 10.1080/17474124.2018.1496017.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы сопротивления к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5–12. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178985-12.
5. Uotani T., Miftahussurur M., Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on Helicobacter pylori eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637–1650. doi: 10.1517/1472822.2015.1073261.
6. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(1):29–33. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33.
7. Yurenев G.L., Partzvania-Vinogradova E.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Maiev I.V. Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of Helicobacter pylori infection. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):33–39. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890833-39.
8. Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):634–649. doi: 10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
9. Payne K.D., Hall R.G. Dosing of antibacterial agents in obese adults: does one size fit all? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(7):829–854. doi: 10.1586/14787210.2014.912942.
10. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30(30):134–140. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286023454_Host_factors_influencing_the_eradication_rate_of_Helicobacter_Pylori.
11. Longo C., Bartlett G., Macgibbon B., Mayo N., Rosenberg E., Nadeau L., Daskalopoulou S.S. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(9):970–976. doi: 10.1002/pds.3461.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
13. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.

14. O'Morain N.R., Dore M.P., O'Connor A.J.P., Gisbert J.P., O'Morain C.A. Treatment of Helicobacter pylori infection in 2018. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl 1):e12519. doi: 10.1111/hel.12519.
15. Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(3):413–431. doi: 10.1053/bega.2001.0188.
16. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N., Kodaira C., Nishino M., Ikuma M. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy. *Helicobacter*. 2007;12(4):317–323. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00508.x.
17. Jacobson B.C. Body mass index and the efficacy of acid-modulating agents for GERD. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2313–2317. doi: 10.1007/s10620-008-0414-8.
18. Leykin Y., Miotto L., Pelli T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):27–36. doi: 10.1016/j.bpa.2010.12.002.
19. Pace F., Coudsy B., DeLemos B., Sun Y., Xiang J., LoCoco J. et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(10):845–851. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834991b7.
20. Belhocine K., Vavasseur F., Volteau C., Flet L., Toucheuf Y., Bruley des Varannes S. Controlling on-demand gastric acidity in obese subjects: a randomized, controlled trial comparing a single dose of 20 mg rabeprazole and 20 mg omeprazole. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:128. doi: 10.1186/1471-230X-14-128.
21. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Grechushnikov V.B., Korovina T.I. Clinical significance of Helicobacter pylori infection. *Klinicheskaya meditsina* = *Clinical Medicine*. 2013;91(8):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7128>.
22. Lloyd B.R., Leiman D.A. An Updated Approach to Evaluation and Treatment of Helicobacter pylori Infection. *South Med J*. 2019;112(7):392–398. doi: 10.14423/SMJ.00000000000000997.
23. Zaborovsky A.V., Mayev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases. *Rosciyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):18–26. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26.
24. Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84–90. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789284-90.
25. Sakai T., Aoyama N., Kita T., Sakaeda T., Nishiguchi K., Nishitora Y. et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res*. 2001;18(6):721–727. doi: 10.1023/a:1011035007591.
26. Kirchheimer J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19–31. doi: 10.1007/s00228-008-0576-5.
27. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414–425. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.

Информация об авторах:

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: di.di4eva@yandex.ru

Караулов Сергей Алексеевич, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: karaulov_sa@mail.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтэрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Березутская Ольга Евгеньевна, начальник гастроэнтерологического отделения, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

Головкина Наталья Леонидовна, заместитель начальника гастроэнтерологического отделения, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

Information about the authors:

Diana T. Dicheva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: di.di4eva@yandex.ru

Sergey A. Karaulov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: karaulov_sa@mail.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Bench Scientist, Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Olga E. Berezutskaya, head of the Department of Gastroenterology, Federal State Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Russia

Natalia L. Golovkina, deputy director of the Department of Gastroenterology, Federal State Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Russia

Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Т.Л. Пилат¹
Л.П. Кузьмина¹
Е.Л. Лашина¹

М.М. Коляскина¹
Л.М. Безрукавникова¹✉,
e-mail: bezrukavnikovalm@mail.ru

В.В. Бессонов²
М.М. Коростелева²
К.Г. Гуревич³

Н.П. Лагутина¹
Р.А. Ханферьян⁴

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, Проспект Буденного, д. 31

² Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Практически при всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта воспалительный процесс играет важную патогенетическую роль и оказывает влияние на течение заболевания и определение тактики лечения. Наиболее физиологичным способом профилактики и лечения воспалительных заболеваний ЖКТ, безусловно, является диетическое питание.

Цель: Изучить противовоспалительный эффект специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» на основе исследования клинико-лабораторных показателей и динамики маркеров воспалительного процесса.

Материалы и методы. Проведено открытое одноцентровое проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. Основную группу и группу сравнения составили 14 и 10 пациентов с заболеваниями органов ЖКТ соответственно. Пациенты основной группы получали специализированный продукт «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» в течение 2 месяцев. Клиническое наблюдение осуществлялось на протяжении 180 дней. Всем участникам до начала, через 14 и 60 дней проводилась оценка динамики показателей клинического анализа крови (уровней гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, показателей лейкоцитарной формулы), а также динамики показателей протеинограммы (общего белка и белковых фракций – альбуминов и глобулинов) и С-реактивного белка.

Результаты. Противовоспалительный эффект после приема специализированного продукта наступает уже через 14 дней и выражается в достоверном уменьшении лейкоцитоза, СОЭ, СРБ. Через 2 месяца после начала приема продукта показатели СОЭ достоверно снизились на 35%, СРБ на 51% от исходного уровня и содержание лейкоцитов снизилось на 14,5%. На фоне диетотерапии через 14 дней уровень а1-глобулина, а2-глобулина и γ-глобулина начали снижаться, а через 2 месяца уровень а1-глобулина достоверно снизился на 40% от исходного уровня до референсных значений. Содержание а2-глобулина и γ-глобулина также достоверно уменьшились, при этом достоверно увеличилась концентрация альбумина в крови. В группе сравнения изменения этих показателей не достигали достоверной степени значимости.

Выводы: специализированный продукт «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» обладает противовоспалительным действием, характеризующимся уменьшением противовоспалительных лабораторных показателей, которое проявляется через 14 дней приема, может быть рекомендован для включения в рационы питания пациентов с заболеваниями ЖКТ как в период обострения, так и во время ремиссий.

Ключевые слова: специализированный продукт, противовоспалительное действие, растительные экстракти, протеинограмма, диетическое и лечебное питание

Для цитирования: Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В., Коростелева М.М., Гуревич К.Г., Лагутина Н.П., Ханферьян Р.А. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(4):107–113. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-107-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract

T.L. Pilat¹
L.P. Kuzmina¹
E.L. Lashina¹

M.M. Kolyaskina¹
L.M. Bezrukavnikova¹✉,
e-mail: bezrukavnikovalm@mail.ru

V.V. Bessonov²
M.M. Korosteleva²
K.G. Gurevich³

N.P. Lagutina¹
R.A. Khanferyan⁴

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia

² Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. In almost all diseases of the gastrointestinal tract, the inflammatory process plays an important pathogenetic role and affects the course of the disease and the determination of treatment tactics. The most physiological way to prevent and treat inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, of course, is dietary nutrition.

Purpose: To study the anti- inflammatory effect of a specialized product specialized therapeutic and dietary prophylaxis nutrition «Vegetable soup with oatmeal herbs» based on a study of clinical and laboratory parameters and dynamics of inflammatory markers.

Materials and methods. An open single-center prospective observational study was conducted in parallel groups. The main group and the comparison group were 14 and 10 patients with gastrointestinal diseases, respectively. Only patients of the main group received a specialized product «Vegetable Soup with herbs and oatmeal». All participants were assessed the dynamics of clinical blood analysis indicators (hemoglobin, white blood cells, red blood cells, leukocyte formula indicators) and the dynamics of proteinogram indicators (total protein and protein fractions-albumins and globulins) and C-reactive protein (CRP).

Results. The anti-inflammatory effect after administration of the specialized product occurs in 14 days and is expressed in a reliable reduction of leukocytosis, blood sedimentation rate (BSR), CRP. After 2 months after the start of the product intake, the BSR values decreased significantly by 35%, the CRP by 51% from the baseline and the leukocyte content decreased by 14.5%. Against the background of a dietotherapy in 14 days levels α_1 -globulina, α_2 -globulina and γ -globulin began to decrease, and in 2 months level α_1 -globulins decreased by 40% of initial level to the reference values. The level of α_2 -globulins and γ -globulin also decreased significantly, while the albumin concentration in the blood increased significantly. In the comparison group, changes in these parameters did not reach a reliable degree of significance.

Conclusions: the specialized product «Vegetable Soup with herbs and oatmeal» has an anti-inflammatory effect, characterized by a decrease in anti-inflammatory laboratory parameters, which manifests itself after 14 days of administration, can be recommended for inclusion in the diets of patients with gastrointestinal diseases during exacerbation and during remissions as well.

Keywords: specialized product, anti-inflammatory effect, plant extracts, serum protein concentration, dietary and therapeutic nutrition

For citation: Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V., Korosteleva M.M., Gurevich K.G., Lagutina N.P., Khanferyan R.A. Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-107-113.

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

ВВЕДЕНИЕ

Разнообразие патологии органов пищеварения связано со сложностью и многочисленностью этиологических причин и патогенетических механизмов развития заболеваний [1]. Широкий возрастной предел, начиная от подросткового возраста и до преклонных лет, в течение которого могут проявляться и активно прогрессировать эти заболевания, затяжной характер, значительное снижение качества жизни, потенциальная опасность развития серьезных, жизнеугрожающих осложнений определяют медико-социальную значимость данного вида патологии [2]. Практически при всех поражениях желудочно-кишечного тракта воспалительный процесс играет важную патогенетическую роль и оказывает влияние на течение заболевания и определение тактики лечения. Учитывая особенности изменений функций органов пищеварения при различных хронических заболеваниях, рекомендуется комплексный подход к ведению таких пациентов, включающий, помимо медикаментозной терапии, соблюдение диеты и применение специализированных продуктов для лечебного и профилактического питания [3, 4].

Многочисленные работы отечественных и зарубежных ученых подтверждают клиническую эффективность включения продуктов растительного происхождения с противо-

воспалительной активностью в традиционные схемы лечения. Ведущее значение при лечении воспалительных заболеваний ЖКТ имеют лекарственные растения, содержащие дубильные вещества и слизи [3–5]. Вяжущий эффект реализуется за счет взаимодействия дубильных веществ со слизистой благодаря наличию многочисленных фенольных группировок. Происходит необратимое связывание с белками слизи в прочные соединения, с образованием на поверхности плотной пленки, которая препятствует действию раздражающих веществ. Образующаяся при этом пленка предотвращает дальнейшее раздражение окончаний чувствительных нервов. Параллельно с этим происходит рефлекторное сужение сосудов с понижением их проницаемости, уменьшением экссудации и ингибирования ферментов. Таким образом, происходит торможение развития воспалительного процесса [4–6].

Установлено противовоспалительное действие различных флавоноидов, полифенолов, содержащихся, в частности, в тысячелистнике, подорожнике, девясилие, семенах льна, солодке, дягиле, родиоле, женщицем, ромашке, мелиссе, прополисе. Так, пероральное введение тысячелистника лабораторным животным в дозах от 30, 100 и 300 мг/кг уменьшало вызванные этанолом поражения желудка на 35, 56 и 81%, соответственно, и способствовало значительной регенерации слизистой оболочки желудка после имоделирования

экспериментальной язвы, что указывает на усиление пролиферации клеток. Кроме того, экстракт листьев тысячелистника в дозе 10 мг/кг ингибировал активность миелопероксидазы в индуцированных уксусной кислотой язвах желудка [7, 8]. Экстракт родиолы розовой и содержащиеся в нем активные компоненты (салидрозид, триандрин и тирозол) проявляет многоцелевой эффект на транскрипцию генов клеточного ответа, затрагивая различные сигнальные пути и молекулярные сети, связанные с благотворным влиянием в том числе на желудочно-кишечный тракт [9]. В исследованих установлено, что действующие соединения прополиса (акацетин, кемпферол, рамноцитрин, изорамнетин, рамназин) проявляют антибактериальную, антивирусную, противогрибковую, противовоспалительную и иммуностимулирующую активность. В некоторых работах была проведена оценка противоизвестного потенциала изолированных соединений из бразильского зеленого прополиса в лабораторных условиях (артелиллин С, бачарин, друпанин и кемпферид), установлено, что эти соединения предотвращали развитие у крыс язв, индуцированных этанолом/соляной кислотой, при этом увеличивалось содержание муцина в желудке и уменьшалась концентрация провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли [10, 11].

В ряде исследований показано, что флавоноиды в дозах 28,16–112,67 мг/кг заметно снижают «ульцерогенный индекс» у мышей, у которых экспериментальную язву индуцировали этанолом ($p < 0,001$). Существенные различия были обнаружены в уровнях супероксиддисмутазы, катализы, глутатиона и миелопероксидазы в тканях основной и контрольной групп. Авторы исследований указали, что гастропротективный эффект флавоноидов может быть обусловлен его антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что позволяет использовать флавоноиды для профилактики и лечения язвенных поражений ЖКТ [12–16].

В фармакологических исследованиях [6] было доказано, что бисаболол, основной компонент эфирного масла ромашки, а также апин, диоксикумарины, умбеллиферон, триакантин, холин, фитостерин тормозят развитие язвенного процесса, при этом наблюдается ускорение заживления язв, а также стимуляция локального синтеза простагландинов, вследствие чего активируется защитный барьер слизистой оболочки и снижается выраженность воспалительной реакции.

Зверобой за счет высокого содержания флогоглюцинов (гиперфорин), дубильных веществ, эфирного масла широко применяется в медицинской практике в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего, бактерицидного и вяжущего средства [17–19]. Сесквитерпеновые лактоны девясила обладают высокой эффективностью при лечении язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, эрозивных гастритов благодаря своему противовоспалительному, капилляроукрепляющему действию и способности ускорять регенерацию слизистых оболочек при язвенных поражениях [20]. В экспериментальных исследованиях доказано, что препараты девясила действуют бактериостатически на *Helicobacter pylori* и проявляют противовоспалительное действие на слизистую оболочку желудка [21, 22].

Учитывая положительный опыт использования биологически активных компонентов растительного происхождения в лечении болезней ЖКТ, компания ООО «ЛЕОВИТ нутрио» выпустила серию продуктов ЛЕОВИТ GASTRO – специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания, включающие инстантные смеси для приготовления готовых блюд «Каша овсяная с травами и семенем льна», «Коктейль белково-облепиховый», «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой». В составе лечебного «Супа-пюре овощного с травами и овсянкой» (ЛЕОВИТ GASTRO) содержатся растительные экстракты и биологически активные вещества (родиола розовая, прополис, девясил, зверобой, барбарис, мелисса, укроп, витамины) с доказанными противовоспалительными, антимикробными, спазмолитическими свойствами. Он разработан таким образом, чтобы оказывать в первую очередь противовоспалительный эффект.

Цель исследования: Изучить противовоспалительный эффект специализированного продукта «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» на основе исследования динамики маркеров воспалительного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое одноцентровое проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. Основную группу и группу сравнения составили пациенты с заболеваниями органов ЖКТ с выраженным воспалительным компонентом. В основную группу пациентов, которые получали рацион питания с включением специализированного продукта «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» (далее – «Суп-пюре»), вошли 14 человек (средний возраст 40,8±9,3 года, из них 7 мужчин и 8 женщин); группу сравнения составили 10 человек (средний возраст 41,4±7,9 года, из них 5 мужчин и 5 женщин).

Среди клинических форм диагностированы: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, ГЭРБ, хронический панкреатит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей. Пациенты основной группы и группы сравнения получали стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по основным нозологиям.

Представленный для исследования «Суп-пюре» содержит в своем составе компоненты, обладающие заживляющими, противовоспалительными, спазмолитическими, противомикробными свойствами. В состав «Супа-пюре» входят: овощи (картофель, тыква, морковь), мука овсяная, мальтодекстрин, пищевые волокна (гуаровая камедь, инулин, пектин), фруктоза, фрукты (абрикос, яблоко), соль, растительные экстракты родиолы розовой, прополиса, девясила, зверобоя, барбариса, премикс витаминный (мальтодекстрин – носитель, витамины: С (аскорбиновая кислота), РР (ниацин), В5 (пантотеновая кислота), Е, В6, В2 (рибофлавин), В1 (тиамин), В12, В9 (фолиевая кислота), Н (биотин)), цинка сульфат, куркума, заменитель сливок на растительной основе (кукурузный сироп, масло растительное, молочный белок), мелиссы лист, укроп.

Пациенты основной группы принимали «Суп-пюре» 3 раза в сутки во время основных приемов пищи и 3 раза в промежутках между приемами пищи.

Оценка динамики показателей клинического анализа крови (уровней гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, показателей лейкоцитарной формулы) проводилась на автоматическом анализаторе *Sysmex XT-2000i*.

Оценка динамики показателей протеинограммы (общего белка и белковых фракций – альбуминов и глобулинов), а также С-реактивного белка проводилась на анализаторе белковых фракций *SAS1, SAS2*. Все лабораторные показатели оценивались трижды: до применения, через 14 и 60 дней применения указанного продукта.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ *Statistica 6.0* фирмы *Stat Soft@Ink USA*. При статистической обработке материала были использованы непараметрические критерии. Величину статистической значимости определяли как $p < 0,05$.

От всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К началу исследования статистически достоверных различий по всем изучаемым показателям между группами не выявлено. У всех обследованных к началу исследования отмечались повышенные уровни маркеров воспалительного процесса СОЭ и СРБ. В основной группе они составили $20,8 \pm 2,25$ мм/ч и $11,25 \pm 2,52$ г/л, а в группе сравнения – $20,4 \pm 2,95$ мм/ч и $14,17 \pm 3,17$ г/л соответственно. Через 14 дней уровни этих показателей снизились: СОЭ до $19,3 \pm 1,77$ мм/ч и СРБ до $8,99 \pm 1,59$ г/л, к концу исследований эти показатели достоверно снизились на 35% ($p = 0,006$) и 51% ($p = 0,04$) от исходного уровня или до $13,47 \pm 0,94$ мм/ч и до $5,43 \pm 0,83$ соответственно. В группе сравнения изменения этих показателей не достигали степени значимости.

До начала исследования содержание лейкоцитов в крови пациентов обеих групп также было повышенено. Среднее содержание лейкоцитов в основной группе составило $7,16 \times 10^9$ /л, а в группе сравнения – $7,44 \times 10^9$ /л, через 14 дней приема продукта наметилась тенденция к нормализации.

Содержание лейкоцитов, через 60 дней содержание лейкоцитов достоверно снизилось до $6,12 \times 10^9$ /л ($p = 0,04$), тогда как в группе сравнения изменения этого показателя не достигали статистически достоверных значений (рис. 1).

До начала исследования у пациентов обеих групп при анализе белковых фракций наблюдалась диспротеинемия различной степени выраженности, содержание α_1 -глобулина превышало рекомендуемые значения ($4,97 \pm 0,2$ г/л в основной и в группе сравнения $3,56 \pm 0,47$ г/л), также выявлены повышенные уровни γ -глобулина. Содержание общего белка и альбумина находилось в пределах нормы. На фоне диетотерапии через 14 дней уровни α_1 -глобулина, α_2 -глобулина и γ -глобулина начали снижаться, при этом к концу исследования через 60 дней уровень α_1 -глобулина достоверно ($p = 0,005$) снизился на 40% от исходного уровня до референсных значений и составил 2,99 г/л. Содержание α_2 - и γ -глобулинов также снизилось с $7,47 \pm 0,8$ до $6,25 \pm 0,26$ г/л и с $15,26 \pm 0,13$ до $13,09 \pm 0,58$ г/л соответственно. Аналогичные показатели в группе сравнения практически не изменились. Кроме того, проводимая диетотерапия сопровождалась достоверным повышением концентрации альбумина в крови с $40,06 \pm 0,54$ до $41,9 \pm 0,6$ г/л (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о противовоспалительных свойствах специализированного продукта «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой». Одними из наиболее быстро реагирующих маркеров воспалительного процесса являются СОЭ и СРБ, диспротеинемия, а также число лейкоцитов в крови, уровень которых повысился у пациентов исследования. Отмеченное у обследованных повышение СОЭ и СРБ до начала исследования свидетельствует о наличии воспалительных процессов в организме. Влияние приема специализированного продукта было отмечено уже через 14 дней и выражалось в статистически значимом ($p < 0,05$) снижении СОЭ и СРБ. К концу исследования наблюдалось еще более достоверное снижение этих показателей (на 35%), что свидетельствует о противовоспалительном действии специализированного продукта.

● **Рисунок 1.** Динамика показателей СОЭ, СРБ и лейкоцитов в основной группе и группе сравнения до исследования, через 14 и 60 дней

● **Figure 1.** Dynamics of ESR, CRP and leukocyte indices in the main group and comparison group before the study, in 14 and 60 days

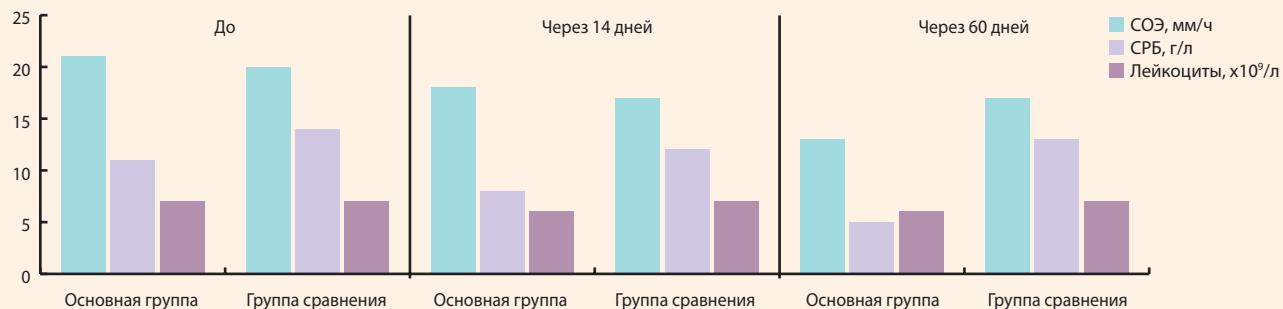
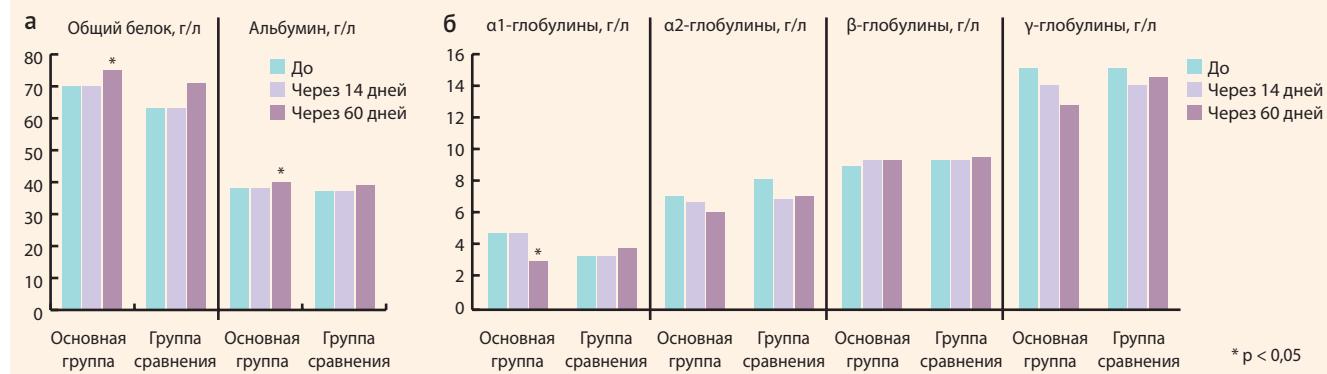


Рисунок 2. Динамика показателей протеинограммы в основной группе и группе сравнения до исследования, через 14 и 60 дней
 Figure 2. Dynamics of proteinogram indices in the main group and comparison group before the study, in 14 and 60 days



Достоверное снижение содержания лейкоцитов через 60 дней после приема исследуемого продукта питания у пациентов основной группы на фоне отсутствия снижения этого показателя в группе сравнения также подтверждает противовоспалительные свойства «Супа-пюре овощного с травами и овсянкой». Полученные данные подтверждают многочисленные исследования об эффективности применения экстрактов растительного происхождения, входящих в состав «Супа-пюре», при воспалительных процессах.

Наблюдавшееся достоверное снижение α1-, α2- и γ-глобулинов через 60 дней после приема специализированного продукта «Суп-пюре» подтверждает противовоспалительную эффективность «Супа-пюре овощного с травами и овсянкой». Увеличение концентрации альбумина в крови пациентов основной группы может свидетельствовать о повышении обеспеченности белком и восстановлении функциональной активности пищеварительной системы вследствие противовоспалительной активности флавоноидов и полифенолов растительных экстрактов, входящих в состав специализированного продукта.

Полученные данные указывают на эффективность специализированного продукта питания «Суп-пюре» и подтверждают результаты многочисленных работ по изучению противовоспалительного действия полифенолов, флавоноидов, слизей и дубильных веществ. При этом желудочно-кишечный тракт наиболее чувствительно, по сравнению с другими

системами организма, реагирует на рацион питания, включающий фитотерапевтические продукты. Это вполне закономерно, так как многие лечебные свойства растительных экстрактов наиболее полно себя проявляют при местном применении, непосредственно воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Следует также акцентировать внимание на то, что растительное сырье практически не оказывает побочных эффектов, токсического воздействия даже при длительном применении, хорошо сочетается с фармакотерапией, оказывая аддитивный эффект.

ВЫВОДЫ

Специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» (ЛЕОВИТ GASTRO) обладает выраженной противовоспалительной активностью, которая проявляется уже через 14 дней с начала его приема, и может быть рекомендован для включения в рационы питания пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ в период обострения и во время ремиссий, а также профилактически лицам из групп риска развития заболеваний желудочно-кишечного тракта.



Поступила / Received 02.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2020

Принята в печать / Accepted 20.03.2020

Список литературы

- Калинин А.В., Маев И.В., Рапопорт С.И. Гастроэнтерология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ; 2009. 312 с. Режим доступа: https://www.03book.ru/upload/iblock/70d/352_Gastroenterologija_vRapoporn.pdf.
- Ивашин В.Т. (ред.). Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 182 с.
- Алексеев О.П., Пикулев Д.В. Недостаточность питания в клинике внутренних болезней. Н. Новгород: НГМА; 2008. 104 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004136062>.
- Ивашин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 351 с.
- Кунакова Р.В., Зайнуллин Р.А., Хуснутдинова Э.К., Ялаев Б.И. Здоровое питание XXI века: функциональные продукты питания и нутригеномика. Вестник академии наук Республики Башкортостан. 2016;21(3):5–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26932964>.
- Куркина А.В., Галлямов В.Р., Куркин В.А. и др. Возможности фитотерапии при заболеваниях системы пищеварения. Фармация и фармакология. 2016;4(2):26–40. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40.
- Потрич F.B., Allemand A., da Silva L.M. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of Achillea millefolium L.: involvement of the antioxidant system. J Ethnopharmacol. 2010;130(1):85–92. doi: 10.1016/j.jep.2010.04.014.
- Amiri M., Navabi J., Shokoohinia Y. et al. Efficacy and safety of a standardized extract from Achillea wilhelmsii C. Koch in patients with ulcerative colitis: A randomized double blind placebo-controlled clinical trial. Complement Ther Med. 2019;45:262–268. doi: 10.1016/j.ctim.2019.05.001.
- Hamm R., Wikman G. et al. Mechanism of action of Rhodiola, salidroside, tyrosol and triandrin in isolated neuroglial cells: an interactive pathway analysis of the downstream effects using RNA microarray data. Phytomedicine. 2014;21(11):1325–1348. doi: 10.1016/j.phymed.2014.07.008.
- Khayyal M.T., Abdel-Naby D.H., El-Ghazaly M.A. Propolis extract protects against radiation-induced intestinal mucositis through anti-apoptotic mechanisms. Environ Sci Pollut Res Int. 2019;26(24):24672–24682. doi: 10.1007/s11356-019-05782-y.
- Costa P., Almeida M.O., Lemos M. et al. Artepillin C, drupanin, aromadendrin-4'-O-methyl-ether and kaempferide from Brazilian green propolis promote gastroprotective action by diversified mode of action. Environ Sci Pollut Res Int. J Ethnopharmacol. 2018;226:82–89. doi: 10.1016/j.jep.2018.08.006.
- Suryakumar G., Gupta A., Olas B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (Elaeagnus rhamnoides (L.) A.Nelson) oil. J Ethnopharmacol. 2018;213:183–190. doi: 10.1016/j.jep.2017.11.022.
- Nugroho A.E., Wijayanti A., Mutmainah M. et al. Gastroprotective Effect of Combination of Hot Water Extracts of Licorice (Glycyrrhiza glabra).

- Pulasari Stem Bark (*Alyxia reinwardtii*), and Sembung Leaf (*Blumea balsamifera*) Against Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model Rats. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2016;21(4):NP77–84. doi: 10.1177/2156587216637469.
14. Ben Ali J, Guesmi F., Harrath A.H. et al. Investigation of Antiulcer and Antioxidant Activity of *Juniperus phoenicea* L. (1753) Essential Oil in an Experimental Rat Model. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(11):1738–1746. doi: 10.1248/bpb.b15-00412.
15. Salah Khalil M. The postulated mechanism of the protective effect of ginger on the aspirin induced gastric ulcer: Histological and immunohistochemical studies. *Histol Histopathol.* 2015;30(7):855–864. doi: 10.14670/HH-11-592.
16. Rahim N.A., Hassandarvish P, Golbabapour S. Gastroprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma xanthorrhiza* leaf against ethanol-induced gastric mucosal lesions in Sprague-Dawley rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:416409. doi: 10.1155/2014/416409.
17. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. *Зееробой: итоги и перспективы создания лекарственных средств*. Самара: Офорт; 2008. 127 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19547544>.
18. Правдивцева О.Е., Куркин В.А. Исследование химического состава надземной части *Hypericum Perforatum* L. *Медицинский альманах*. 2012;(5):204–206. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18141786>.
19. Marrelli M., Statti G., Conforti F. New Potential Pharmaceutical Applications of Hypericum Species. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(9):710–720. doi: 10.2174/1389557515666150709105844.
20. Бутко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения растительного сырья девясилы высокого и девясилы британского в официальной и народной медицине. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2013;(11):272–277. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21372330>.
21. Zaidi S.F., Muhammad J.S., Usmanghani K., Sugiyama T. Review: Pharmacological ins and outs of medicinal plants against *Helicobacter pylori*: A review. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(3 Suppl):1171–1176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051742>.
22. Булгаков С.А. Опыт лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2017;(20):103–107. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-103-107.

References

1. Kalinin A.V., Mayev I.V., Rapoport S.I. *Gastroenterology. Practitioner Handbook*. Moscow: Medpress-inform; 2009. 312 p. (In Russ.) Available at: https://www.03book.ru/upload/iblock/70d/352_Gastroenterologija_VRapoportn.pdf
2. Ivashkin V.T. (ed.). *Clinical recommendations. Gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 182 p. (In Russ.)
3. Alekseyev O.P., Pikulev D.V. *Nutritional inadequacy in the clinic for internal medicine: training manual*. Nizhny Novgorod: NSMA; 2008. 104 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004136062>.
4. Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. *Nutrition in diseases of the digestive system*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 351 p.
5. Kunakova R.V., Zaynulin R.A., Khusnutdinova E.K., Yalaev B.I. Functional food and nutrigenomics as the basis of healthy food of the 21st century. *Vestnik akademii nauk Respubliki Bashkortostan = Herald of the Academy of Science of the Republic of Bashkortostan*. 2016;21(3):5–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26932964>.
6. Kurkina A.V., Galyamov V.R., Kurkin V.A. et al. Possibilities of phytotherapy at digestive system diseases. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2016;4(2):26–40. (In Russ.) doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40.
7. Potrich F.B., Allemand A., da Silva L.M. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L.: involvement of the antioxidant system. *J Ethnopharmacol.* 2010;130(1):85–92. doi: 10.1016/j.jep.2010.04.014.
8. Amiri M., Navabi J., Shokoohinia Y. et al. Efficacy and safety of a standardized extract from *Achillea wilhelmsii* C. Koch in patients with ulcerative colitis: A randomized double blind placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2019;45:262–268. doi: 10.1016/j.ctim.2019.05.001.
9. Hamm R., Wikman G. et al. Mechanism of action of Rhodiola, salidroside, tyrosol and triandrin in isolated neuroglial cells: an interactive pathway analysis of the downstream effects using RNA microarray data. *Phytomedicine*. 2014;21(11):1325–1348. doi: 10.1016/j.phymed.2014.07.008.
10. Hamm R., Wikman G. et al. Mechanism of action of Rhodiola, salidroside, tyrosol and triandrin in isolated neuroglial cells: an interactive pathway analysis of the downstream effects using RNA microarray data. *Phytomedicine*. 2014;21(11):1325–1348. doi: 10.1016/j.phymed.2014.07.008.
11. Costa P., Almeida M.O., Lemos M. et al. Artepillin C, drupanin, aromadendrin-4-O-methyl-ether and kaempferide from Brazilian green propolis promote gastroprotective action by diversified mode of action. *Environ Sci Pollut Res Int. J Ethnopharmacol.* 2018;226:82–89. doi: 10.1016/j.jep.2018.08.006.
12. Suryakumar G., Gupta A., Olas B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (*Elaeagnus rhamnoidea* (L.) A.Nelson) oil. *J Ethnopharmacol.* 2018;213:183–190. doi: 10.1016/j.jep.2017.11.022.
13. Nugroho A.E., Wijayanti A., Mutmainah M. et al. Gastroprotective Effect of Combination of Hot Water Extracts of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*), Pulasari Stem Bark (*Alyxia reinwardtii*), and Sembung Leaf (*Blumea balsamifera*) Against Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model Rats. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2016;21(4):NP77–84. doi: 10.1177/2156587216637469.
14. Ben Ali J., Guesmi F., Harrath A.H. et al. Investigation of Antiulcer and Antioxidant Activity of *Juniperus phoenicea* L. (1753) Essential Oil in an Experimental Rat Model. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(11):1738–1746. doi: 10.1248/bpb.b15-00412.
15. Salah Khalil M. The postulated mechanism of the protective effect of ginger on the aspirin induced gastric ulcer: Histological and immunohistochemical studies. *Histol Histopathol.* 2015;30(7):855–864. doi: 10.14670/HH-11-592.
16. Rahim N.A., Hassandarvish P., Golbabapour S. Gastroprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma xanthorrhiza* leaf against ethanol-induced gastric mucosal lesions in Sprague-Dawley rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:416409. doi: 10.1155/2014/416409.
17. Kurkin V.A., Pravdintseva O.E. *St. John's wort: results and prospects of creating medicines*. Samara: Ofort; 2008. 127 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19547544>.
18. Pravdintseva O.E., Kurkin V.A. The examination of chemical composition of overground part of *Hypericum Perforatum* L. *Meditinskiy al'manakh = Medical almanac*. 2012;(5):204–206. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18141786>.
19. Marrelli M., Statti G., Conforti F. New Potential Pharmaceutical Applications of Hypericum Species. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(9):710–720. doi: 10.2174/1389557515666150709105844.
20. Butko A.Yu. Pharmacotherapeutic aspects of the use of plant raw materials Elecampane high and Elecampane British in official and traditional medicine. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Sheets. Series Medicine. Pharmacy*. 2013;(11):272–277. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21372330>.
21. Zaidi S.F., Muhammad J.S., Usmanghani K., Sugiyama T. Review: Pharmacological ins and outs of medicinal plants against *Helicobacter pylori*: A review. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(3 Suppl):1171–1176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051742>.
22. Bulgakov S.A. Experience in treatment of patients with *H. pylori*-associated diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(20):103–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-103-107.

Информация об авторах:

- Пилат Татьяна Львовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; 105275, Россия, Москва, Проспект Буденного, д. 31; ORCID: 0000-0002-5930-8849; e-mail: tpilat@leovit.ru
- Кузьмина Людмила Павловна**, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; 105275, Россия, Москва, Проспект Буденного, д. 31; профессор кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной 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: 0000-0003-3186-8024; e-mail: lpkuzmina@mail.ru
- Лашина Елена Леонидовна**, к.м.н., врач-терапевт, заведующая отделом клинических исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; 105275, Россия, Москва, Проспект Буденного, д. 31; ORCID: 0000-0002-8379-2511; e-mail: e.lashina@mail.ru
- Коляскина Мария Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; 105275, Россия, Москва, Проспект Буденного, д. 31; преподаватель кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной 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: 0000-0001-5356-1598; e-mail: koliaskina.mm@irioh.ru

Безрукавникова Людмила Михайловна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; 105275, Россия, Москва, Проспект Буденного, д. 31; ORCID: 0000-0002-0430-4154, e-mail: bezrukavnikovalm@mail.ru

Бессонов Владимир Владимирович, д.б.н., заведующий лабораторией химии пищевых продуктов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»; 109240, Россия, Москва, Устинский проезд, д. 2/14; ORCID: 0000-0002-3587-5347

Коростелева Маргарита Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»; 109240, Россия, Москва, Устинский проезд, д. 2/14; ORCID: 0000-0002-2279-648X; e-mail: korostel@bk.ru

Гуревич Константин Георгиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-7603-6064; e-mail: kgurevich@mail.ru

Лагутина Наталья Петровна, врач-гастроэнтеролог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; 105275, Россия, Москва, Проспект Буденного, д. 31; e-mail: biochimiamt@mail.ru

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0003-1178-7534; e-mail: khanfer1949@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana L. Pilat, Dr. of Sci. (Med.), leading researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”; 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia; ORCID: 0000-0002-5930-8849; e-mail: tpilat@leovit.ru

Lyudmila P. Kuzmina, Dr. of Sci. (Bio.), professor, deputy director for science, Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”; 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia; Professor of the Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-3186-8024; e-mail: lpkuzmina@mail.ru

Elena L. Lashina, Cand. of Sci. (Med.), general practitioner, head of the Department of Clinical Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”; 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia; ORCID: 0000-0002-8379-2511; e-mail: e.lashina@mail.ru

Mariya M. Kolyaskina, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Laboratory for Medicobiological Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”; 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia; Lecturer of the Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5356-1598; e-mail: koliaskina.mm@irioh.ru

Lyudmila M. Bezrukavnikova, Cand. of Sci. (Bio.), leading researcher of the Laboratory for Medicobiological Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”; 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia; ORCID: 0000-0430-4154, e-mail: bezrukavnikovalm@mail.ru

Vladimir V. Bessonov, Dr. of Sci. (Bio.), head of the laboratory of food chemistry, Federal State Budgetary Institution of Science “Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology”; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; ORCID: 0000-0002-3587-5347

Margarita M. Korostelova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Sport Anthropology and Nutrition, Federal State Budgetary Institution of Science “Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology”; 2/14, Ustinsky passage, Moscow, 109240, Russia; ORCID: 0000-0002-2279-648X; e-mail: korostel@bk.ru

Konstantin G. Gurevich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the UNESCO Chair “Healthy Lifestyle - the Key to Successful Development”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-7603-6064; e-mail: kgurevich@mail.ru

Natal'ya P. Lagutina, gastroenterologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”; 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia; e-mail: biochimiamt@mail.ru

Roman A. Khanferyan, Dr. of Sci. (Med.), professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia”; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0003-1178-7534; e-mail: khanfer1949@gmail.com

Боли в животе: фокус на воспалительные заболевания кишечника

Т.Е. Полунина, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Боли в животе является частой причиной обращения к врачу. При этом весьма важно на первом этапе диагностики определить степень опасности болей, так как при некоторых заболеваниях, таких как острая язва, инфаркт миокарда, острый панкреатит, срочность оказания медицинской помощи напрямую связана с выживаемостью пациентов или развитием соответствующих осложнений. Наиболее типичными клиническими проявлениями болей в животе являются боли различной интенсивности, признаки раздражения брюшины и нарушения моторики кишечника. В ряде случаев клиническая картина может сопровождаться лихорадкой, тошнотой и рвотой, признаками болевого или токсического шока и др. Диагностика болей в животе проводится на основе тщательного анализа результатов обследований, включающих в себя не только лабораторные исследования крови, мочи, кала, но и эхографию органов брюшной полости, эндоскопические (эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию) и, при необходимости, методы лучевой диагностики (в частности, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию). В статье представлены классификация и механизмы развития болей в животе. При этом основное внимание уделено воспалительным заболеваниям кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), для которых рассмотрены этиология, патогенез, клинические признаки, диагностика и лечение с учетом современных тенденций в клинической практике. Приведены основные диагностические мероприятия по определению воспалительных заболеваний кишечника, основанные на анализе клинической картины и результатах лабораторных, радиологических и эндоскопических исследований. При этом подчеркивается, что результаты исследования, его диагностическая точность и терапевтическая безопасность во многом зависят от качества подготовки пациентов к проведению диагностических мероприятий. Основными препаратами, которые используются для подготовки кишечника к проведению исследований, являются растворы на основе полиэтиленгликоля. Выбор медикаментозной терапии зависит от степени, места и тяжести заболевания. Одни и те же лекарственные препараты могут назначаться при различных диагнозах – язвенном колите и болезни Крона.

Ключевые слова: абдоминальные боли, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, колоноскопия, препараты на основе полиэтиленгликоля, низкообъемный полиэтиленгликоль, 5-аминосалициловая кислота, глюокортикоиды, иммуномодуляторы, биологические препараты, фекальный микробный трансплантат, этролизумаб, ингибиторы Janus киназы, модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов

Для цитирования: Полунина Т.Е. Боли в животе: фокус на воспалительные заболевания кишечника. *Медицинский совет*. 2020;(4):114–124. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-114-124.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Abdominal pain: focus on inflammatory bowel diseases

Татиана Е. Полунина, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Abdominal pain is a frequent reason to see a doctor. At the same time, it is very important in the first stage of diagnosis to determine the degree of pain risk, as in some diseases such as acute ulcer, myocardial infarction, acute pancreatitis, the urgency of medical care is directly related to the survival of patients or the development of related complications. The most typical clinical manifestations of abdominal pain are pain of varying intensity, signs of peritoneal irritation and disturbance of intestinal motility. In some cases, the clinical picture may be accompanied by fever, nausea and vomiting, signs of pain or toxic shock, etc. The diagnosis of abdominal pain is based on a thorough analysis of the examination results, which includes not only laboratory examinations of blood, urine and feces, but also echography of abdominal organs, endoscopic (esophagogastrroduodenoscopy, colonoscopy) and, if necessary, methods of radiation diagnostics (in particular, computer tomography, magnetic resonance imaging). The article presents the classification and mechanisms of development of abdominal pain. The main attention is paid to inflammatory intestinal diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis) for which etiology, pathogenesis, clinical signs, diagnostics and treatment are considered, taking into account modern trends in clinical practice. The main diagnostic measures to determine inflammatory bowel diseases are given, based on the analysis of the clinical picture and the results of laboratory, radiological and endoscopic examinations. It is emphasized that the results of the study, its diagnostic accuracy and therapeutic safety largely depend on the quality of patients' preparation for diagnostic activities. The main drugs used to prepare the intestines for research are solutions based on polyethylene glycol. The choice of medication therapy depends on the degree, location and severity of the disease. The same medications may be prescribed for different diagnoses – ulcerative colitis and Crohn's disease.

Keywords: abdominal pains, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, colonoscopy, medications based on polyethylene glycol, low volume polyethylene glycol, 5-aminosalicylic acid, glucocorticoids, immunomodulators, biological drugs, faecal microbota transplant, etrolizumab, Janus kinase inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators

For citation: Полунина Т.Е. Abdominal pain: focus on inflammatory bowel diseases. *Медицинский совет* = *Medical Council*. 2020;(4):114–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-114-124.

Conflict of interest: The author declares that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боли в животе (или абдоминальные боли) являются одним из самых распространенных клинических симптомов в практике внутренних болезней и гастроэнтерологии. Даже современные многочисленные обследования не всегда дают возможность быстро и достоверно установить их причину. Наибольшие сложности возникают при выявлении причин хронической абдоминальной боли, что требует исключения широкого спектра заболеваний внутренних органов (рис.).

ЭТИОЛОГИЯ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

В основе развития абдоминальной боли лежат различные патофизиологические процессы:

- спазм гладкой мускулатуры полых органов и выводных протоков (пищевод, желудок, кишечник, желчный пузырь, желчевыводящие пути, проток поджелудочной железы и др.);
- растяжение стенок полых органов и натяжение их связочного аппарата;
- ишемические или застойные нарушения кровообращения в сосудах брюшной полости (спазм, атеросклеротическое, врожденное или другого происхождения стено-зирование ветвей брюшной аорты, тромбозы и эмболии мезентериальных сосудов, застой в системе воротной и нижней полой вены, нарушения микроциркуляции и др.);
- структурные изменения и повреждения органов (язвование, воспаление, некроз, опухолевый рост);
- перфорация, пенетрация и переход воспалительных изменений на брюшину (перитонеальная боль).

Основные экстраинтестинальные причины:

- заболевания органов грудной полости (пневмония, ишемия миокарда, заболевания пищевода);
- неврогенные (herpes zoster, заболевания позвоночника, сифилис);
- метаболические нарушения (сахарный диабет, порфирия).

Основные интрапищеводные причины:

- генерализованный перитонит, развившийся в результате перфорации полого органа, внематочной беременности или первичный (бактериальный и небактериальный);
- обструкция полого органа: интестинальная, билиарная, мочевыводящих путей, маточная, сосудистая;
- ишемические нарушения: мезентериальная ишемия, инфаркты кишечника, селезенки, печени, перекрутки органов (желчного пузыря, яичек и др.);
- функциональные заболевания кишечника: синдром раздраженного кишечника, истерия, синдром Мюнхгаузена;
- онкологические заболевания;
- воспаление внутренних органов: аппендицит, холецистит, пептические язвы, дивертикулит, гастроэнтерит, панкреатит, воспаление органов малого таза, региональный энтерит, пиелонефрит, гепатит, эндометрит, лимфаденит, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и др.

В данной статье мы остановимся более подробно на патогенезе, диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

ВЗК представляются двумя основными хроническими заболеваниями – болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК). Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии.

- **Рисунок.** Локализация боли в проекции живота и ее наиболее частые причины
- **Figure.** Localization of pain in the abdominal projection and its most frequent causes

Правая сторона		Левая сторона
Правое подреберье ЖКБ Язва желудка Панкреатит	Эпигастральная (подложечная) область Язва желудка Изжога Панкреатит, ЖКБ ГПОП	Левое подреберье Язва желудка Язва 12-ПК Билиарная боль Панкреатит СРК
Правая боковая область МКБ Инфекция МВП Запор ВЗК ГПОП СРК	Мезогастральная (околопупочная) область Панкреатит Острый аппендицит Язва желудка ВЗК Пупочная грыжа	Левая боковая область МКБ Дивертикулярная болезнь Запор ВЗК СРК
Правая подвздошная область Аппендицит Запор Боли тазового дна (гинекология) Паховая грыжа	Гипогастральная (надлобковая) область Инфекция МВП Аппендицит Дивертикулярная болезнь ВЗК Боли тазового дна (гинекология)	Левая подвздошная область Дивертикулярная болезнь Боли тазового дна (гинекология) Паховая грыжа СРК

ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ГПОП – грыжа пищеводного отдела диафрагмы, 12-ПК – двенадцатиперстная кишка, СРК – синдром раздраженной кишки, МКБ – мочекаменная болезнь, МВП – мочевыводящие пути, ГПОП – грыжа поясничного отдела позвоночника, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

логии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [2]. Отличительные особенности БК и ЯК представлены в табл. 1.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология БЗК в значительной степени неизвестна. Представляется, что современная модель этиопатогенеза БЗК носит комплексный характер [4]. Заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Например, описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию БЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при БЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При нали-

чи указанных микробиологических и иммунологических изменений БЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят нервный стресс, дефицит витамина D, курение, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile*. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th2-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-альфа и молекул клеточной адгезии. Результатом этих реакций становится лимфо-плазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК [1, 2].

Тяжесть заболевания БЗК в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются различные критерии [1, 2]. Наиболее часто применяемые в повседневной клинической практике: для ЯК – Truelove-Witts [5], для БК – критерии, разработанные Обществом по изучению БЗК при Ассоциации колопроктологов России [6] (табл. 2 и 3 соответственно).

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных осложнений.

● **Таблица 1.** Отличительные особенности БК и ЯК [3]

● **Table 1.** Distinctive features of CD and UC [3]

Особенность	ЯК	БК
Возраст начала заболевания (лет)	15–30	15–30
Соотношение мужчин и женщин	1:1	1:1
Месторасположение воспаления	Только толстая кишка. Панколит: 45–50%; проктосигмоидит: 15–35%; левостороннее заболевание толстой кишки: 35–40%	Любая часть желудочно-кишечного тракта; Ileocolitis: 40%; только тонкая кишка: 30%; только толстая кишка: 30%; у 90% пациентов в возрасте до 20 лет имеются воспаления в тонкой кише по сравнению с 60% у тех, кому более 40 лет
Распространение	Непрерывное воспаление, которое распространяется проксимально от аноректального соединения; прямая кишка почти всегда вовлечена	Прямая кишка обычно не вовлечена в патологический процесс, за исключением редкого тотального поражения кишки
Глубина воспаления	Слизистая / подслизистая	Трансмуральное
Изъязвления	Маленькие, поверхностные	Глубокие, извивающиеся
Терминальное вовлечение подвздошной кишки	Обычно не участвует; последствия илеита могут присутствовать у 15–20% пациентов с панколитом	Обычно участвует; изъязвления, стриктуры или свищи
Экстраинтестинальные причины	Да	Да
Стриктуры или свищи	Нет	Могут присутствовать
Послеоперационный* рецидив	Нет	Часто
Серология	pANCA: 60–65% ASCA: 5%	pANCA: 20–25% ASCA: 40–76%

ASCA – anti-*Saccharomyces cerevisiae* антитела; pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела; *колэктомия при ЯК, резекция при БК.

● **Таблица 2.** Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts
Table 2. Severity of UC attack according to Truelove-Witts criteria

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5 °C	>37,5 °C или
Гемоглобин		>105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

Клинические признаки

К основным клиническим признакам ВЗК относятся [3]:

- хроническая диарея и боль в животе;
- конституциональные симптомы, такие как усталость, лихорадка и потеря веса;
- типичные симптомы ЯК включают боль в левой боковой и мезагастральной областях живота, болезненность при пальпации кишечника, тенезмы, выделения из слизистой оболочки и кровавую диарею;
- в зависимости от вовлеченного сегмента кишечника у пациентов с БК может наблюдаться боль в правой боковой области живота, связанная с диареей, сопровождающаяся симптомами (тошнота, рвота и вздутие живота), лихорадкой и потерей веса;
- при сборе анамнеза рекомендуется исключить другие причины диареи;
- физикальное обследование помогает оценить клиническое состояние пациента с ВЗК (на наличие признаков обезвоживания, анемии и истощения). У пациентов с БК могут присутствовать болезненность живота при пальпации или перианальные трещины, свищи и абсцессы при осмотре. Кроме того, при дерматологическом исследовании могут быть выявлены узловатая эритема, гангренозная пиодермия или афтозные язвы.

Для ЯК, в отличие от БК, боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед стулом; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом. У значительной доли больных ВЗК обнаруживаются внекишечные проявления, которые могут быть связаны с деятельностью кишечника, иметь независимое течение или, в случае с БК, быть связаны с кишечной мальабсорбией.

Связанные с деятельностью кишечника: периферический артрит, узловатая эритема, эпиклерит, афтозный стоматит, гангренозная пиодермия.

Независимое течение: анкилозирующий спондилит, сакроилеит, увеит, первичный склерозирующий холангит.

Связанные с мальабсорбией: анемия, желчнокаменная болезнь, нефролитиаз, метаболические заболевания костей.

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев без примеси крови, боль в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непропорциональности, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса, имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЯК или БК основывается на сочетании клинической картины и результатов лабораторных, радиологических и эндоскопических исследований. В настоящее время отсутствуют специфические тесты для диагностики ЯК или БК.

● **Таблица 3.** Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России

● **Table 3.** Severity of the attack according to the criteria of the IBD Study Society of the Association of Coloproctologists of Russia

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4–6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка, °C	Отсутствует	<38	>38
Тахикардия	Отсутствует	<90 уд. в 1мин	>90 уд. в 1мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90–100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	<30 мм/ч	>30 мм/ч
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

Лабораторные исследования:

- лабораторные тесты проводятся для оценки тяжести заболевания;
- по результатам общего анализа крови выявляются лейкоцитоз, анемия или тромбоцитоз;
- комплексный метаболический профиль характеризует нарушения электролита, связанные с потерей жидкости, и гипоальбуминемию, связанную с кишечной мальабсорбией;
- маркеры воспаления.

Уровни скорости оседания сывороточного С-реактивного белка и эритроцитов:

- эти маркеры не чувствительны и не специфичны для ВЗК, но могут быть полезны для оценки активности заболевания у отдельных пациентов;
- уровни положительно коррелируют с клиническими, эндоскопическими и радиологическими показателями активности заболевания;
- повышение уровней прогнозирует рецидив заболевания;
- увеличение уровней позволяет выявить пациентов, у которых заболевание может прогрессировать до колэктомии при тяжелом ЯК.

Уровень фекального кальпротектина:

- >250 мкг/г: коррелирует с наличием крупных изъязвений при БК (чувствительность 60%, специфичность 80%);
- ≤250 мкг/г: коррелирует с заживлением слизистой оболочки при БК (чувствительность 94%, специфичность 62%);
- >203 мкг/г: прогнозирует послеоперационный рецидив БК;
- >1900 мкг/г: прогнозирует 87% частоту колэктомии в течение одного года при ЯК [3].

Анализ кала для выявления бактериальных патогенов и исследование стула на наличие паразитов должны проводиться у пациентов при первичном обращении пациента к врачу.

Частота возникновения колита *Clostridium difficile* увеличивается у пациентов с ВЗК. Образцы стула для токсина *C. difficile* должны быть получены во время острых атак ВЗК независимо от того, были ли случаи применения антибиотиков или недавней госпитализации.

Серологические маркеры:

- серологическая панель, включающая перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA), анти-Saccharomyces cerevisiae антитела (ASCA), анти-CBir1, анти-I2 и анти-OmpC, применима для диагностики ВЗК;
- «катипичная» ANCA обнаруживается у 60–65% пациентов с ЯК; pANCA также выявляется у 20–25% пациентов с БК;
- ASCA, anti-Bir и anti-OmpC выявляются преимущественно у пациентов с БК; ASCA выявляются у 46–70% пациентов с БК и у 5% пациентов с ЯК;
- экспрессия анти-CBir1 связана с тонкой кишкой при проникающей и фибростенозирующей БК.

PS: Большинство серологических тестов повышены при других воспалительных или патологических состояниях и поэтому отличаются недостаточной специфичностью для ВЗК. Роль различных антител в текущем

диагностическом алгоритме ВЗК еще не установлена ввиду их ограниченной чувствительности. По-видимому, не существует какой-либо корреляции между титрами pANCA или ASCA и активностью заболевания, продолжительностью заболевания, степенью заболевания, внеклеточными проявлениями или необходимостью хирургического или медицинского лечения у пациентов с ВЗК. Дальнейшие клинические исследования необходимы для установления клинической роли серологических тестов при ВЗК [3].

Радиологические исследования

Рентгенография тонкой кишки и зондовая энтерография (энтероклизис):

- в настоящее время эти исследования не используются в качестве диагностических тестов первой линии;
- энтероклизис позволяет получить представление о морфологических изменениях и о масштабах поражения кишки при БК;
- рентгенография тонкой кишки может быть полезна для обнаружения структур тонкой кишки («строковый знак» указывает на структуру длинного сегмента) и фистулы;
- отек слизистой оболочки, чередующийся с изъязвлениями, описывается в визуальных тестах как «бульжник»;

Компьютерная томография (КТ):

- эффективна при выявлении экстраваскулярных причин ВЗК и таких осложнений, как перфорация и абсцесс;
- чувствительность составляет 80–88% для диагностики подозреваемой БК.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная энтерография (МРЭ):

- МРТ и МРЭ используются для оценки воспалительных процессов в стенке кишечника, подслизистого воспаления и фиброза, а также таких осложнений, как абсцесс и фистулы;
- МРЭ очень чувствительна и специфична для диагностики изъязвления тонкой кишки, структур и свищей со специфичностью, приближающейся к 100%, и чувствительностью 80–100%;
- для женщин детородного возраста МРЭ является предпочтительнее, чем компьютерная энтерография, рентгенография тонкой кишки и зондовая энтерография.

Эндоскопия. Показания к применению:

- установление диагноза ВЗК: колоноскопия с биопсией для микроскопического исследования считается неотъемлемой частью первоначальной оценки для диагностики ВЗК, оценки степени тяжести и установления соответствующей медикаментозной терапии;
- рекомендуется колоноскопия с интубацией терминальной подвздошной кишки;
- в зависимости от симптомов может быть рассмотрена эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС);
- микроскопическое исследование слизистой оболочки обычно показывает крипт-абсцесс, искажение крипты и повышенную ячеистость в собственной пластинке слизистой оболочки. Однако эти показатели не отличают ВЗК от инфекционных заболеваний толстой кишки.

Скрининг рака толстой кишки и дисплазии (предрака) с применением колоноскопии показан пациентам с пан-колоническими БК или ЯК продолжительностью не менее 8 лет. При выполнении исследования рекомендуется через каждые 10 см проводить четыре биопсии слизистой оболочки, начиная с терминальной подвздошной кишки, кроме того, все подозрительные поражения должны быть подвергнуты биопсии. Достоверность скрининга может быть увеличена с помощью таких методов, как хромоэндоскопия и узкополосная визуализация, для выявления областей дисплазии [3].

Беспроводная капсульная эндоскопия (БКЭ)

Около 30% пациентов с БК имеют воспаления только в тонкой кишке, и БКЭ является более информативной по сравнению с рентгенологическими исследованиями. В некоторых случаях для исключения кишечной непроходимости перед проведением БКЭ может быть проведен энтероклизис или исследование с помощью саморастягивающейся рентгеноконтрастной капсулой.

PS. Наличие неказеозных гранулем при гистологическом исследовании, присутствующих у 20–40% пациентов с подозрением на БК, специфично для диагностики БК.

Особенности колоноиляскопии

Результат исследования, его диагностическая точность и терапевтическая безопасность во многом зависят от качества подготовки толстой кишки к колоноскопии [7]. Требования же к степени чистоты толстой кишки возрастают десятикратно, когда основной задачей колоноскопии становится выявление самых ранних, мелких и прогностически опасных неполиповидных новообразований [8] либо небольших ангиоэктазий, являющихся источником кишечного кровотечения.

Сочетание диетических ограничений и приема слабительных средств является безопасным и эффективным средством очищения кишечника перед колоноскопией [9].

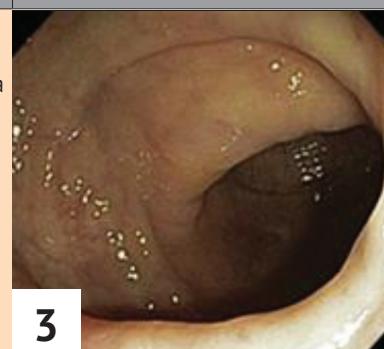
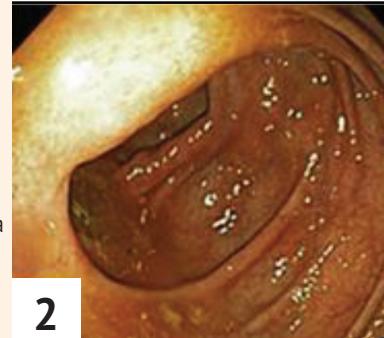
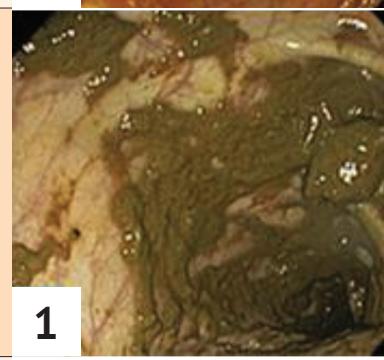
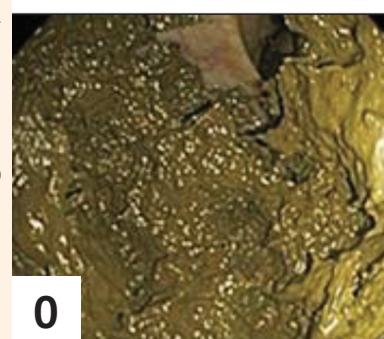
Для оценки качества подготовки к колоноскопии в настоящее время используются различные шкалы оценки качества очищения толстой кишки в ходе проведения колоноскопии. Это шкалы Aronchick, Ottawa, Boston, Harefield и Chicago. На момент написания статьи Бостонская шкала (BBPS) является наиболее тщательно проверенной шкалой и в связи с этим рекомендуется к использованию в клинической практике [10, 11]. BBPS основана на 4-балльной системе оценки, применяемой к каждому из трех отделов толстой кишки: правой половине толстой кишки (включающей слепую и восходящую кишку), поперечной ободочной кишке (включающей печеночный и селезеночный изгибы) и левой половине кишки (включающей нисходящую, сигмовидную и прямую кишку). Каждому из отделов выставляется оценка в диапазоне от 0 до 3, таким образом максимальная оценка – 9 баллов (табл. 4).

Независимо от использованной шкалы для оценки уровня очистки толстой кишки рекомендуется документировать качество подготовки толстой кишки, основываясь на возможности определять полипы после того, как остаточная жидкость и кишечное содержимое по возможности будут удалены [12].

Эффективная очистка толстой кишки – основополагающий фактор для выполнения качественной колоноскопии. При выборе препарата и режима приема слабительного средства необходимо внимательно оценить такие моменты, как наличие у пациента печеночной, почечной, сердечной недостаточности и возможное использование диуретиков в настоящий момент [13].

● **Таблица 4.** Бостонская шкала оценка качества подготовки толстой кишки

● **Table 4.** Boston scale for quality assessment of colon preparation

Баллы	Описание	Примеры визуализации
3	Слизистая каждого отдела толстой кишки хорошо видна на всем протяжении, отсутствуют даже незначительные остатки кишечного содержимого и непрозрачной/окрашенной жидкости	
2	Небольшое количество окрашенного содержимого и остатков кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости, но слизистая каждого отдела кишки хорошо видна	
1	Видна только часть слизистой оболочки отдела кишки, но другие части отдела кишки видны плохо из-за остаточного кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости	
0	Отдел кишки не подготовлен к исследованию. Осмотреть слизистую оболочку невозможно, так как ее невозможно отмыть от кишечного содержимого	

В настоящее время для подготовки кишечника к проведению колоноскопии в основном используются слабительные средства на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), фосфата натрия и магния цитрата. Однако имеются ограничения по применению препаратов фосфата натрия и магния цитрата у пожилых людей или пациентов с почечной недостаточностью, а также принимающих лекарства, которые изменяют почечный кровоток или экскрецию электролита [14]. Препараты на основе ПЭГ доступны в объеме 4 литра (ПЭГ-4). ПЭГ-4, являясь стандартом подготовки к колоноскопии, позволяют быстро и эффективно подготовить кишку к исследованию, а раздельный режим приема лучше переносится пациентами [14]. Низкообъемный полиэтиленгликоль ПЭГ 2 литра с аскорбатным комплексом (ПЭГ-ЭЛР-АсК) был разработан с целью улучшения переносимости этапа подготовки пациентами при сохранении одинаковой эффективности с оригинальной 4-литровой подготовкой ПЭГ-4.

Применение ПЭГ-ЭЛР-АсК с целью подготовки к колоноскопии является эффективным у большинства пациентов и не несет дополнительных рисков в отношении повреждения слизистой оболочки кишки, электролитных расстройств и поражения почек.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При проведении диагностических мероприятий необходимо провести дифференциальную диагностику ВЗК со следующими заболеваниями:

- острый инфекционный колит (например, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *C. difficile* инфекция, *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, амебиаз, туберкулез кишечника);
- болезнь Бехчета;
- дивертикулит;
- прием лекарственных препаратов и токсинов (например, химиотерапия, золото, пеницилламин);
- системные васкулиты;
- ишемический колит;
- микроскопический колит (коллагеновый колит и лимфоцитарный колит);
- нейтропенический колит;
- НПВП-ассоциированные повреждения слизистой оболочки кишечника;
- радиационный колит;
- аппендицит;
- эндометриоз;
- солитарная язва прямой кишки;
- актиномикоз;
- синдром раздраженного кишечника;
- рак толстой кишки.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения состоят в том, чтобы вызвать и поддержать ремиссию и улучшить качество жизни пациента. Выбор медикаментозной терапии зависит от степени, места и тяжести заболевания, а также от наличия или отсутствия фистул. Существует несколько систем для

оценки активности заболевания при БК и ЯК. Эти системы (например, индекс активности болезни Крона) обычно используются для клинических исследований. В повседневной практике тяжесть ВЗК оценивается на основании симптомов, признаков и результатов лабораторных анализов пациента. Медикаментозная терапия варьирует между ЯК и БК, со значительным совпадением между ними [3]. Ниже представлены современные особенности применения основных групп препаратов для лечения ВЗК.

5-аминосалициловая кислота (5-АСК)

Сульфасалазин (сульфапиридин, связанный с 5-ASA) и мезаламин (5-ASA), которые в совокупности называют аминосалицилатами, считаются препаратами первого ряда для ЯК легкой и средней степени тяжести. Терапевтический эффект аминосалицилатов зависит от локальной концентрации в воспаленной слизистой оболочке.

Побочные эффекты сульфасалазина (относящиеся к сульфатной части) включают тошноту, диспепсию, головную боль, нарушение всасывания фолиевой кислоты и иногда гемолитическую анемию, агранулоцитоз, гепатит или пневмонит. Пациентам, принимающим сульфасалазин, следует давать 1 мг фолата в день.

Побочные эффекты 5-ASA включают выпадение волос, головную боль и боль в животе. Редко 5-ASA может вызывать интерстициальный нефрит.

При приеме олсалазина может возникать диарея.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды используются для индукции ремиссии как при легких, так и тяжелых формах ЯК и БК. Они доступны в пероральной (предназон, преднизолон, будесонид), внутривенной (гидрокортизон, метилпреднизолон) и клизменных (гидрокортизон) формах препаратов. Будесонид является глюкокортикоидом с высоким (>90%) метаболизмом печени при первом прохождении; в результате у будесонида побочные эффекты значительно меньше, чем у обычных глюкокортикоидов, и, как следствие, у него медленное начало действия. Будесонид выпускается в двух составах: будесонид с контролируемым высвобождением в подвздошной кишке используется для лечения легких и умеренных терминальных подвздошных и илеоколонических воспалений при БК; мультиматричный (ММХ) будесонид используется для лечения легкого и умеренного ЯК. При приеме глюкокортикоидов наблюдали следующие побочные эффекты: угревую сыпь, гипертонию, гирсутизм, катаракту, стрии, гипергликемию, гиперлипидемию, бессонницу, гиперактивность, острые психотические эпизоды, угнетение функции надпочечников и увеличение веса.

Иммуномодуляторы

Метотрексат:

используется в основном для лечения пациентов с глюкокортикоидно-резистентной или глюкокортикоидно-зависимой БК. Они не эффективны для ЯК;

- побочные эффекты включают стоматит, тошноту, диарею, выпадение волос, лейкопению, гиперчувствительный пневмонит и гепатотоксичность;
- фолиевую кислоту 1–2 мг в день перорально следует назначать с метотрексатом для предотвращения дефицита фолиевой кислоты;
- метотрексат противопоказан женщинам, которые беременны или рассматривают беременность.

Азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МР):

- азатиоприн – это пролекарство, которое превращается в 6-МР путем неферментативной реакции;
- эти препараты используются для поддержания ремиссии при ЯК и БК;
- у них медленное начало действия;
- побочные эффекты: дозозависимый: гепатит, угнетение костного мозга; дозонезависимый: острый панкреатит, тошнота, рвота, диарея, гриппоподобные симптомы;
- генотип тиопурин метилтрансферазы у пациента должен быть определен до начала терапии, чтобы определить правильное дозирование препарата;
- общий анализ крови и уровни биохимических маркеров печени следует контролировать во время терапии, по крайней мере каждые 3 месяца, пока пациент принимает препарат.

Биологические препараты

- Обязательные тесты и рекомендации до начала терапии биопрепаратами:
- отрицательный тест на туберкулез (квантифероновый тест, рентгенография грудной клетки);
 - скрининг на вирус гепатита В;
 - проверка на корь, эпидемический паротит, краснуху, ветряную оспу, вирусный гепатит А;
 - учесть результаты вакцинации от столбняка, дифтерии, коклюша, вируса папилломы человека, гриппа, пневмококка и менингококка.

Анти-ФНО препараты:

- доступные средства анти-ФНО включают **инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол** – моноклональные антитела и **голимумаб** – человеческие моноклональные антитела класса IgG_{1k}. Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело анти-ФНО- α , а адалимумаб – рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG₁ человека;
- точный механизм действия препаратов анти-ФНО неизвестен, хотя считается, что они ингибируют пролиферацию Т-клеток и вызывают их апоптоз;
- используются для стероидно-резистентных заболеваний средней и тяжелой степени ЯК;
- используется при воспалении и наличии фистул у пациентов с БК;
- также используется для экстраинтестинальных проявлений ВЗК;
- побочные эффекты включают сепсис, реактивацию туберкулеза, грибковые инфекции и гепатосplenенную Т-клеточную лимфому. Инфузионные реакции, характеризующиеся болью в груди, одышкой, сыпью и гипотензией,

чаще встречаются у инфликсимаба, чем у других препаратов анти-ФНО. Отсроченная гиперчувствительность является редким осложнением, которое может возникнуть через 2–12 дней после введения препарата анти-ФНО;

- пациенты с БК от умеренной до тяжелой степени чаще получают ремиссию без глюкокортикоидов через 6 месяцев при лечении комбинацией инфликсимаба и азатиоприна или одного инфликсимаба;
- дополнительные преимущества комбинированного иммуномодулятора / биологической терапии: более низкая скорость инфузионной реакции, более низкая скорость образования антибиологических антител, более высокие концентрации биологической сыворотки.

Ведолизумаб:

- представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, которые ингибируют адгезию и миграцию лейкоцитов в воспаленную ткань;
- используется для лечения БК и ЯК средней и тяжелой степени с признаками активного воспаления, невосприимчивого к предшествующему лечению, включая терапию анти-ФНО;
- ведолизумаб обычно хорошо переносится у пациентов с БК и ЯК. Следует соблюдать осторожность при рецидивирующих инфекциях в анамнезе.

Устекинумаб:

- представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG_{1k};
- используется при лечении БК от умеренной до тяжелой степени, когда иммунодепрессанты или анти-ФНО-агенты не дают результата или не переносятся.

Антибиотики:

- ципрофлоксацин и метронидазол можно использовать отдельно или в комбинации;
- при БК: лечение воспаления левой ободочной кишки легкой и средней степени тяжести и Фистулизирующей болезни;
- метронидазол: побочные эффекты включают тошноту, необратимую периферическую невропатию, металлический привкус;
- ипрофлоксацин: эффективность аналогична метронидазолу для лечения заболеваний толстой кишки, с более благоприятным профилем побочных эффектов;
- побочные эффекты включают тошноту, диарею, кожную сыпь, тендинит и разрыв ахиллова сухожилия.

Фекальный микробный трансплантат (ФМТ)

С помощью ФМТ пытаются восстановить нормальный микробиом толстой кишки путем инфузии фекального фильтрата от здорового донора пациенту [15, 16]. Донорский трансплантат разбавляют водой или физиологическим раствором, процеживают и вводят пациентам через назогастральную или назодуоденальную трубку, ректальную клизму или через колоноскоп [17].

В РКИ, проведенном в Нидерландах [18], 50 пациентов с ЯК от легкой до умеренной степени тяжести были рандомизированы для получения донорского ФМТ через назогастральный зонд или их собственного фекального

материала после очистки кишечника в начале исследования и на 3-й неделе. На 12-й неделе не наблюдалось существенной разницы в показателях клинической ремиссии и эндоскопического ответа (30,4% и 20% в ФМТ и контрольной группах, $p = 0,51$).

Систематический обзор, который включал 18 когортных исследований, тематических исследований, отчетов о случаях или РКИ, оценил суммарную клиническую ремиссию 45% после ввода ФМТ [19]. Анализ подгруппы, ограниченный девятью когортными исследованиями (70 пациентов), выявил частоту клинической ремиссии 36% (95% ДИ = 17,4–60,4%). Общая частота клинической ремиссии составила 22% (95% ДИ = 10,4–40,8%) у пациентов с ЯК по сравнению с 61% (95% ДИ = 28,4–85,6%) у пациентов с БК. Отсутствие контроля делает эти исследования очень трудными для интерпретации. Тем не менее они предполагают, что на эффективность может влиять путь введения, частота, сроки и тип заболевания.

Наиболее актуальная проблема в отношении ФМТ – риск заражения. Кроме того, краткосрочные преимущества ФМТ могут быть недолговечными, поскольку микробиом взрослого человека является стабильным сообществом, которое зависит от факторов хозяина и окружающей среды, которые являются либо неизменными, либо очень устойчивыми [20]. Таким образом, современные данные о ФМТ при лечении ВЗК не подтверждают их использование в клинической практике. Для оценки безопасности и эффективности терапии ВЗК с применением ФМТ необходимы высококачественные РКИ.

Хирургия

Хирургическое вмешательство обычно предназначено для пациентов, которые не поддаются медицинской терапии или имеют молниеносное заболевание (такое, как токсический мегаколон), осложнение (например, перфорация), дисплазию или злокачественное новообразование.

ЯК: полная или субтотальная колэктомия с окончательной ileostomией или подвздошной кишкой – анальный анастомоз; в последнем случае 1-сантиметровый остаточный аноректальный сегмент (манжета) необходимо периодически эндоскопически обследовать, чтобы исключить рецидив заболевания («куффит») или рак.

БК: 74% всех пациентов нуждаются в операции: фистулэктомия; сегментная резекция; дивертирующая ileostomия при дистальных свищах и/или воспалительных заболеваниях.

Новые препараты для лечения ВЗК

Этролизумаб (rhuMAb Beta7, RG7413; Genentech) представляет собой гуманизированное моноклональное анти-тесто IgG₁, направленное против субъединицы $\beta 7$ интегринов $\alpha 4\beta 7$ и $\alpha E\beta 7$. Они взаимодействуют с молекулой 1 адгезии клеток слизистой оболочки сосудов (MAdCAM-1) и Е-кадгерином соответственно. MAdCAM-1, который в основном экспрессируется в венах с высоким содержанием эндотелия, отвечает за рекрутирование лимфоцитов в кишечник [21]. Этролизумаб в настоящее время

проходит оценку в плацебо-контролируемых исследованиях фазы III для ЯК.

Ингибиторы Janus киназы. Путь Janus киназы / сигнального преобразователя и активатора транскрипции (JAK / STAT) участвует в жизненно важных клеточных процессах, таких как клеточный рост, развитие, пролиферация, дифференцировка и регуляторные иммунные функции [22]. Когда цитокины связываются со своим рецептором на поверхности клетки, внутриклеточные JAK активируются, что приводит к фосфорилированию и активации STAT. Активированные STATs транслоцируются в ядро клетки, где они организуют транскрипционный процесс, который приводит к множественным клеточным воспалительным и иммунным реакциям, включая дифференцировку Т-клеток, развитие Bcell и защиту от микробов [23].

Тофацитиниб представляет собой перорально вводимую небольшую молекулу, которая преимущественно ингибитирует JAK1 и JAK3. В настоящее время Тофацитиниб зарегистрирован в России и показан для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, бляшечного псориаза, а также для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей отверта или непереносимостью кортикоステроидов, азатиоприна, 6-меркаптотурина или ингибиторов фактора некроза опухолей. Другие ингибиторы JAK находятся в стадии разработки. После положительного испытания 2-й фазы при БК [24] JAK1-селективный ингибитор филготиниба (Galapagos; GLPG0634, GS-6034) проходит оценку в исследовании 3-й фазы у пациентов с ЯК.

Модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов. Семейство рецепторов сфингозин-1-фосфата (S1P) состоит из пяти широко экспрессируемых рецепторов (от S1P1 до S1P5), экспрессируемых на лимфоцитах и эндотелиальных клетках в лимфатических узлах. Лимфоциты регулируются градиентом концентрации S1P при миграции из региональных лимфатических узлов в кровь. Модуляция рецепторов S1P приводит к интернализации и деградации целевого рецептора. Вследствие этого лимфоциты не способны следовать градиенту S1P1 на лимфатическом эндотелии, функционально задерживаются в лимфатических узлах, и предотвращается их участие в патологических процессах в местах воспаления [25]. Ozanimod (RPC1063; Celgene), агонист S1P-рецепторов 1 и 5, продемонстрировал эффективность в клинической фазе 2 для лечения ЯК. Ozanimod хорошо переносился. Наиболее распространенными побочными эффектами были головная боль и анемия. На момент написания статьи проходил испытания 3-й фазы лечения пациентов с ЯК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВЗК – хронические воспалительные заболевания, характеризующиеся повторяющимися острыми обострениями, после которых следуют периоды ремиссии. Колоноскопия является «золотым стандартом» в диагностике ВЗК. Эффективная очистка толстой кишки при подготовке к проведению колоноскопии – основопо-

лагающий фактор получения достоверных результатов при диагностике ВЗК. Несвоевременное и недостаточное лечение ВЗК может привести к прогрессированию заболевания и не только нарастанию симптомов (диареи с кровью, болей в животе), но и к системным проявлениям: снижению массы тела, лихорадке, анемии. Тяжелое обострение ВЗК представляет угрозу для жизни из-за риска перфорации (прободения) кишки и развития перитонита.

При неполноценном лечении постоянное воспаление приводит к развитию колоректального рака, который протекает особенно агрессивно. Только постоянная противовоспалительная терапия может уменьшить вероятность развития опухоли.



Поступила / Received: 05.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised: 20.12.2019

Принята в печать / Accepted: 14.01.2020

Список литературы

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. et al. *Clinical recommendations of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease*. 2017. (In Russ.) Available at: [https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017\(1\).pdf](https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017(1).pdf).
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. et al. *Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis*. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017;(1):6–30. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/291/291#>.
- Klapproth J.-M.A. Inflammatory Bowel Disease. In: Srinivasan S., Friedman L.S., Anania F.A. (eds.) *Sitaraman and Friedman's Essentials of Gastroenterology*. Second Edition. 2017, pp. 113–131. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119235170.ch8>.
- Maev I.V., Andreev D.N. Targeted therapy of inflammatory bowel diseases: realities and prospects. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council. 2018;(6):114–118. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-114-118.
- Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
- Belousova E.A. Recommendations on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Pharmateka*. 2009;(13):38–44. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7584>.
- Veselov B.V., Razzhivina A.A., Vasylchenko A.B. Colonooscopy: indications, contraindications, complications. *Klinicheskaya endoskopiya*. 2008;3(16):46–53.
- Kashin C.B., Zavyalov D.V., Nadежин А.С., Goncharov В.И., Gvozdев А.А., Ахапкин Н. Новые методики эндоскопического скрининга предопухоловой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике. *Klinicheskaya endoskopiya*. 2009;3(20):7–13.
- Di Palma J.A., Brady C.E., Stewart D.L., Karlin D.A., McKinney M.K., Clement D.J. et al. Comparison of colon cleansing in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):856–860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6706069>.
- Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G., Fix O.K., Jacobson B.C. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3):620–625. doi: 10.1016/j.gie.2008.05.057.
- Parmar R., Martel M., Rostom A., Barkun A.N. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(2):197–204. doi: 10.1038/ajg.2015.417.
- Rex D.K., Schoenfeld P.S., Cohen J., Pike I.M., Adler D.G., Fennerty M.B. et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(1):31–53. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.058.
- Kashin C.B., Nekhaykova N.B., Vidlyeva N.C., Belova A.N. Основные положения рекомендаций Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии по подготовке к колоноскопии. *Доказательная гастроэнтэроология*. 2017;(3):56–50. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatelnaya-gastroenterologiya/2017/3/downloads/ru/1230522602017031036>.
- Saltzman J.R., Cash B.D., Pasha S.F., Early D.S., Muthusamy V.R., Khashab M.A. et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781–794. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.048.
- Cammarota G., Ianiro G., Cianci R., Bibbo S., Gasbarrini A., Curro D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther*. 2015;149:191–212. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006.
- Cammarota G., Ianiro G., Bibbo S., Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation. A new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;48(1):S80–S84. doi: 10.1097/MCG.0000000000000244.
- Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg485>.
- Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J., Tijssen J.G., Hartman J., Duflou A. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110–118. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
- Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1569–1581. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
- Feagan B.G., McDonald J.W., Koval J.J. Therapeutics and inflammatory bowel disease: a guide to the interpretation of randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 1996;110(1):275–283. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm536868.
- Thomas S., Baumgart D.C. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*. 2012;20(1):1–18. doi: 10.1007/s10787-011-0104-6.
- O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Ann Rev Med*. 2015;66:311–328. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
- Mavers M., Ruderman E.M., Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):378–385. doi: 10.1007/s11926-009-0054-9.
- Vermeire S., Schreiber S., Petryka R., Kuehbaeke T., Hebuterne X., Roblin X. et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):266–275. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32537-5.
- Mullershausen F., Zecri F., Cetin C., Billlich A., Guerini D., Seuwen K. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors. *Nat Chem Biol*. 2009;5(6):428–434. doi: 10.1038/nchembio.173.

References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. et al. *Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease*. 2017. (In Russ.) Available at: [https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017\(1\).pdf](https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017(1).pdf).
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. et al. Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017;(1):6–30. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/291/291#>.
- Klapproth J.-M.A. Inflammatory Bowel Disease. In: Srinivasan S., Friedman L.S., Anania F.A. (eds.) *Sitaraman and Friedman's Essentials of Gastroenterology*. Second Edition. 2017, pp. 113–131. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119235170.ch8>.
- Maev I.V., Andreev D.N. Targeted therapy of inflammatory bowel diseases: realities and prospects. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council. 2018;(6):114–118. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-114-118.
- Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.

6. Belousova E.A. Guidelines on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Farmateka*. 2009;(13):38–44. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7584>.
7. Veselov V.V., Razzhivina A.A., Vasil'chenko A.V. Colonoscopy: indications, contraindications, complications. *Klinicheskaya endoskopiya = Clinical Endoscopy*. 2008;3(16):46–53.
8. Kashin S.V., Zav'yalov D.V., Nadezhin A.S., Goncharov V.I., Gvozdev A.A., Akhaphkin N. New methods of endoscopic screening of pre-tumor pathology and colorectal cancer and the necessary conditions for their effective use in clinical practice. *Klinicheskaya endoskopiya = Clinical Endoscopy*. 2009;3(20):7–13.
9. Di Palma J.A., Brady C.E., Stewart D.L., Karlin D.A., McKinney M.K., Clement D.J. et al. Comparison of colon cleansing in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):856–860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6706069>.
10. Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G., Fix O.K., Jacobson B.C. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3):620–625. doi: 10.1016/j.gie.2008.05.057.
11. Parmar R., Martel M., Rostom A., Barkun A.N. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(2):197–204. doi: 10.1038/ajg.2015.417.
12. Rex D.K., Schoenfeld P.S., Cohen J., Pike I.M., Adler D.G., Fennerty M.B. et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(1):31–53. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.058.
13. Kashin S.V., Nekhaykova N.V., Vidyayeva N.S., Belova A.N. The fundamental principles of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines on bowel preparation for screening colonoscopy. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2017;3:36–50. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/Issues/dokazatelnaya-gastroenterologiya/2017/3/downloads/ru/1230522602017031036>.
14. Saltzman J.R., Cash B.D., Pasha S.F., Early D.S., Muthusamy V.R., Khashab M.A. et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781–794. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.048.
15. Cammarota G., Ianiro G., Cianci R., Bibbo S., Gasbarrini A., Curro D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther*. 2015;149:191–212. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006.
16. Cammarota G., Ianiro G., Bibbo S., Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation. A new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;48(1):S80–S84. doi: 10.1097/MCG.0000000000000244.
17. Faecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg485>.
18. Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J., Tijsen J.G., Hartman J., Dufouw A. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110–118. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
19. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1569–1581. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
20. Feagan B.G., McDonald J.W., Koval J.J. Therapeutics and inflammatory bowel disease: a guide to the interpretation of randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 1996;110(1):275–283. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8536868.
21. Thomas S., Baumgart D.C. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*. 2012;20(1):1–18. doi: 10.1007/s10787-011-0104-6.
22. O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Ann Rev Med*. 2015;66:311–328. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
23. Mavers M., Ruderman E.M., Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):378–385. doi: 10.1007/s11926-009-0054-9.
24. Vermeire S., Schreiber S., Petryka R., Kuehbach T., Hebuterne X., Roblin X. et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):266–275. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32537-5.
25. Mullershausen F., Zecri F., Cetin C., Bilić A., Guerini D., Seuwen K. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors. *Nat Chem Biol*. 2009;5(6):428–434. doi: 10.1038/nchembio.173.

Информация об авторе:

Полунина Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: poluntan@mail.ru

Information about the author:

Tatiana E. Polunina, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: poluntan@mail.ru

Современные подходы к терапии остеоартрита

Н.В. Чичасова, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Представлены данные в соответствии с последними рекомендациями ESCEO 2016, 2019 годов о возможностях симптом-модифицирующего и структурно-модифицирующего действия хондроитин сульфата в лечении больных остеоартритом. Представлены данные о терапевтическом эффекте при лечении больных остеоартритом и с поражением периартикулярных тканей инъекционным препаратом хондроитин сульфата (препарат Алфлутоп, «Биотехнос», имеющим высокую доказательную базу, включая рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. В рандомизированном исследовании показана достоверно большая эффективность препарата по сравнению с плацебо в отношении основных клинических проявлений заболевания, а также возможность замедлять прогрессирование деструктивных процессов при остеоартрите коленного сустава. Представлены данные по оценке эффективности и безопасности использования альтернирующего введения Алфлутопа при остеоартрите по 2 мл внутримышечно через день (10 инъекций) в сравнении со стандартным режимом использования препарата Алфлутоп по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней. Продемонстрирована равнозначная эффективность двух режимов введения при хорошей переносимости препарата. Показана способность Алфлутопа подавлять медиаторы воспаления, такие как интерлейкины 6 и 8, и деградации при ОА, а также стимулировать пролиферацию и обновление хондроцитов по результатам международного экспериментального исследования, что объясняет его возможность вызывать быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект. Алфлутоп ингибирует *in vitro* внеклеточное высвобождение провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6) на 16% и хемокина ИЛ-8 на 35% и ингибирует проангидиогенный фактор VEGF на 56%, имеет антиоксидантное действие, что способствует синтезу макромолекул хряща, уменьшению активности матриксных металлопротеаз (ММП), снижению концентрации простагландинов и лейкотриенов и уменьшению апоптоза хондроцитов. Приведены данные об эффективности курса инъекций препарата при поражении периартикулярных тканей в области плеча, локтя, коленного сустава. Приведены данные по гастропротективному действию, продемонстрированному в экспериментальном и клинических исследованиях.

Ключевые слова: остеоартрит, поражение периартикулярных тканей, хондроитин сульфат, механизмы действия, эффективность

Для цитирования: Чичасова Н.В. Современные подходы к терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2020;(4):126–135. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-126-135.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the treatment of osteoarthritis

Natalia V. Chichasova, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia
Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The data given in the article is in accordance with the latest recommendations of ESCEO years 2016, 2019 in regard to possibilities of the symptom-modifying and structure-modifying action of chondroitin sulfate in the treatment of patients with osteoarthritis. There is the data on the therapy effect when treating patients with osteoarthritis and with periarticular tissues damage with chondroitin sulfate injections (Alflutop, Biotehnos) having strong evidence base, including randomized placebo-controlled studies. In the randomized study it is shown reliably high effectiveness of Alflutop against placebo in regard to main clinical manifestations of the disease as well as possibility to slow down progress of the destructive processes at osteoarthritis of the knee-joint. The data given on estimation of effectiveness and safety of alternate introduction of Alflutop at osteoarthritis 2 ml intramuscularly every other day (10 injections) compared with a standard mode of use of Alflutop 1 ml intramuscularly every day for 20 days. Equal effectiveness of the two modes of Alflutop introduction is demonstrated subject to good tolerance of the drug. Ability of Alflutop to suppress the mediators of inflammation, such as interleukins 6 and 8, and degradations at osteoarthritis, as well as to stimulate the proliferation and renewal of chondrocytes is shown according to the results of an international experimental study, explaining its ability to cause a quick analgesic and anti-inflammatory effect. Alflutop inhibits *in vitro* extracellular release of the pro-inflammatory cytokine interleukin 6 (IL-6) for 16 per cent and chemokine IL-8 for 35 per cent, inhibits pro-angiogenic factor VEGF for 56 per cent, has an antioxidant effect, which contributes to the synthesis of cartilage macromolecules, a decrease in the activity of matrix metalloproteases (MMPs), a decrease in the concentration of prostaglandins and leukotrienes, and a decrease in chondrocyte apoptosis. The data on the effectiveness of the Alflutop injection course in case of damage to the periarticular tissues in the shoulder, elbow, knee joint is given. The data on the gastroprotective effect of the drug, demonstrated in experimental and clinical studies is given.

Keywords: osteoarthritis, periarticular disorders, chondroitin sulfate, mechanism, efficacy

For citation: Chichasova N.V. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2020;(4):126–135. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-126-135.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (OA) – заболевание, широко распространенное в популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), OA страдают более 150 млн человек в мире [1]. В большинстве развитых стран OA страдают около 12% населения. По данным Российского эпидемиологического исследования, OA с поражением крупных суставов страдает 13% населения [2]. При этом среди больных, получающих инвалидность, OA страдают 30% [3]. В последние годы изменилось отношение к OA как к заболеванию, связанному только с почти естественной деградацией хряща стареющего организма. Более интенсивно стал изучаться патогенез заболевания, хотя механизм вовлечения отдельных структур сустава в процесс развития OA до сих пор не вполне ясен. Патогенез OA включает механические, клеточные и воспалительные факторы. Заболевание характеризуется деградацией хряща синовиальным фиброзом, ремоделированием субхондральной кости с образованием остеофитов, что клинически проявляется болью, нарушением функции и снижением качества жизни больных. Известно, что воспаление синовиальной оболочки встречается облигатно и на ранней, и на поздней стадиях OA [4, 5]. Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов приводит к хронизации синовита и деградации хряща. Аккумуляция макрофагов в синовии при OA является характерной и приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов, металлопротеаз (ММП) и факторов роста [6].

Учитывая важность воспаления и в формировании клинической симптоматики, и в прогрессировании повреждения при OA, основным видом терапии заболевания должны быть противовоспалительные препараты. Несмотря на успехи фармацевтической промышленности за последние десятилетия, значительная часть больных OA не получают удовлетворительного обезболивания [7]. Основным классом препаратов для купирования воспаления являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применение которых при остеоартрите ограничивает наличие коморбидных состояний. Именно коморбидность определяет трудность ведения больных OA, большинство которых являются людьми старшего возраста.

При обследовании 29132 пациентов в исследовании AMICA [8] наиболее частыми коморбидными состояниями при OA оказались артериальная гипертензия (АГ, отмеченная более чем у 50% больных, остеопороз (21% больных), сахарный диабет II типа (15% больных), хроническая обструктивная болезнь легких (12% больных), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – инфаркт миокарда и/или стенокардия (6%), пептические язвы (5% больных). Именно наличие коморбидных состояний при OA, по мнению многих экспертов, приводит к неудаче терапии [9, 10]. По мнению экспертов Общества по изучению OA (OARSI), риск неудачи терапии умеренный при наличии у пациента сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

депрессии и ожирения, а высокий риск имеет место при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности [10]. Именно эти заболевания и являются факторами риска развития осложнений при использовании НПВП. Наличие этих сопутствующих заболеваний не позволяет у многих больных использовать неселективные НПВП или коксибы. Показано, что у больных с коморбидными состояниями отмечается большая выраженность боли даже при OA суставов кистей, худший эффект симптоматической терапии с нарастанием утраты функции суставов [11].

Как показал ретроспективный анализ историй болезни 3855 больных OA, наличие коморбидных состояний увеличивает и риск развития генерализованного OA: при сопутствующем сахарном диабете II типа риск увеличивается до 1,37 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,78, $p = 0,02$), при АГ – до 1,99 (95% ДИ 1,62–2,43, $p < 0,001$) и при дислипидемии – до 3,46 (95% ДИ 2,86–4,19, $p < 0,001$), что сопряжено с еще большим ухудшением качества жизни больных [12].

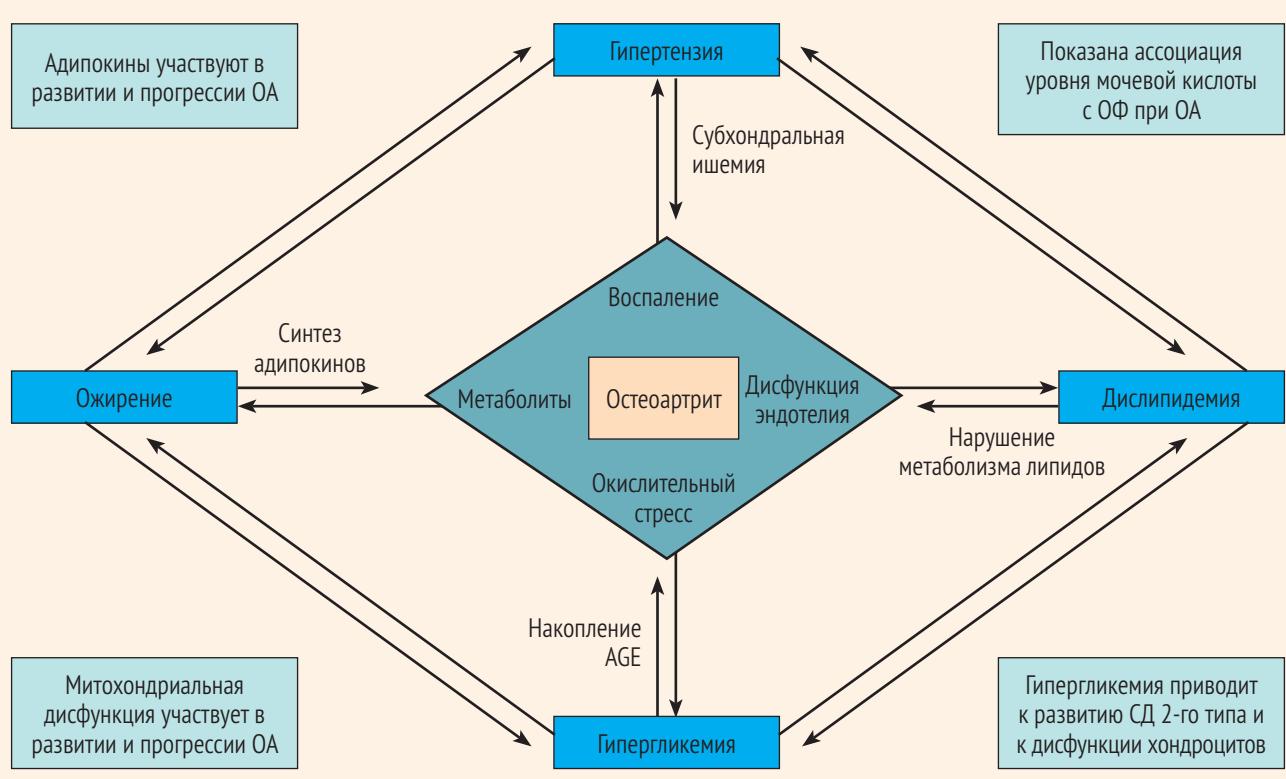
Ассоциация между OA и СД2 была традиционно приписана основным общим факторам риска – возрасту и ожирению. Появляющиеся данные свидетельствуют, что изменения в метаболизме липидов и гипергликемия могут оказывать прямое влияние на здоровье хряща и субхондральную кость, способствуя развитию и/или прогрессии OA [13–16]. Кроме того, все компоненты метаболического синдрома (ожирение, диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия (рис. 1) вовлечены в патогенез эволюции OA и являются фактором риска прогрессирования OA не только крупных суставов [17–19], но и OA суставов кистей [20, 21].

Интересные данные были получены в крупном многоцентровом (98 центров в 18 странах) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SEKOIA по оценке эффективности при OA коленных суставов стронция ранелата: при наличии у пациентов сахарного диабета 2-го типа (независимо от наличия метаболического синдрома) прогрессирование OA было достоверно ($p < 0,001$) больше у мужчин [22].

Таким образом, больные OA, имеющие часто не одно коморбидное состояние, нуждаются в длительном лечении для подавления боли, воспаления и предотвращения прогрессирования заболевания. При этом выбор терапевтического средства должен проводиться с учетом отсутствия негативного влияния на течение сопутствующих состояний или на функцию органов или систем.

Симптом-модифицирующие препараты быстрого действия, к которым относятся НПВП или парацетамол, по современным представлениям, не должны быть препаратами 1-го ряда в лечении больных OA, что связано в первую очередь с проявлениями непереносимости. Если о НПВП врачи осведомлены достаточно хорошо, то парацетамол считался дешевым и безопасным средством, основным нежелательным действием которого является гепатотоксичность. Однако систематический обзор 18880 наблюдательных исследований о применении парацетамола при OA (665889 больных) продемонстрировал, что

- Рисунок 1. Метаболический синдром и патогенез остеоартрита
- Figure 1. Metabolic syndrome and osteoarthritis pathogenesis



при регулярном приеме парацетамола увеличивается смертность, частота НЯ со стороны сердечнососудистой системы и желудочно-кишечного тракта, риск снижения клубочковой фильтрации [23]. Поэтому в рекомендациях ESECO (Общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных болезней) 2016 г. указано, что парацетамол не может применяться длительно, в виде монотерапии и суточные дозы не должны превышать 3 г [24].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА (BIOTEHNOS, РУМЫНИЯ) В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

В соответствии с последними рекомендациями ESECO 2016, 2019 годов [24, 25] фармакологическими препаратами 1-й линии являются симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (аббревиатура в англоязычной литературе и общепринятый термин – SYSADOA) – в первую очередь хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин сульфат (ГА). У пациентов со слабой болью рекомендовано использование местных НПВП (мазей, гелей) до назначения системных НПВП. Однако наличие выраженной боли не только ухудшает качество жизни больного из-за боли в суставах, но и может отрицательно сказаться на течении кардиоваскулярных сопутствующих заболеваний. Так что при выраженной боли приходится назначать НПВП системно с учетом факторов риска развития нежелательных явлений (НЯ) [26].

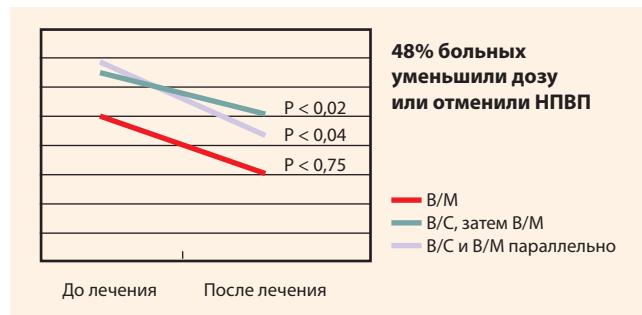
Ведущим клиническим симптомом при ОА является боль. Поэтому обезболивание – это первостепенная зада-

ча клинициста. Среди SYSADOA наибольший опыт применения имеют ХС и ГА в пероральных формах. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования показали наличие у этих пероральных субстанций анальгетического действия, подтвержденного рядом метаанализов [27–31], при высокой их безопасности [32]. При длительном использовании ХС и ГА способны замедлить деградацию хряща, оцененную либо рентгенологически по динамике величины суставной щели [33], либо с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) по динамике величины объема хряща [34]. Аналгетическое действие ХС и ГА в пероральной форме развивается медленно и реализуется через 3–4 месяца, позволяет уменьшить дозу НПВП или отменить их. Применение инъекционных препаратов, содержащих ХС или ГА, может ускорить наступление клинического эффекта. Однако большинство инъекционных препаратов не имеют достаточной доказательной базы – отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования. Клинический эффект препарата Алфлутоп (BIOTEHNOS, Румыния), давно применяемого в клинической практике, доказан в двух РКИ [35, 36]. В условиях двойного слепого исследования показан достоверно отличающийся от плацебо анальгетический эффект препарата при болях в спине [22] и при боли у больных гонартрозом [23], развивающийся в первый месяц применения препарата. Быстрый клинический эффект Алфлутопа при внутримышечном или внутрисуставном введении отмечали и другие авторы [24, 25].

Был показан и противовоспалительный эффект Алфлутопа [36, 37], что позволило значительно уменьшить потребность в НПВП: около трети больных уже после 1–2 курсов введения препарата внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней смогли полностью отменить прием НПВП, а около 50–80% больных отметили уменьшение потребности в их приеме [36]. Противовоспалительный эффект Алфлутопа был подтвержден данными ультразвукового исследования [37, 38] по уменьшению признаков синовита (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Влияние Алфлутопа на толщину синовиальной оболочки по данным УЗИ

● **Figure 2.** Alflutop influence on synovial membrane thickness according to ultrasound data



Обращала на себя внимание быстрота развития анальгетического эффекта Алфлутопа. Но проведенные в последние годы международные экспериментальные исследования продемонстрировали у препарата разнообразные свойства, объясняющие его возможности вызывать быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект. В исследованиях *in vitro* на клеточной модели с использованием стандартизированной линии нормальных человеческих хондроцитов CHON-001 [39] была показана способность Алфлутопа подавлять медиаторы воспаления и деградации при ОА, а также стимулировать пролиферацию и обновление хондроцитов. Так, под влиянием Алфлутопа на 50% увеличивалась пролиферация хондроцитов, на 47% усиливался синтез ДНК. Алфлутоп ингибирует *in vitro* внеклеточное высвобождение провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6) на 16% и хемокина ИЛ-8 на 35% и ингибирует проангиогенный фактор VEGF на 56% [39]. Также было показано антиоксидантное действие Алфлутопа, что способствует синтезу макромолекул хряща, уменьшению активности матриксных металлопротеаз (ММП), снижению концентрации простагландинов и лейкотриенов и уменьшению апоптоза хондроцитов. Эти данные объективно подтверждают наличие у Алфлутопа противовоспалительного действия и структурно-модифицирующего действия.

Экспериментальные данные по возможности Алфлутопа оказывать анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие подтверждены в РКИ у больных гонартрозом [40], проведены с учетом современных требований. Рентгенография проводилась исходно и через 2 года в унифицированном положении

рентгенологически исследуемого сустава (Schuss position) с использованием дополнительного оборудования для фиксации нижней конечности и исследуемого сустава в положении под углом 20°. Оценивалась медиальная щель коленного сустава в баллах, латеральные остеофиты бедренной и большеберцовой кости, субхондральный остеосклероз. За 2 года исследования, помимо развития клинического эффекта у 73% больных с быстрым и достоверным уменьшением боли, скованности, функциональных ограничений, отмечено замедление сужения суставной щели у 42,5% больных, получавших Алфлутоп, и только у 11,8% больных на плацебо ($p = 0,0003$, критерий Уилкоксона), а увеличение остеофитов было зарегистрировано у 27 и 72% больных соответственно ($p = 0,0001$ для медиальных и латеральных остеофитов бедренной кости и $p = 0,0039$ для латеральных и медиальных остеофитов большеберцовой кости; критерий Уилкоксона). У пациентов, получавших Алфлутоп, не отмечено нарастания субхондрального склероза. Отсутствие прогрессирования ОА по данным рентгенографии отмечено у 93,9% больных, получавших Алфлутоп, и у 61,6% больных на плацебо ($p < 0,003$), а по МРТ — у 91 и 76% больных соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Таким образом, и экспериментальные, и клинико-инструментальные данные свидетельствуют о наличии у Алфлутопа симптом- и структурно-модифицирующего действия. Позитивным является более быстрое начало клинического эффекта по сравнению с пероральными препаратами. Так же как и пероральные формы хондроитина сульфата, Алфлутоп хорошо переносится больными. Кроме того, отмечено гастропротективное действие препарата, продемонстрированное в экспериментальном [41] и клинических исследованиях [42]. Была проведена оценка

● **Рисунок 3.** Оценка структурно-модифицирующего действия Алфлутопа по данным 2-летнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

● **Figure 3.** Evaluation of structural-modifying effect of Alflutop according to a 2-year randomized placebo-controlled trial

Динамика рентгенологических изменений

	Без динамики	Отрицательная динамика
АЛФЛУТОП n = 33	31 (93,9%)	2 (6,1%)
ПЛАЦЕБО n = 37	24 (61,6%)	15 (38,4%)

Динамика МРТ изменений

	Положительная динамика*	Без динамики	Отрицательная динамика
АЛФЛУТОП n = 33	2 (6%)	30 (91%)	1 (3%)
ПЛАЦЕБО n = 37	0	28 (76%)	9 (24%)

● **Таблица 1.** Эндоскопическая оценка проявлений НПВП-гастропатии при проведении противоязвенной терапии в комбинации с Алфлутопом (1-я группа) и без него (2-я группа) (среднее значение ± стандартное отклонение)

● **Table 1.** Endoscopic assessment of NSAID gastropathy in combination with Alflutop (1st group) and without Alflutop (2nd group) (mean value ± standard deviation)

Параметр	1-я группа	2-я группа
Сроки заживления эрозий (n = 6)	7,8 ± 1,1	8,2 ± 1,1
Сроки заживления язвы желудка	12,1 ± 1,6	15,4 ± 1,8*
Сроки заживления язвы 12-перстной кишки	10,6 ± 0,9	12,8 ± 1,1*

Примечание: *p<0,05 достоверность различий между группами.

гастропротективного эффекта Алфлутопа на модели развития гастропатии, вызванной приемом диклофенака, у крыс [41]. Введение диклофенака привело к развитию катарального гастрита, десквамации эпителия, в ряде случаев развивались эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка. В группе животных, получавших Алфлутоп, по данным макроскопического и гистологического исследований выявлено статистически значимое снижение частоты встречаемости и выраженности десквамации эпителия, и у 30% животных, которые получали Алфлутоп одновременно с диклофенаком, патологических изменений не было выявлено, а у животных, получавших только диклофенак, патологические изменения выявлены в 100% случаев. Было проведено изучение уровня простагландинов в слизистой оболочке желудка и показано, что 20-дневное введение диклофенака приводило к статистически значимому снижению уровня простагландинов PGE2 и PGF2 α по сравнению с группой контроля, не получавшей диклофенак. При совместном применении Алфлутопа и диклофенака снижения уровня простагландинов PGE2 и PGF2 α не происходило (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о наличии гастропротективного эффекта у препарата Алфлутоп на фоне применения НПВП, связанного со стимулирующим влиянием Алфлутопа на образование протективных простагландинов слизистой оболочки желудка, снижающихся на фоне применения диклофенака.

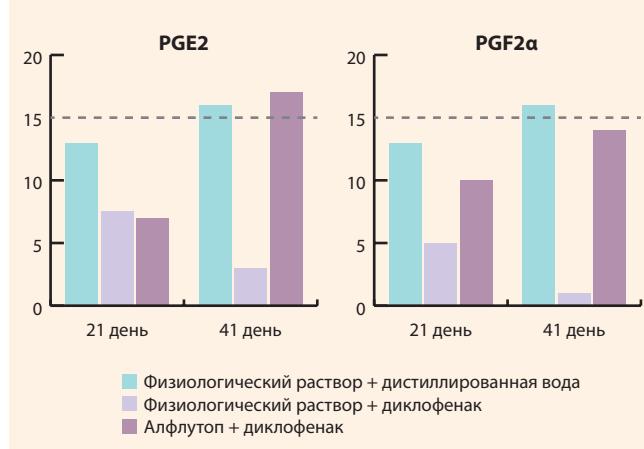
Данные экспериментального исследования совпадают с данными клинического исследования возможно-

стей Алфлутопа в лечении больных с НПВП-гастропатией [42]. У 40 больных ОА с выявленной НПВП-гастропатией проводилась противоязвенная терапия, и 20 больным к лечению был добавлен Алфлутоп по стандартной схеме внутримышечного ежедневного введения по 1,0 мл. Помимо достоверного уменьшения боли в суставах, оцененной по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC, значительного улучшения подвижности суставов и улучшения функционального состояния больных, отмечено и ускорение эпителизации язвенных и эрозивных дефектов на 2–4 дня раньше, чем в контрольной группе (табл. 1). Так же, как и в экспериментальном исследовании [28], у больных ОА с НПВП-гастропатией при использовании Алфлутопа отмечалось сохранение нормального уровня протективных простагландинов PGE2 и PGF2 α .

Алфлутоп применяется не только в лечении ОА как хондропротективное средство, его широко используют для лечения периартритов различной локализации [43]: Алфлутоп вводился по 2 мл с 0,25% новокаином 2 раза в неделю (всего 5 процедур), что приводило у большинства больных к улучшению (табл. 2). Так, при

● **Рисунок 4.** Нормализация снижения на фоне введения диклофенака уровней PGE2 и PGF2 α в группах со сформированной гастропатией под влиянием Алфлутопа

● **Figure 4.** Normalization of PGE2 and PGF2 α levels reduced by Diclofenac in groups with gastropathy formed due to Alflutop influence



● **Таблица 2.** Суммарный эффект терапии Алфлутопом при поражении периартикулярных тканей различной локализации

● **Table 2.** Total effect of Alflutop therapy on periarticular tissues of different localization

Локализация поражения	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение
Энзелопатии в области плеча (n = 15)	5	8	2	0
Эпикондилиты (область локтя) (n = 6)	2	3	1	0
Энзелиты паравертебральной области (n = 8)	4	3	1	0
Трохантерит (область бедра) (n = 10)	7	3	0	0
Анзеринит (область колена) (n = 5)	2	3	0	0
Всего: 44 пациента	20 (45%)	20 (45%)	4 (10%)	0

лечении боли в плече, связанной с энтеозопатией, такое введение Алфлутопа позволило статистически значимо уменьшить боль, оцененную по ВАШ, с $65,3 \pm 8,4$ до $31,7 \pm 5,6$ мм ($p < 0,05$), притом что больные уменьшили прием НПВП на 30–70%. В целом при лечении по такой схеме повреждения периартикулярных тканей различной локализации значительное улучшение и улучшение отмечено у 90% больных. Об успешном применении Алфлутопа в лечении боли, связанной с поражением периартикулярных тканей, сообщали и другие авторы [44].

Недавно было закончено исследование [45] по оценке эффективности и безопасности использования альтернирующего введения Алфлутопа при ОА по 2 мл внутримышечно через день (10 инъекций) в сравнении со стандартным режимом использования Алфлутопа по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней.

Альтернирующий режим удобнее для пациента, что может способствовать улучшению комплаентности лечения. В сопоставимых по демографическим параметрам группах больных с избыточным весом по 65 человек (табл. 3) оценена эффективность этих двух режимов введения Алфлутопа по динамике боли по ВАШ, показателям опросника WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), тесту «Встань и иди», качеству жизни по опроснику EQ-5D (по ВАШ и в баллах), ответу на терапию по критериям OMERACT-OARSI. Динамика основных анализируемых параметров к началу и концу курса терапии двумя режимами введения Алфлутопа представлена в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, введение Алфлутопа по 2 мл через день или по 1 мл ежедневно приводило к высоко достоверному снижению всех параметров ($p < 0,001$) за короткий курс лечения, при этом степень улучшения

■ **Таблица 3.** Характеристика больных, включенных в исследование ($n = 130$)

■ **Table 3.** Characteristics of patients included in the study ($n = 130$)

Параметр	Алфлутоп 2 мл в/м через день (10 инъекций) ($n = 65$)	Алфлутоп 1 мл в/м ежедневно (20 инъекций) ($n = 65$)	Достоверность различий
Возраст, годы: медиана, среднее значение \pm СО мин.; макс.	$61,60,2 \pm 8,2$ 42,0; 74,0	$60,59,0 \pm 8,2$ 41,0; 73,0	p-ANOVA LME = 0,343
Пол, % женский мужской	55 (84,6) 10 (15,4)	49 (75,4) 16 (24,6)	P-Фишер = 0,273
Индекс массы тела, кг/м ² : Медиана, среднее значение \pm СО мин.; макс.	26,6; $27,3 \pm 3,9$ 19,8; 38,3	29,1; $28,9 \pm 3,9$ 20,3; 37,7	$p > 0,05$
Длительность ОА, годы: медиана, среднее значение \pm СО мин.; макс.	3,0; $4,2 \pm 5,1$ 0,0; 22,0	2,0; $4,4 \pm 4,8$ 0,0; 17,0	$p > 0,05$

Примечание: мин. – минимальное значение; макс. – максимальное значение; СО – стандартное отклонение

■ **Таблица 4.** Изменение анализируемых параметров за период лечения Алфлутопом при введении 2 мл в/м через день (10 инъекций) или по 1 мл в/м ежедневно (20 инъекций) (среднее значение \pm стандартное отклонение)

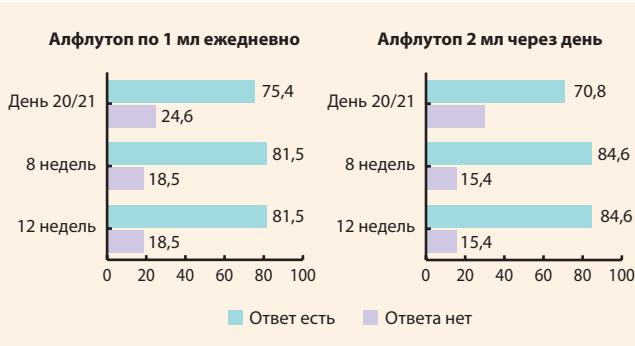
■ **Table 4.** Changes in the analyzed parameters during the Alflutop treatment period with 2 ml IM injections every other day (10 injections) or 1 ml IM daily (20 injections) (mean \pm standard deviation)

Параметр	Введение Алфлутопа по 2 мл в/м через день		Введение Алфлутопа по 1 мл ежедневно		Достоверность различий между группами
	К началу курса терапии	По окончании курса терапии	К началу курса	По окончании курса	
Боль по ВАШ, мм	$65,5 \pm 14,2$	$29,2 \pm 18,9^*$	$66,5 \pm 13,3$	$28,9 \pm 21,2^*$	$>0,05$
Боль по WOMAC, мм	$48,8 \pm 20,1$	$22,3 \pm 17,9^*$	$49,7 \pm 20,1$	$21,2 \pm 17,1$	$>0,05$
Скованность по WOMAC, мм	$48,8 \pm 20,1$	$22,3 \pm 17,9^*$	$4,7 \pm 20,1$	$21,2 \pm 17,1^*$	$>0,05$
Функциональная недостаточность по WOMAC, мм	$46,6 \pm 18,8$	$21,7 \pm 18,6^*$	$43,5 \pm 15,2$	$21,7 \pm 16,7^*$	$>0,05$
EQ-5D, баллы	$0,5 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2^*$	$>0,05$
EQ-5D, мм	$47,9 \pm 16,5$	$69,7 \pm 18,6^*$	$50,8 \pm 15,9$	$71,5 \pm 18,3^*$	$>0,05$

Примечание: * $p < 0,001$ – достоверность различий параметра между величиной к началу и концу курса терапии.

● **Рисунок 5.** Оценка эффективности двух режимов введения Алфлутопа по критериям отвества OMERACT-OARSI (% от числа больных)

● **Figure 5.** Estimation of the efficiency of 2 regimes of Alflutop administration by OMERACT-OARSI response criteria (% of the number of patients)



данных параметров не различалась в зависимости от способа применения Алфлутопа. Общая эффективность двух режимов введения Алфлутопа представлена на рис. 5: независимо от режима введения препарата позитивный ответ на терапию отмечен более чем у 80% больных. В настоящий момент для больных доступны ампулы Алфлутопа по 1,0 и 2,0 мл, так что больному можно предложить выбрать более удобный для него режим введения препарата.

Список литературы

- Musumeci G., Aiello F.C., Szychlinska M.A., Di Rosa V., Gastrogianni P., Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviors that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6093–6112. doi: 10.3390/ijms16036093.
- Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и соавт. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11–17. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология.* 2007;45(4):4–9. doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9.
- Loeuille D., Chary-Valckenaere I., Champigneulle J., Rat A.C., Toussaint F., Pinzano-Watrin A. et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3492–3501. doi: 10.1002/art.21373.
- Sellman J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625–635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
- Chen Y., Jiang W., Yong H., He M., Yang Y., Deng Z., Li Y. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am J Trans Res.* 2020;12(1):261–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013211/>.
- van Dijk G.V., Veenhof C., Schelleviset S., Hulsmans H., Bakker J.P., Arwert H. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
- Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R., Parazzini F., Zanello A. et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effect on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Seminars Arthritis Rheum.* 2005;35(1):31–37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.004.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Wills A.K., Black R., Cooper R., Coppock R.J., Hardy R., Remmes M.K. et al. Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from 1946 British cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):655–660. doi: 10.1136/ard.2011.154021.
- Scherzer Z.A., Alvarez C., Penner J.B., Murphy L.B., Schwartz T.A., Jordan J.M. et al. Effect of comorbid cardiovascular disease and diabetes mellitus on hand osteoarthritis, pain and functional state transitions. *J Rheumatol.* 2020. pii: jrheum.191075. doi: 10.3899/jrheum.191075.
- Alenazi A.M., Alothman S., Alshehri M.M., Rucker J., Waltman L.R., Wick J. et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin Rheum.* 2019;38(12):3559–3547. doi: 10.1007/s10067-019-04712-0.
- Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthr Rheum.* 2017;69(1):9–21. doi: 10.1002/art.39842.
- Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes care.* 2013;36(2):403–409. doi: 10.2337/dc12-0924.
- Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., Sari-Ali E., Rannou F., Borderie D. Inter-relationships between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? *Biochemie.* 2016;121(12):238–252. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.008.
- Dubey N.K., Ningrum D.N.A., Dubey R., Deng Y.-H., Li Y.-C., Wang P.D. et al. Correlation between Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Dry-To-Wet Lab Approach. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3021. doi: 10.3390/ijms19103021.
- Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(11):1217–1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
- Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):725–730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
- Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2000–2015. *Mod Rheumatol.* 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
- Strand M.P., Neogi T., Nin J., Felson D.T., Haugen I.K. Association between metabolic syndrome and radiographic hand osteoarthritis: data from a community-based longitudinal cohort study. *Arthr Care Res.* 2018;70(3):469–474. doi: 10.1002/acr.23288.
- Marshall M., Peat G., Nochoels E., Mayers H.L., Mamas M.A., der Windt D.A. Metabolic risk factors and the incidence and progression of radiographic hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(1):52–63. doi: 10.1080/03009742.2018.1459831.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение отношения к медленно действующим при OA препаратам как к препаратам только симптоматического действия способствовало более широкому внедрению их в клиническую практику. Исследования механизмов действия ХС и ГА свидетельствуют о возможности их влиять на различные звенья патогенеза OA [46–48]. В настоящий момент накапливается информация о возможностях этой группы препаратов замедлять прогрессирование OA [34, 49, 50]. Делаются попытки выявить возможные предикторы эффективности ХС и ГА [51, 52]. Все это поможет клиницисту проводить индивидуализированную терапию больных OA. Исследования, которые уточняли механизм действия Алфлутопа [39], также вносят свою лепту в оценку возможностей ХС. Таким образом, Алфлутоп в РКИ продемонстрировал наличие анальгетического, противовоспалительного и структурно-модифицирующего действия при OA коленных и тазобедренных суставов [35–38, 49]. Учитывая, что в рекомендациях и Европейской антиревматической лиги [53] и Американского колледжа ревматологов [54] именно ХС рекомендован для лечения OA суставов кисти, то, возможно, Алфлутоп окажется эффективным и в лечении OA этой локализации.

Поступила / Received 02.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2020
Принята в печать / Accepted 29.03.2020

22. Eymard F, Parsons C, Edwards M.H., Petit-Dop F, Reginster J.-Y., Bruyere O. et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):851–859. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.013.
23. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
24. Bruyere O, Cooper C, Pelleter J.-P., Maheu E, Rannou F, Branco J. et al. A consensus statement on the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Sem Arthr Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3–S11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
25. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden N.K., Branco J, Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (ESCEO). *Sem Arthr Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
26. Карапеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашин И.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(приложение 1):1–29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
27. Simmental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo C.A., Peña-Martínez V.M., Simmental-Mendia L.E. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413–1428. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2.
28. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D. et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564–2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
29. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):205–211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648040>.
30. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
31. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, Veronese N, Reginster J.Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085–1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.
32. Honvo G, Reginster J.Y., Rabenda V, Geerinck A., Mkinsi O, Rizzoli R. et al. Safety of symptomatic slowacting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drug Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65–69. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
33. Li J.H., Woo J.H., Choi S.J., Li J.D., Song G.G. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Reumatol Int*. 2010;30(3):357–363. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.
34. Martel-Pellier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. et al. First-line analysis on the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months; data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
35. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфутопа при хронической вертеброгенной лumbospondilopathia по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):80–84. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809.
36. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имаметдинов Г.Р., Шостак Н.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):532–538. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
37. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Имаметдинов Г.Р., Лобжанидзе Т.Б. Пушкина О.В. и соавт. Алфутоп в лечении остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(3):52–54. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
38. Светлова М.С., Игнатьев В.К. Применение алфутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2004;82(6):52–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17075545>.
39. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза. Алфутоп в клинической практике. Экспериментальные и клинические данные. *Медицинский совет*. 2017;(17):138–145. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-138-145.
40. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Шостак Н.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174–177. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
41. Куксазу И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Фаустова Н.М., Гущин Я.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;166(5):15–21. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-5-15-21.
42. Дроздов В.Н., Коломиц Е.В. Применение Алфутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;(20):125–128. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6388>.
43. Хитров Н.А. Локальная инъекционная терапия поражения периартикулярных тканей. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2017;(11):44–50. doi: 10.17116/hirurgia20171144-50.
44. Салихов И.Г., Волкова Е.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium Medicum*. 2006;8(2):50–53. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_02/50.shtml.
45. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лила А.М., Мазуров В.И., Шостак Н.А., Шмидт Е.И., Илианова Е.П. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1. *Современная ревматология*. 2019;13(3):51–59. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
46. 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.
47. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., Hunter D.J., Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):259–267. doi: 10.1185/03007995.2012.753430.
48. Monfort J., Pelletier J.P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on a osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):735–740. doi: 10.1136/ard.2006.068882.
49. Knapic J.J., Pope R., Hoedebecke S.S., Schram B., Orr R. Effect of oral chondroitin sulfate on osteoarthritic-related pain and joint structural changes: systematic review and meta-analysis. *J Spec Oper Med*. 2019;19(1):113–124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30859538>.
50. Galagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I., Good R.P., Cicotti M.G., Freedman K.B. Chondroprotection and prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med*. 2015;43(3):734–744. doi: 10.1177/0363546514533777.
51. Blanco F.J., Camacho-Encina M., Gonzalez-Rodriguez L., Mateos J., Fernandez-Puente P., Lourido L. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate / glucosamine hydrochloride in the knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10(8):1–12. doi: 10.1177/2040622319870013.
52. Martel-Pelletier J., Raynal J.P., Mineau F., Abram F., Paiement P., Delorme P., Pelletier J.-P. Levels of serum biomarkers from a two-year multicenter trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):169. doi: 10.1186/s13075-017-1377-y.
53. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk I. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
54. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142.

References

1. Musumeci G, Aiello F.C., Szychlinska M.A., Di Rosa V, Gastrogiovanni P, Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviors that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):6093–6112. doi: 10.3390/ijms16036093.
2. Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
3. Erdes S.F., Folomeeva O.M. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):4–9. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9.
4. Loeuille D, Chary-Valckenaere I., Champigneulle J., Rat A.C., Toussaint F., Pinzano-Watrin A. et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3492–3501. doi: 10.1002/art.21373.

5. Sellman J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625–635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
6. Chen Y., Jiang W., Yong H., He M., Yang Y., Deng Z., Li Y. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am J Trans Res.* 2020;12(1):261–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013211/>.
7. van Dijk G.V., Veenhof C., Schelleviset S., Hulsmans H., Bakker J.P., Arwert H. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
8. Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R., Parazini F., Zannelli A. et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effect on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2005;35(1):31–37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.004.
9. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
10. Wills A.K., Black R., Cooper R., Coppack R.J., Hardy R., Remmes M.K. et al. Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from 1946 British cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):655–660. doi: 10.1136/ard.2011.154021.
11. Scherzer Z.A., Alvarez C., Penner J.B., Murphy L.B., Schwartz T.A., Jordan J.M. et al. Effect of comorbid cardiovascular disease and diabetes mellitus on hand osteoarthritis, pain and functional state transitions. *J Rheumatol.* 2020; pii: jrheum.191075. doi: 10.3899/jrheum.191075.
12. Alenazi A.M., Alothman S., Alshehri M.M., Rucker J., Waltman L.R., Wick J. et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin Rheum.* 2019;38(12):3559–3547. doi: 10.1007/s10067-019-04712-0.
13. Berenbaum F., Griffittin T.M., Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthr Rheum.* 2017;69(1):9–21. doi: 10.1002/art.39842.
14. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(2):403–409. doi: 10.2337/dc12-0924.
15. Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., Sari-Ali E., Rannou F., Borderie D. Inter-relationships between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? *Biochemie.* 2016;121(12):238–252. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.008.
16. Dubey N.K., Ningrum D.N.A., Dubey R., Deng Y.-H., Li Y.-C., Wang P.D. et al. Correlation between Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Dry-To-Wet Lab Approach. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3021. doi: 10.3390/ijms19103021.
17. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dislipidemia and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2012;20(11):1217–1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
18. Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):725–730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
19. Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2000–2015. *Mod Rheumatol.* 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
20. Strand M.P., Neogi T., Nin J., Felson D.T., Haugen I.K. Association between metabolic syndrome and radiographic hand osteoarthritis: data from a community-based longitudinal cohort study. *Arthr Care Res.* 2018;70(3):469–474. doi: 10.1002/acr.23288.
21. Marshall M., Peat G., Nochoels E., Mayers H.L., Mamas M.A., der Windt D.A. Metabolic risk factors and the incidence and progression of radiographic hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(1):52–63. doi: 10.1080/03009742.2018.1459831.
22. Eymard F., Parsons C., Edwards M.H., Petit-Dop F., Reginster J.-Y., Bruyere O. et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2015;23(6):851–859. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.013.
23. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
24. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Sem Arthr Reum.* 2016;45(4 Suppl):S3–S11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
25. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (ESCEO). *Sem Arthr Rheum.* 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
26. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1–29. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
27. Simmental-Mendia M., Sanchez-Garcia A., Vilchez-Cavazos F., Acosta-Olivo C.A., Peña-Martínez V.M., Simmental-Mendia L.E. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int.* 2018;38(8):1413–1428. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2.
28. Gregori D., Giacovelli G., Minto C., Barbetta B., Gualtieri F., Azzolina D. et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(24):2564–2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
29. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):205–211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10648040/>.
30. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
31. Honvo G., Bruyere O., Geerinck A., Veronese N., Reginster J.Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2019;36(5):1085–1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.
32. Honvo G., Reginster J.Y., Rabenda V., Geerinck A., Mkinsi O., Rizzoli R. et al. Safety of symptomatic slowacting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drug Aging.* 2019;36(Suppl. 1):65–69. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
33. Li J.H., Woo J.H., Choi S.J., Li J.D., Song G.G. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Reumatol Int.* 2010;30(3):357–363. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.
34. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. et al. First-line analysis on the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months; data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
35. Levin O.S., Olyunin D.Y., Golubeva L.V. Alflutop efficacy in chronic vertebral-generative lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(4):80–84. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2004-809.
36. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A. et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(5):532–538. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
37. Lukina G.V., Sigidin J.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lobzanidse T.B., Pushkova O.V. et al. Alflutop in osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(3):52–54. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
38. Svetlova M.S., Ignat'ev V.K. Use of alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal).* 2004;82(6):52–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17075545>.
39. Chichasova N.V. Modern osteoarthritis therapy: alflutop in clinical practice, experimental and clinical data. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2017;(17):138–145. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-138-145.
40. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):174–177. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
41. Kuksgauz I.A., Shekunova E.V., Kashkin V.A., Faustova N.M., Guschin Ya.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Gastroprotective effect of Alflutop on diclofenac-induced gastropathy in rats. *Ekspерimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;166(5): 15–21. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-egc-165-5-15-21.
42. Drodzov V.N., Kolomiec E.V. Application of Alflutop in patients with osteoarthritis and gastropathy developed against the background of NSAIDs treatment. *Farmateka = Pharmateca.* 2005;(20):125–128. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6388>.

43. Khitrov N.A. Local injection therapy of damage of paraarticular tissue. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2017;(11):44–50. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia20171144-50.
44. Salikhov I.G., Volkova E.R., Yakupova S.P. Periarticular application of chondroprotectors in patients with gonarthrosis and signs of tendon-ligament apparatus injury. *Consilium Medicum.* 2006;8(2):50–53. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_02/50.shtml.
45. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M., Mazurov V.I., Shostak N.A., Shmidt E.I., Ilivanova E.P. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):51–59. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
46. Henrotin Y., Marty M., Mobasher 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.
47. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., Hunter D.J., Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin.* 2013;29(3):259–267. doi: 10.1185/03007995.2012.753430.
48. Monfort J., Pelletier J.P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on a osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):735–740. doi: 10.1136/ard.2006.068882.
49. Knopic J.J., Pope R., Hoedebecke S.S., Schram B., Orr R. Effect of oral chondroitin sulfate on osteoarthritic-related pain and joint structural changes: systematic review and meta-analysis. *J Spec Oper Med.* 2019;19(1):113–124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3085953/>.
50. Galagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I., Good R.P., Ciccotti M.G., Freedman K.B. Chondroprotection and prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med.* 2015;43(3):734–744. doi: 10.1177/0363546514533777.
51. Blanco F.J., Camacho-Escina M., Gonzalez-Rodriguez L., Mateos J., Fernandez-Puente P., Lourido L. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate / glucosamine hydrochloride in the knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10(8):1–12. doi: 10.1177/2040622319870013.
52. Martel-Pelletier J., Raynal J.P., Mineau F., Abram F., Paiment P., Delorme P., Pelletier J.-P. Levels of serum biomarkers from a two-year multicenter trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):169. doi: 10.1186/s13075-017-1377-y.
53. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk I. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
54. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142.

Информация об авторе:

Чичасова Наталия Владимировна, д.м.н., профессор, Федеральное государственное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; кафедра ревматологии, 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, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Information about the author:

Natalia V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med), professor, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova”; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; Department of Rheumatology, 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: kafedrarheum@yandex.ru

Клинические проявления, диагностика и лечение подагры в практике врача первичного звена

М.С. Светлова, ORCID: 0000-0002-9563-2208, e-mail: marinasvetlovacom@yandex.ru

Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33

Резюме

В настоящее время наблюдается значительный рост заболеваемости подагрой, которая нередко сочетается с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением, атеросклерозом, будучи с ними патогенетически тесно связанной. Рост заболеваемости подагрой, по-видимому, связан с увеличением числа пациентов с гиперурикемией, которая является основным фактором, ведущим к развитию заболевания. Знание факторов риска подагры, ее клинических проявлений, методов диагностики и лечения очень важно для врача первичного амбулаторного звена, поскольку ранняя диагностика и адекватная терапия заболевания, а также сопутствующей патологии предотвращает развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и осложнений самой подагры. В настоящее время разработаны как международные, так и национальные рекомендации по ведению больных подагрой. В рекомендациях отражены основные симптомы подагры, особенности течения подагрического артрита в зависимости от пола больного, а также связанные с гиперурикемией изменения в почках. Подробно освещены вопросы диагностики, профилактики прогрессирования патологического процесса, грамотного назначения противовоспалительной и уратснижающей терапии. В статье представлены факторы риска развития подагры. Большое внимание уделено описанию основных клинических проявлений подагры как на ранних стадиях ее развития (острый подагрический артрит), так и более поздних (хроническая тофусная подагра). Представлены диагностические критерии подагры, разработанные ACR/EULAR, а также методы лабораторной и инструментальной диагностики заболевания, доступные врачу первичного амбулаторного звена. Многоцелевой является и терапия подагры (немедикаментозная и медикаментозная). Основные ее направления (купирование острого приступа, профилактика рецидивов, уратснижающая терапия и показания к ней) отражены в статье в соответствии с имеющимися современными национальными и международными рекомендациями.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, подагрический артрит, тофусы, рекомендации, уратснижающая терапия

Для цитирования: Светлова М.С. Клинические проявления, диагностика и лечение подагры в практике врача первичного звена. *Медицинский совет*. 2020;(4):136–142. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-136-142.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical manifestations, diagnosis and treatment of gout in the practice of a primary care physician

Marina S. Svetlova, ORCID: 0000-0002-9563-2208, e-mail: marinasvetlovacom@yandex.ru

Petrozavodsk state University; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia

Abstract

Currently, there is a significant increase in the incidence of gout, which is often combined with diabetes, hypertension, obesity, and atherosclerosis, being pathogenetically closely related to them. The increase in the incidence of gout seems to be associated with an increase in the number of patients with hyperuricemia, which is the main factor leading to the development of the disease. Knowledge of risk factors for gout, its clinical manifestations, methods of diagnosis and treatment is very important for a primary outpatient physician, since early diagnosis and adequate therapy of the disease, as well as concomitant pathology, prevents the development of severe cardiovascular complications and complications of gout itself. Currently, both international and national guidelines for the management of gout patients have been developed. The recommendations reflect the main symptoms of gout, features of the course of acute gouty arthritis depending on the patient's gender, as well as changes in the kidneys associated with hyperuricemia. The issues of diagnostics, prevention of the progression of the pathological process, and competent administration of anti-inflammatory and urate-lowering therapy are covered in detail. The article presents the risk factors for the development of gout. Much attention is paid to the description of the main clinical manifestations of gout both in the early stages of its development (acute gouty arthritis) and later (chronic tophus gout). The article presents diagnostic criteria for gout developed by ACR/EULAR, as well as methods of laboratory and instrumental diagnosis of the disease available to the primary outpatient physician. Gout therapy (non-drug and medication) is also multi-purpose. Its main directions (relief of an acute attack, prevention of relapses, urate-lowering therapy and indications for it) are reflected in the article in accordance with current national and international recommendations.

Keywords: gout, hyperuricemia, gouty arthritis, tophi, recommendations, uratnaya therapy

For citation: Svetlova M.S. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of gout in the practice of a primary care physician. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2020;(4):136–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-136-142.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость подагрой в мире неуклонно растет. Это во многом объясняется увеличением в популяции лиц с гиперурикемией (ГУ), которая является ее ведущим базисным патогенетическим механизмом и основным фактором риска развития. В странах Западной Европы и США согласно последним эпидемиологическим данным она уже диагностирована по различным оценкам у 1–2% взрослого населения, а у лиц старше 50 лет – 6%. Подагрой чаще в сравнении с женщинами (7:1) болеют мужчины в возрасте старше 40 лет. У женщин частота выявления нарушений пуринового обмена и подагры возрастает в период менопаузы, что, по-видимому, связано со снижением уровня эстрогенов. В настоящее время число больных молодого возраста неуклонно растет при росте численности больных подагрой среди женщин. «Королевская болезнь» из болезни избранных постепенно превращается в заболевание, которое потенциально может поразить каждого [1–3].

Особенностью подагры является ее нередкое сочетание с такими социально значимыми заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, атеросклероз и др., течение которых напрямую зависит от активности подагрического процесса [3–9]. В связи с вышесказанным ранняя диагностика подагры и адекватная терапия весьма актуальны, в том числе для врача первичного амбулаторного этапа.

В настоящее время под подагрой понимают системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с ГУ, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. При диагностике подагры предлагается считать ГУ уровень мочевой кислоты сыворотки (МК) > 0,36 ммоль/л (6 мг/дл). Эта позиция основана на результатах ряда исследований, показавших 4-кратное увеличение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное у женщин, если уровень МК больше 0,36 ммоль/л [1, 2, 7].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ

Итак, основным фактором риска подагры является ГУ, причины развития которой разнообразны. Ниже представлены основные факторы, ведущие к ГУ.

1. Факторы гиперпродукции МК и МУН:

- генетические дефекты ферментной системы синтеза МК: синдром Леша – Найдена (ГУ, подагрический артрит, уратный нефролитиаз, умственная отсталость, агрессивное поведение, склонность к самоповреждению, хореоатетоз);
- сопутствующие заболевания: гематологические (милопролиферативные и лимфопролиферативные синдромы, полицитемия, злокачественные опухоли), псориаз, ожирение, тканевая гипоксия, гипертриглицеридемия, гликогенозы (типа 3-й, 5-й, 7-й);

■ экзогенные факторы: избыточное потребление пищи, богатой пуринами, лекарственные средства (цитотоксические противоопухолевые препараты, витамин В12, никотиновая кислота, варфарин, этанол).

2. Факторы снижения почечной экскреции МУН:

- генетические: поликистоз почек, болезнь Дауна;
- сопутствующие заболевания: дегидратация/гиповолемия, хроническая болезнь почек (ХБП), АГ, метаболический синдром, ожирение, кетоацидоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, саркоидоз;
- экзогенные факторы: голодание, этанол, диуретики (тиазидные, петлевые), аспирин в низких дозах, циклоспорин, этамбутил, никотиновая кислота, леводопа [1, 2, 7].

Однако одной ГУ недостаточно для развития подагры. Она развивается лишь у 10% людей с ГУ. Для развития заболевания, помимо ГУ, важны факторы и процессы, ведущие к образованию и отложению кристаллов МУН в тканях с последующим развитием воспаления. К таким факторам относят недостаточную васкуляризацию тканей (сухожилия, хрящи, связки), высокую концентрацию уратов, локальную температуру (переохлаждение периферических суставов способствует образованию микротофусов), pH (при кислых значениях pH ураты кристаллизируются, в щелочной среде растворимость МК повышается). Лишь при сочетании вышесказанных факторов с ГУ развивается подагра [10–14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОДАГРЫ

Клинические проявления подагры складываются из рецидивирующих атак острого артрита, накопления кристаллов МУН в тканях с образованием тофусов, нефролитиаза, подагрической нефропатии.

В течении подагры выделяют четыре стадии:

- бессимптомная ГУ с отсутствием депозитов МУН;
- бессимптомная ГУ с наличием депозитов МУН, но с отсутствием симптомов или анамнеза подагры (приступов артрита и тофусов);
- наличие депозитов МУН с текущим (острая подагрическая атака) или предшествующим эпизодом подагрического артрита (межприступный период, острого подагрического артрита на данный момент нет);
- хроническая тофусная подагра (тофусы, хронический артрит, структурные изменения на рентгенограммах пораженных суставов, функциональные нарушения).

В дебюте подагры, как правило, развивается острый подагрический артрит, основные клинические проявления которого представлены ниже:

- внезапное начало, быстрое нарастание интенсивных болей, как правило, в одном суставе, гиперемия кожи над суставом, припухлость и нарушение функции пораженного сустава;
- чаще острый подагрический артрит развивается в ночное время или ранние утренние часы, а длительность атаки без лечения варьирует от 1 до 10 дней;
- острый приступ подагры может быть спровоцирован травмой, приемом алкоголя, погрешностями в диете, хирургическими процедурами, обострением сопутствующих

заболеваний, локальным воспалением (например, при остеоартрите);

■ более чем у половины больных первая подагрическая атака проявляется поражением первого плюснефалангового сустава стопы (эта локализация подагрического артрита характерна для 90% больных);

■ возможны общие проявления: озноб, лихорадка;

■ характерная особенность острого подагрического артрита – полное спонтанное выздоровление и отсутствие симптомов между приступами до развития хронического подагрического артрита. Без лечения наблюдается учащение атак, более затяжное течение приступов, вовлечение в процесс новых суставов [1, 2, 14–20].

Существуют некоторые различия в течении острого подагрического артрита у мужчин и женщин, а также у пожилых пациентов. Так, у мужчин преимущественно поражаются суставы стопы, особенно большого пальца. У женщин в начале заболевания чаще развивается олиго- и полиартрит (по-видимому, это связано с тем, что подагра у женщин развивается в более пожилом возрасте, в период менопаузы). При этом чаще поражаются суставы кистей. У лиц пожилого возраста чаще наблюдается полиартрикулярный вариант начала подагрического артрита с поражением суставов верхних конечностей (включая мелкие суставы кистей), также характерно быстрое формирование тофусов. Нередко причиной развития подагры в пожилом возрасте является прием лекарственных препаратов, в частности диуретиков [11].

В отсутствии лечения повторный приступ обычно развивается в течение 1-го года у 62%, 2 лет – у 78% пациентов. Далее характерно сокращение продолжительности бессимптомного периода, приступы становятся более тяжелыми, затрагивают новые суставы, иногда имеют полиартрикулярный мигрирующий характер. Развивается воспаление периартикулярных тканей (связки, суставные сумки), образуются единичные тофусы в тканях (микро-макродепозиты кристаллов МУН), обычно безболезненные. Локализация тофусов различна – подкожно или внутрикожно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях, ушных раковинах. Следует отметить, что тофусы могут образовываться практически в любых участках тела и во внутренних органах. У женщин в постменопаузе, страдающих остеоартритом, тофусы нередко располагаются в области узелков Гебердена. Возможно изъявление кожи над тофусами с выделением содержащего в виде пастообразной белой массы. Раннее появление тофусов наблюдается при некоторых формах ювенильной подагры [1, 2, 11, 14, 17].

Принципиально важное значение имеет выделение межприступного течения подагры, так как именно в этот период должно проводиться активное лечение больного, что не только позволит предотвратить прогрессирование заболевания, но и уже сформировавшиеся тофусы может подвергнуть на этом фоне обратному развитию.

Хроническая ГУ у больных с подагрой нередко приводит к поражению почек с развитием мочекаменной

болезни и/или хронического уретрального тубулонтерстициального нефрита. При этом у 20–40% пациентов наблюдаются протеинурия и «мягкая» АГ, реже нефросклероз, тяжелая АГ [1, 7, 21].

Необходимо помнить, что поражение почек может происходить за много лет до появления суставного синдрома!

ДИАГНОСТИКА

Диагностика подагры заключается в первую очередь в выявлении факторов риска и причин нарушения пуринового обмена, о чем было сказано выше. С этой целью проводится тщательный анализ данных анамнеза больного: обязательно выявление у родственников суставной подагры, уретральной нефропатии, метаболического синдрома, АГ, заболеваний сердечно-сосудистой системы, СД, ожирения, бронхиальной астмы, мигрени. Важны данные о перенесенных и сопутствующих заболеваниях самого пациента (метаболический синдром, АГ, ожирение, СД, гиперлипидемия, ХБП, гематологические, эндокринные заболевания). Стоит выяснить особенности его образа жизни (употребление алкоголя, характер питания и питьевого режима, семейные и религиозные традиции (переедание, посты, употребление продуктов, богатых пуринами, мясоедство, голодание, малое потребление жидкости)), воздействие экзогенных факторов (свинец), лекарственный анамнез [1, 14, 17].

Ранней диагностике подагры поможет также тщательный анализ характерных для подагрического артрита клинических признаков, о чем также было сказано выше.

Однако следует помнить, что указанные выше клинические симптомы дебюта подагры высокочувствительны, но не строго специфичны для нее. Нередко первый приступ подагры может протекать атипично (ревматоидо-подобная, псевдофлегманозная, полиартритическая, подострая, периартритическая формы) [1, 23, 24].

Выявление соответствующих анамнестических данных, наличие суставного синдрома, характерного для подагрического артрита, диктует необходимость тщательного осмотра пациента с целью выявления или исключения наличия тофусов.

Среди лабораторных тестов, безусловно, самым важным является определение уровня МК в сыворотке крови в острый и межприступный периоды с целью выявления ГУ. Гиперурикемия – наиболее важный фактор риска развития подагры, в то же время сывороточный уровень МК не является критерием исключения или подтверждения подагры. У многих пациентов с ГУ подагра не развивается, а во время острой атаки болезни сывороточный уровень МК может быть нормальным.

Рентгенологическое исследование суставов при остром подагрическом артите не всегда информативно для постановки диагноза подагры. Тем не менее в ряде ситуаций выполнение рентгенограмм вполне оправдано для проведения дифференциального диагноза с

травмами и другими заболеваниями суставов. Характерным рентгенологическим признаком подагры является формирование субкортикальных кист, которые нередко формируются параллельно образованию тофусов, в связи с чем рентгенологическое исследование используется для определения, скорее, тяжести тофусного поражения [1, 8].

Несмотря на важность оценки анамнестических данных, клинических проявлений и уровня ГУ, золотым стандартом диагностики подагры является выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или содержимом тофуса (метод поляризационной микроскопии).

Рутинное выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости показано всем больным без точного диагноза [1, 14, 22].

Итак, основные клинические, лабораторные и инструментальные признаки подагры проанализированы и представлены в виде диагностических критерииев ACR/EULAR, разработанных в 2015 г. (табл.). В основе критерииев – балльная оценка симптомов подагры, изменений лабораторных показателей и инструментальных признаков. Максимально возможное количество баллов – 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 баллов и более.

■ **Таблица.** Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (2015 г.) [25]

■ **Table.** ACR/EULAR diagnostic classification criteria for gout (2015) [25]

Категории	Расшифровка	Баллы
Клинические Эпизод(ы) типичных клинических симптомов с вовлечением сустава/бурсы (1)	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава) Вовлечение первого плюснефалангового сустава	1 2
Особенности симптомов когда-либо бывшего приступа: • эритема над пораженным суставом (сказано пациентом или наблюдается врачом) • невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав • значительные трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав	Наличие одного критерия Наличие двух критерииев Наличие трех критерииев	1 2 3
Временная характеристика когда-либо бывшего приступа: Наличие когда-либо ≥ 2 признаков, независимо от противовоспалительной терапии: • развитие максимальной боли в течение < 24 часов • разрешение симптомов в течение ≤ 14 дней • полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами	Один типичный приступ Повторяющиеся типичные приступы	1 2
Клинические признаки тофуса Узел с наличием отделяемого или мелообразный под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, с типичной локализацией: суставы, уши, бурса локтевого сустава, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахилловы)	Представлены	4
Лабораторные Сывороточный уровень мочевой кислоты: измерение уриказным методом	<4 мг/дл (0,24 ммоль/л)	-4
В идеале анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал уратснижающей терапии и по истечении >4 недель от начала эпизода (то есть во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель, независимо от времени проведения исследования (2)	6 – <8 мг/дл (0,36 – $<0,48$ ммоль/л) 8 – <10 мг/дл (0,48 – $<0,60$ ммоль/л)	2 3
Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или суставной сумки (должен быть проведен обученным специалистом) (3)	≥ 10 мг/дл ($>0,6$ ммоль/л) Кристаллы МУН не выявлены	4 -2
Методы визуализации (4) Признаки наличия депонирования уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура (5) или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии (6)	Представлены любым способом	4
Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии (7)	Представлены	4

Примечания:

1. Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.
2. Если сывороточный уровень мочевой кислоты <4 мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычесть 4 балла; если сывороточный уровень мочевой кислоты 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л), считать этот пункт как 0 баллов.
3. Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава, не вывела кристаллов МУН, следует вычесть 2 балла. Если синовиальная жидкость не была оценена, присвоить этому пункту 0 баллов.
4. Если методы недоступны, оценить этот пункт в 0 баллов.
5. Гиперэхогенная прерывистая полоска по поверхности гиалинового хряща, не зависящая от угла осмотра (ложноположительный признак двойного контура может появиться на поверхности хряща, но должен исчезнуть при изменении угла осмотра).
6. Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.
7. Эрозия определена как кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки».

ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ

Согласно современным представлениям, лечение подагры заключается в комбинации немедикаментозных методов с медикаментозными и должно быть направлено на купирование острого приступа подагры, профилактику обострений заболевания и его прогрессирования. Основные направления лечения подагры изложены в рекомендациях Американского колледжа ревматологов (ACR, 2017 г.) [26] и Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016 г.) [27].

Согласно рекомендациям, с каждым пациентом должна быть проведена беседа о факторах риска прогрессирования заболевания, наличии эффективных методов лечения, необходимости коррекции сопутствующих заболеваний (АГ, ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), атеросклероз периферических сосудов, ХБП), принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения уровня МК ниже целевого уровня. Каждый страдающий подагрой пациент должен получить рекомендации относительно образа жизни: снижение массы тела при необходимости, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключение переедания, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Полезными будут регулярные физические упражнения [17, 28–32].

Препаратами первой линии в лечении острого приступа подагры являются колхицин и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Колхицин назначается в дозе 1,5 мг в первый день и 1 мг в сутки в следующие дни. Выбор НПВП определяется индивидуально с учетом сопутствующей патологии (с ингибиторами протонной помпы при необходимости). Возможна комбинация колхицина и НПВП при неэффективности монотерапии. Глюкокортикоиды (ГКС) назначаются (при неэффективности вышеописанной терапии) в дозе 30–35 мг в сутки перорально в течение 3–5 дней или внутрисуставно после аспирации содержимого сустава. Применения колхицина и НПВП необходимо избегать у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Колхицин не должен назначаться пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина и/или изофермента CYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин. У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГКС (внутрь и инъекционно) следует рассмотреть возможность использования для лечения приступа ингибиторов ИЛ-1 [32–36].

Растворение кристаллов МУН в первые месяцы от начала уратснижающей терапии (УСТ) может приводить к учащению рецидивов острого артрита и снижению комплаенса к лечению. В этой связи следует рассмотреть возможность профилактической терапии НПВП или колхицином в низких дозах. Инициация медика-

ментозной профилактики приступов подагры актуальна в течение полугода и должна быть обсуждена с пациентом [37–39]. Препарат из группы НПВП подбирается индивидуально.

Определение показаний к УСТ – следующий важный этап лечения подагры. УСТ должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания. УСТ показана всем пациентам с рецидивами приступов артрита (два и более приступов в год), тофусами, уратной нефропатией и/или камнями в почках. Начинать УСТ сразу после установления диагноза рекомендуется у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет), или при очень высоком сывороточном уровне МК ($>8,0$ мг/дл или 0,48 ммоль/л), и/или при наличии сопутствующих заболеваний (ХБП, АГ, ИБС, СН). Пациенты с подагрой должны получить полную информацию и быть полностью вовлеченными в процесс принятия решений, касающихся проведения УСТ [28–32].

УСТ должна начинаться с низких доз препаратов и впоследствии титроваться путем повышения дозы, пока целевой сывороточный уровень МК не будет достигнут. Сывороточный уровень МК $<0,36$ ммоль/л (6 мг/дл) должен поддерживаться на протяжении всей жизни.

У пациентов с нормальной почечной функцией в качестве первой линии терапии рекомендуется аллопуринол, который назначают, начиная с низких доз (100 мг/сут.), и увеличивают, при необходимости, на 100 мг каждые 2–4 недели до достижения целевого сывороточного уровня МК. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, он должен быть заменен на фебуксостат или урикозурик либо комбинацию с урикозуриком. При нарушенной функции почек максимальная доза аллопуринола определяется с учетом клиренса креатинина. В случаях тяжелого течения подагры, при котором не может быть достигнут целевой уровень МК, показана пеглотиказа. Если больной с подагрой получает петлевые или тиазидные диуретики, если это возможно, их стоит отменить [30–32, 37, 38, 40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время подагра является весьма распространенным заболеванием, которое нередко сочетается с ожирением, сердечно-сосудистой и почечной патологией, СД, нередко ухудшая их течение. Имеющиеся в настоящее время национальные и международные рекомендации по диагностике и лечению подагры существенно облегчают ведение больного врачом первичного звена. В свою очередь, ранняя диагностика и начало терапии заболевания на амбулаторном этапе во многом улучшают прогноз пациентов, снижая риск развития осложнений как самого заболевания, так и сопутствующей патологии.



Поступила / Received 03.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2020

Принята в печать / Accepted 27.02.2020

Список литературы

- Денисов И.Н., Чегаева Т.В., Заугольникова Т.В. и др. *Диагностика и лечение подагры в условиях общей врачебной практики. Клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей)*. М.; 2015. Режим доступа: <http://gpfm.ru/assets/image%20for%20events/podagra.PDF>.
- Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение. *Терапевтический архив*. 2010;82(1):64–68. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=217195>.
- Perez-Ruiz F., Martinez-Indart L., Carmona L., Herrero-Beites A.M., Pijoan J.I., Krishan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(1):177–182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421.
- Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15:123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
- Nielsen S.M., Bartels E.M., Henriksen M., Wahrens E., Gudbergsen H., Bliddat H. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1870–1882. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.
- Marson P., Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2011;63(4):199–206. doi: 10.4081/reumatismo.2011.199.
- Roddy E., Doherty M. Gout. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223. doi: 10.1186/ar3199.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. *Клиническая геронтология*. 2006;2(29–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11642954>.
- Juraschek S.P., Miller E.R., Gelber A.C. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):127–132. doi: 10.1002/acr.21791.
- Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):499–516. doi: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009.
- Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):178–182. doi: 10.14412/1995-4484-2014-178-182.
- Bingham C., Ellard S., van't Hoff W.G., Simmonds A., Marinaki A.M., Badman M.K. et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation. *Kidney International*. 2003;63(5):1645–1651. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00903.x.
- Johnson R.J., Rideout B.A. Uric acid and diet – insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1071–1073. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp048015>.
- Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):569–573. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1550.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–3141. doi: 10.1002/art.30520.
- Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):321–325. doi: 10.1002/art.20405.
- Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. РМЖ. 2015;7(4):410–416. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Algoritm_diagnostiki_i_lecheniya_podagry.
- Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., Neogi T., Taylor W.J., Merriman T.R. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1048–1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288.
- Schumacher H.R., Taylor W., Edwards L., Grainger R., Schlesinger N., Dalbeth N. et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2342–2345. doi: 10.3899/jrheum.090370.
- Neogi T. Gout. *N Engl J Med*. 2011;364(5):443–452. doi: 10.1056/NEJMcp1001124.
- Roughley M.J., Belcher J., Mallen C.D., Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9.
- Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1056–1058. doi: 10.1136/ard.2006.060368.
- Richette P., Bardi T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
- Мазуров В.И. (ред.) *Болезни суставов: руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2008. 397 с. Режим доступа: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00352-9/978-5-299-00352-9.pdf>.
- Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., Fransen J., Schumacher H., Berendsen D. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
- Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):58–68. doi: 10.7326/M16-0570.
- Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- Якупова С.П. Подагра. Новые возможности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):88–92. doi: 10.26442/terarkh201890588-92.
- Елисеев М.С., Желябина О.В. Влияние продуктов растительного происхождения на уровень мочевой кислоты: обзор литературы. *Терапия*. 2017;1(4):52–58. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35040>.
- Stamp L.K., Day R.O., Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheum*. 2016;12(4):235–242. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132.
- Stamp L.K., O'Donnell J.L., Zhang M., James J., Frampton C., Barclay M.L., Chapman P. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):412–421. doi: 10.1002/art.30119.
- Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600–609. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609.
- Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III – частота развития нежелательных реакций. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(2):38–42. doi: 10.14412/1995-4484-2009-457.
- Richette P., Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(17):2933–2938. doi: 10.1517/14656566.2010.529432.
- Becker M.A., MacDonald P.A., Hunt B.J., Lademacher C., Josef-Ridge N. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):585–591. doi: 10.1080/15257770802136032.
- Terkeltaub R.A. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(6):411–419. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006.
- Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Jackson R.L. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32(14):2386–2397. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978.
- Yu J., Qiu Q., Liang L., Yang X., Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):339–344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E., MacDonald P.A., Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188–194. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
- Lipsky P.E., Calabrese L.H., Kavanaugh A., Sundy J.S., Wright D., Wolfson M., Becker M.A. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R60. doi: 10.1186/ar4497.

References

- Denisov I.N., Chegaeva T.V., Zaugolnikova T.V. et al. *Diagnosis and treatment of gout in a General practice. Clinical recommendations for General practitioners (family doctors)*. Moscow; 2015. (In Russ.) Available at: <http://gpfm.ru/assets/image%20for%20events/podagra.PDF>.
- Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение. *Терапевтический архив*. 2010;82(1):64–68. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=217195>.
- Perez-Ruiz F., Martinez-Indart L., Carmona L., Herrero-Beites A.M., Pijoan J.I., Krishan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(1):177–182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421.
- Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15:123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
- Nielsen S.M., Bartels E.M., Henriksen M., Wahrens E., Gudbergsen H., Bliddat H. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1870–1882. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.
- associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(1):177–182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421.
- Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15:123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
- Nielsen S.M., Bartels E.M., Henriksen M., Wahrens E., Gudbergsen H., Bliddat H. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1870–1882. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.

6. Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2011;63(4):199–206. doi: 10.4081/reumatismo.2011.199.
7. Roddy E, Doherty M. Gout. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223. doi: 10.1186/ar3199.
8. Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasanova V.A. Metabolic syndrome clinical sense in gout. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2006;(2):29–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11642954>.
9. Juraschek S.P., Miller E.R., Gelber A.C. Body mass index, obesity, and prevalence gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):127–132. doi: 10.1002/acr.21791.
10. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):499–516. doi: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009.
11. Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Barskova V.G. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178–182. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-178-182.
12. Bingham C., Elard S., van't Hoff W.G., Simmonds A., Marinaki A.M., Badman M.K. et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation. *Kidney International*. 2003;63(5):1645–1651. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00903.x.
13. Johnson R.J., Rideout B.A. Uric acid and diet – insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1071–1073. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMmp048015>.
14. Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova V.G. Gout Outcomes. A review of literature. Part I. Gout: Epidemiology, risk factors, course of the disease with the development of chronic tophi form. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):569–573. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1550.
15. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–3141. doi: 10.1002/art.30520.
16. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):321–325. doi: 10.1002/art.20405.
17. Eliseev M.S. Algorithm for diagnosis and treatment of gout. *RMZH = RMJ*. 2015;(7):410–416. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Algoritm_diagnostiki_i_lecheniya_podagry.
18. Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., Neogi T., Taylor W.J., Merriman T.R. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1048–1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288.
19. Schumacher H.R., Taylor W., Edwards L., Grainger R., Schlesinger N., Dalbeth N. et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2342–2345. doi: 10.3899/jrheum.090370.
20. Neogi T. Gout. *N Engl J Med*. 2011;364(5):443–452. doi: 10.1056/NEJMcp1001124.
21. Roughley M.J., Belcher J., Mallen C.D., Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9.
22. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1056–1058. doi: 10.1136/ard.2006.060368.
23. Richette P., Bardi T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
24. Mazurov V.I. (ed.). *Diseases of the joints: guidelines for physicians*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2008. 397 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00352-9/978-5-299-00352-9.pdf>.
25. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., Fransen J., Schumacher H., Berendsen D. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
26. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):58–68. doi: 10.7326/M16-0570.
27. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
28. Yakupova S.P. Gout. New diagnostic and treatment options. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018;90(5):88–92. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890588-92.
29. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. The influence of vegetable products on the level of uric acid: a review of literature. *Terapiya = Therapy*. 2017;(4):52–58. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35040>.
30. Stamp L.K., Day R.O., Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheum*. 2016;12(4):235–242. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132.
31. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Zhang M., James J., Frampton C., Barclay M.L., Chapman P. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):412–421. doi: 10.1002/art.30119.
32. Eliseev M.S. Updated EULAR recommendations for the management on certain items. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600–609. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609.
33. Fedorova A.A., Barskova V.G., Yakunina I.A., Nasanova V.A. Short term administration of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part III – frequency of adverse events. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):38–42. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-457.
34. Richette P., Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(17):2933–2938. doi: 10.1517/14656566.2010.529432.
35. Becker M.A., MacDonald P.A., Hunt B.J., Lademacher C., Josef-Ridge N. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):585–591. doi: 10.1080/15257770802136032.
36. Terkeltaub R.A. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(6):411–419. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006.
37. Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Jackson R.L. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32(14):2386–2397. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
38. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(R63). doi: 10.1186/ar2978.
39. Yu J., Qiu Q., Liang L., Yang X., Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):339–344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467.
40. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E., MacDonald P.A., Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188–194. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
41. Lipsky P.E., Calabrese L.H., Kavanaugh A., Sundy J.S., Wright D., Wolfson M., Becker M.A. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R60. doi: 10.1186/ar4497.

Информация об авторе:

Светлова Марина Станиславовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет»; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33; e-mail: marinasvetlovacom@yandex.ru

Information about the author:

Marina S. Svetlova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Petrozavodsk State University”; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia; e-mail: marinasvetlovacom@yandex.ru

Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля

А.Ф. Вербовой, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyverbovoy@rambler.ru

Л.А. Шаронова✉, ORCID: 0000-0001-8827-4919, e-mail: lyuda163@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Диабетическая автономная нейропатия – вторая по частоте форма поражения нервной системы при сахарном диабете в результате нарушений центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы. В среднем частота встречаемости ее составляет около 40%, а при увеличении стажа сахарного диабета более 10 лет – 60% и более. Диабетическая автономная нейропатия характеризуется полисиндромностью клинических проявлений. В этой связи различают ряд форм диабетической автономной нейропатии как в виде изолированного нарушения функции органов и систем, так и с сочетанным их поражением. В патогенезе автономной нейропатии важную роль играют общие для развития диабетической полинейропатии сосудистые и метаболические изменения. Наиболее значимыми факторами риска для развития диабетической автономной нейропатии являются возраст пациента, длительность сахарного диабета, более высокий средний показатель HbA1c. Развитие и прогрессирование диабетической автономной нейропатии зависит от гликемического контроля, однако такие ее формы, как гастроинтестинальная, и нарушение распознавания гипогликемии (бессимптомные гипогликемии) могут быть причиной плохой компенсации сахарного диабета. В данной статье рассматриваются различные клинические проявления гастроинтестинальной автономной нейропатии. Обращается внимание на то, что клиническая картина часто неспецифична и малосимптомна, что затрудняет своевременную диагностику. Гастроинтестинальная форма диабетической автономной нейропатии приводит к ограничению работоспособности, социальной дезадаптации больных, резко снижает качество жизни пациентов с сахарным диабетом. В клинической практике врачу необходимо помнить о том, что она может существенно влиять на достижение гликемического контроля в результате нарушения процесса переваривания и пассажа пищи, а также фармакокинетики сахароснижающих препаратов. Нарушение распознавания гипогликемии также затрудняет возможность хорошей компенсации. Эти осложнения требуют от врача персонализированного подхода к пациенту, а от пациента – строгого и частого самоконтроля гликемии с помощью современного глюкометра для поддержания оптимального гликемического контроля и профилактики возможных гипогликемических состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, гастроинтестинальная автономная нейропатия, гликемический контроль, гипогликемия, самоконтроль

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля. *Медицинский совет*. 2020;(4):144–151. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-144-151.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control

Andrey F. Verbovoy, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyverbovoy@rambler.ru

Lyudmila A. Sharonova✉, ORCID: 0000-0001-8827-4919, e-mail: lyuda163@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Diabetic autonomic neuropathy is the second most common form of damage to the nervous system in diabetes mellitus as a result of disorders of the central and/or peripheral parts of the autonomic nervous system. On average, its frequency of occurrence is about 40%, and 60% or more with an increase in the duration of diabetes over than 10 years. Diabetic autonomic neuropathy is characterized by polysyndromism of clinical manifestations. In this regard, a number of forms of diabetic autonomic neuropathy are distinguished both in the form of an isolated violation of the function of organs and systems, and with their combined defeat. In the pathogenesis of autonomic neuropathy, vascular and metabolic changes common to the development of diabetic polyneuropathy play an important role. The most significant risk factors for the development of diabetic autonomic neuropathy are the patient's age, duration of diabetes mellitus, and a higher average HbA1c. The development and progression of diabetic autonomic neuropathy depends on glycemic control, but its forms such as gastrointestinal and impaired recognition of hypoglycemia (asymptomatic hypoglycemia) can cause poor compensation for diabetes. This article discusses the various clinical manifestations of gastrointestinal autonomic neuropathy. Attention is drawn to the fact that the clinical picture is often nonspecific and asymptomatic, which complicates timely diagnosis. The gastrointestinal form of diabetic autonomic neuropathy leads to limited performance, social maladaptation of patients, dramatically reduces the quality of life of patients with diabetes mellitus. In clinical practice, the doctor must remember that it can significantly affect the

achievement of glycemic control, as a result of a violation of the digestion and passage of food, as well as a violation of the pharmacokinetics of hypoglycemic drugs. Impaired recognition of hypoglycemia also makes it difficult to compensate well. These complications require a personalized approach to the patient from the doctor, and strict and frequent self-control of glycemia with the help of a modern glucometer from the patient to maintain optimal glycemic control and prevent possible hypoglycemic conditions.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, gastrointestinal autonomic neuropathy, glycemic control, hypoglycemia, self-control

For citation: Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(4):144–151. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-144-151.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является одной из ведущих причин высокой инвалидизации и смертности. Численность больных сахарным диабетом во всех странах мира увеличивается. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. сахарным диабетом будет страдать около 629 млн человек [1]. В Российской Федерации также отмечается рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным федерального регистра СД, в РФ в режиме онлайн на конец февраля 2020 г. на диспансерном учете состояло более 4 778 000 человек, из них более 4 418 500 с СД 2-го типа (СД2), более 261 700 с СД 1-го типа (СД1) и свыше 97 700 – с другими типами СД, в том числе гестационным СД¹. Федеральный регистр отражает только выявленные случаи заболевания и реально оценивает в основном распространенность СД1, в то время как более половины случаев СД2 (~54%) в России не диагностированы [2]. Поздняя диагностика и начало лечения СД2 увеличивают риск развития сосудистых осложнений сахарного диабета. Длительно существующая недиагностированная гипергликемия способствуют тому, что большинство пациентов с СД2 на момент постановки диагноза уже имеют признаки макро- и/или микрососудистых поражений. Именно сосудистые осложнения являются основной причиной как инвалидизации, так и смертности пациентов с СД.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Среди осложнений СД диабетическая нейропатия занимает ведущее место, и в зависимости от применяемых методов и критериев диагностики частота ее варьирует от 10 до 90%. Частота развития диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа почти одинакова. Однако СД2 часто имеет латентное, скрытое течение, и диабетическая нейропатия у этих пациентов нередко выявляется уже на момент манифестации заболевания, а у части пациентов проявления нейропатии предшествуют его выявлению [3].

Самая распространенная по частоте форма поражения нервной системы при СД – диабетическая диффузная

периферическая полинейропатия, она выявляется в среднем у 80% пациентов. Вторая по частоте – диабетическая автономная (висцеральная, или вегетативная) нейропатия (ДАН), которая обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы. Данные по частоте встречаемости ДАН противоречивы, что связано со сложностями диагностики различных форм ДАН. В среднем этот показатель составляет около 40%, а при увеличении стажа сахарного диабета более 10 лет – 60% и более [4].

ДАН характеризуется полисиндромностью клинических проявлений. В зависимости от преобладания определенных симптомов различают ряд форм ДАН как в виде изолированного нарушения функции органов и систем, так и с сочетанным их поражением. Как правило, при выявлении одного симптома дисфункции автономной нервной системы требуется активный поиск других клинических проявлений ДАН. Выявление сразу нескольких форм ДАН закономерно, так как поражение вегетативной иннервации всех систем организма под действием гипергликемии происходит одновременно [5–7]. Вероятность сочетания различных форм ДАН у пациентов с сахарным диабетом описывается в ряде работ [8, 9], при этом ее наличие значительно снижает качество жизни больных, отягощает течение других сосудистых осложнений сахарного диабета.

В патогенезе автономной нейропатии важную роль играют общие для развития диабетической полинейропатии сосудистые и метаболические изменения: активация полиолового пути окисления глюкозы, оксидативный стресс, нарушение образования фактора роста нерва, неферментативное гликирование компонентов клеточных мембран, дефицит миоинозитола. Нарушения микроциркуляции, которые имеют место у более чем 80% пациентов с СД, сопровождаются снижением образования оксида азота, эндоневральной гипоксией в результате снижения гибкости эритроцитов и изменений реологии крови, что в итоге приводит к ишемическому повреждению нервных волокон [10, 11].

У пациентов с СД1 возможны и иммунные механизмы патогенеза. Так, образующиеся антитела к инсулину участвуют в перекрестном взаимодействии с фактором роста нервов и приводят к снижению его количества [12]. У пациентов с СД1 выявляются органоспецифические комплекментфиксирующие антитела к антигенам мозгового слоя надпочечников, ганглиям симпатической нервной

¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://diaregistry.ru/index.html>.

системы, ганглиозидам, а также антитела к входящим в состав нервных клеток отрицательно заряженным фосфолипидам [13].

Факторы риска формирования и прогрессирования ДАН наиболее изучены на примере кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН). Так, по данным длительного исследования DCCT/EDIC, наиболее значимыми факторами риска были возраст пациента, длительность СД, более высокий средний показатель HbA1c. Кроме того, к факторам риска были отнесены: наличие периферической полинейропатии, ретинопатии, микроальбуминурии, гиперлипидемии, высокая средняя частота пульса и уровень систолического артериального давления, применение β-блокаторов, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², а также курение, высокий рост и индекс массы тела более 30 кг/м² [14–16].

Более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в период наблюдения зависел от предшествующего гликемического контроля. Было показано, что такой отсроченный эффект первичного тщательного метаболического контроля, так называемый эффект наследия, или метаболическая память, предопределяет клиническую судьбу пациента и позволяет получить большие преимущественные эффекты в отношении всех микрососудистых осложнений, в том числе и ДАН [14, 15, 17].

Несомненно, что ключевая роль в патогенезе осложнений СД принадлежит хронической гипергликемии. Наибольшее повреждающее действие избыток глюкозы оказывает на слабомиелинизированные и немиелинизированные тонкие нервные волокна, которые составляют 70–90% периферической нервной системы [18]. Немиелинизированные С-волокна входят в состав постганглионарных волокон вегетативной нервной системы [19, 20]. Поражение тонких волокон может возникать на ранних стадиях нарушения углеводного обмена, еще при нарушении толерантности к глюкозе до явных клинических признаков гипергликемии [21]. В работе Dimova R. et al. (2017) в группе пациентов с преддиабетом (n = 227) кардиоваскулярная форма ДАН была выявлена у 19,8%, а в группе с недавно выявленным СД2 (n = 121) – у 32,2% пациентов [22]. Это еще раз указывает на то, что не только хроническая гипергликемия, но и незначительные и кратковременные эпизоды гипергликемии могут приводить к развитию ДАН.

Именно в этой связи оптимальный гликемический контроль способствует предупреждению и замедлению прогрессирования диабетической нейропатии, в том числе ДАН.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

В литературе упоминаются различные интерпретации классификаций ДАН [4, 18, 23, 24]. В большинстве случаев они представлены следующими формами:

Сердечно-сосудистая (кардиоваскулярная) нейропатия

■ Синусовая тахикардия в покое без синусовой аритмии (фиксированная ЧСС, монотонная тахикардия).

- Плохая переносимость физических нагрузок.
- Безболевая ишемия миокарда (безболевой инфаркт).
- Ортостатическая гипотония.
- Внезапная остановка сердца (вегетативная денервация), неожиданная смерть.

Гастроинтестинальная нейропатия

- Дискинезия пищевода.
- Нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм).
- Нарушение моторики кишечника (диарея, запоры).
- Диабетическая холецистопатия (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря).
- Анопректальная дисфункция (недержание кала).

Урогенитальная нейропатия

- Диабетическая цистопатия (атония мочевого пузыря, гипо- или гиперрефлексия детрузора).
- Эректильная дисфункция.
- Нарушение эякуляции (ретроградная с бесплодием).
- Диспареуния, сухость слизистой влагалища.

Респираторная нейропатия

- Апноэ во сне.
- Нарушение реакции бронхов на холодный воздух.
- Нарушение кашлевого рефлекса.

Судомоторная нейропатия (нарушение работы потовых желез)

- Гипергидроз или ангиодроз (диффузный, локализованный – конечностей, лица).
- Ночная потливость, не связанная с гипогликемией.
- Нарушение терморегуляции (непереносимость жары).
- «Вкусовая» потливость как реакция на определенные продукты.

Нарушение зрачковых реакций

- Уменьшение диаметра зрачка.
- Снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка.
- Замедление реакции зрачка на свет.
- Нарушение сумеречного зрения.

Потеря предвестников гипогликемии

- Нарушение распознавания гипогликемии (бессимптомные гипогликемии).

Также упоминаются такие проявления вегетативной дисфункции, как диабетическая кахексия (прогрессирующее истощение) и другие нарушения функции эндокринной системы (снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринарных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на ортоПробу и изменения артериального давления, нарушение адекватной секреции предсердного натрийуретического фактора), а также нарушение симпатической иннервации (симпаталгия) [4, 18].

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДАН И НРГ

Как уже говорилось выше, развитие и прогрессирование ДАН зависит от гликемического контроля, однако среди форм ДАН есть те, которые могут быть камнем преткновения в достижении компенсации СД. Это гастроинтестинальная форма ДАН и нарушение распознавания гипогликемии (НРГ).

■ Дискинезия пищевода (дисфагия, гипо- и атония пищевода, рефлюкс-эзофагит)

В результате нейропатии снижается давление нижнего пищеводного сфинктера, уменьшается амплитуда и частота перистальтических волн с одновременным учащением асинхронных и неэффективных волн пищеводных сокращений. Нарушение моторики пищевода выявляется у 75% больных СД [4]. Пациентов может беспокоить дисфагия, неприятные ощущения, дискомфорт и жжение за грудиной. Эрозивный эзофагит часто имеет малосимптомное течение и чаще встречается у пациентов с СД2, чему способствует имеющееся у них ожирение.

■ Нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм)

При СД, кроме явлений нейропатии с возникновением дисфункции блуждающего нерва, а также аксонов и дендритов паравертебральных симпатических ганглиев, в развитии гастропатии играет роль также возникновение аномалии со стороны интерстициальных клеток Кахаля (ICC). При СД происходит потеря числа ICC, которые генерируют медленные волны и контролируют сократимость гладких мышц, участвуют в нейротрансмиссии и нейротрансдукции, а также в формировании мембранныго градиента гладкомышечных клеток [25–28].

Кроме того, собственно гипергликемия может обратимо ухудшать моторику желудка. Она снижает сократимость антравального отдела желудка, повышает релаксацию фундального отдела желудка и сократимость его пилорического отдела, вызывает желудочную дисритмию, вследствие чего скорость опорожнения желудка существенно замедляется [29, 30].

Нарушения моторики желудка могут быть связаны с применением у недостаточно обследованных в отношении наличия ДАН пациентов с СД2 препаратов инкретинового ряда, а именно агонистов рецепторов ГПП-1 [31]. В исследовании на крысах с индуцированным стрептозотоциновым СД применение эксенатида в ранние сроки развития СД (до 28-х суток) приводило к нормализации гликемического профиля и восстановлению начальных изменений структурной организации компонентов межмышечного нервного сплетения и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка. Продолжение же введения эксенатида на фоне уже развившегося диабетического гастропареза приводило к возрастанию уровня глюкозы и HbA1C, деструктивных изменений нейронов и ICC межмышечного нервного сплетения и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка [32].

Диабетическая гастропатия может проявляться в виде нарушений моторики желудка: аритмии, тахигастрии,

брадигастрии, пилороспазма и гипомоторики, а также в виде органического поражения: гастропареза, антравальной дилатации и обструкции, образования язв и воспаления, формирования бэзоара. Диабетический гастропарез выявляется у 25% больных СД. В зависимости от степени тяжести гастропарез может проявляться тошнотой, рвотой, ранним насыщением, вздутием живота после еды, болями в области эпигастрита и анорексией [4].

Симптомы гастропареза обусловлены ускоренным опорожнением желудка в течение 1-го часа после приема пищи, выраженным замедлением эвакуации пищи к 4-му часу после еды и нарушением процесса аккомодации желудка (сокращение стенок желудка и уменьшение его объема по мере эвакуации пищи). Все 3 типа нарушения моторики желудка встречаются у 1/3–1/2 пациентов с гастропарезом вследствие ДАН [33]. В результате гастропареза эвакуация содержимого желудка нарушается, увеличивается время переваривания пищи. Это может приводить к непрогнозируемой постпрандиальной гипо- и/или гипергликемии, а также влиять на фармакокинетику пероральных сахароснижающих препаратов, ухудшая контроль СД. Важно помнить, что явления гастропареза могут представлять большую опасность для пациента. Так, частая рвота может способствовать обезвоживанию и развитию электролитных нарушений, ацидоза, сердечно-сосудистых катастроф. Рвота у пациента, получающего инсулинотерапию, может стать причиной тяжелой гипогликемии и гипогликемической комы.

■ Нарушение моторики кишечника (диарея, запоры, недержание кала)

Диарея как проявление диабетической энтеропатии выявляется с частотой до 20%, преимущественно у пациентов с СД1, чаще встречается у мужчин [34, 35]. В основном средний возраст пациентов, у которых она регистрируется, – около 40 лет, средняя продолжительность СД – 8 и более лет. Непосредственные причины диареи при диабетической нейропатии – угнетение симпатической иннервации, снижение перистальтики и вторичный избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, недостаточность функции поджелудочной железы и мальабсорбция желчных кислот [35]. Диарея чаще возникает в ночное время, безболезненная, иногда может продолжаться часами и даже сутками, чередуясь с запорами. Запоры встречаются у 50% больных СД при ДАН [5]. Диабетическая энтеропатия сопровождается нарушениями всасывания углеводов из пищи, что не может не сказываться на поддержании гликемического контроля независимо от вида сахароснижающей терапии. Избыточная потеря жидкости при диарее опасна для больного СД декомпенсацией, вплоть до развития комы. Длительная диарея может приводить к развитию синдрома мальабсорбции, гиповитаминозу и анемии, а выраженные нарушения иннервации кишечника – спровоцировать динамическую кишечную непроходимость [33].

■ Аноректальная дисфункция (недержание кала)

Характерным для пациентов с СД с ДАН является присоединение аноректальных расстройств. Вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения

чувствительности прямой кишки может развиться расстройство физиологического рефлекса копринации с недержанием кала, как правило проявляющееся императивными позывами или энкопрезом [4, 36].

■ **Диабетическая холецистопатия (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря)**

Нарушение вегетативной иннервации, в частности повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, приводит к застою желчи, способствует формированию воспалительного процесса и дальнейшему развитию дистрофических изменений стенки желчного пузыря. Это приводит к понижению его сократительной способности вплоть до атонии (возрастает риск формирования конкрементов), а также предрасполагает к проникновению в желчный пузырь микроорганизмов, способствующих развитию холецистита [37, 38]. По данным Жуковой Е.В. и соавт. (2018), в первые три года после манифестации СД2 на фоне ДАН наблюдается преимущественное поражение парасимпатической иннервации, что приводит к преобладанию симпатикотонии. В период с 3-го по 10-й год болезни на фоне снижения вегетативного обеспечения деятельности и существенного повышения лабильности вегетативной нервной системы отмечается незначительное преобладание ваготонии, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании нейропатии [38]. В ряде случаев клиническая картина хронического холецистита у пациентов с СД на фоне ДАН имеет атипичный характер, часто с отсутствием болевого синдрома, где в качестве ведущих синдромов могут выступать кардиалгический, неврастенический, диспептический и др. [39].

Действительно, клиника проявлений гастроинтестинальной формы автономной нейропатии неспецифична и малосимптомна, что затрудняет своевременную диагностику. Этому способствует и отсутствие четких критериев диагностики. Чаще всего целенаправленное выявление этой формы нейропатии проводится у пациентов, длительно страдающих СД, как правило уже имеющих выраженные клинические проявления периферической полинейропатии или кардиоваскулярной формы ДАН. Необходимо отметить, что имеющаяся у пациента с СД гастроинтестинальная форма ДАН значительно ухудшает качество жизни больного. Она может существенно влиять на достижение гликемического контроля, тем самым повышая риск развития и отягощая течение уже имеющихся сосудистых осложнений.

Как уже упоминалось выше, еще одна форма ДАН может влиять на достижение хорошей компенсации гликемии – это нарушение распознавания гипогликемии. Симптомы гипогликемии делят на вегетативные (адренергические), связанные с активацией автономной нервной системы и выбросом контрипульсаторных гормонов, и нейрогликопенические, которые возникают в связи с низким поступлением глюкозы в нейроны головного мозга. НРГ – это состояние, при котором нейрогликопенические симптомы гипогликемии появляются раньше вегетативных или вообще при их отсутствии. В итоге явления нейрогликопении, в том числе и гипогликемическая кома,

развиваются остро, часто практически без предвестников в виде вегетативных расстройств. НРГ как форма ДАН указывается в классификации диабетической нейропатии [4, 40], однако ведущая роль поражения автономной нервной системы как основного фактора развития НРГ в настоящее время обсуждается. Установлено, что многие больные с ДАН имеют нормальный ответ на снижение уровня гликемии – у них нет проблем с распознаванием гипогликемии [41]. Так как НРГ при СД выявляется и у пациентов без ДАН, существует мнение, что в развитии этого состояния играет роль способность головного мозга правильно воспринимать и обрабатывать физиологические реакции организма на снижение уровня гликемии. На способность распознавать гипогликемию может также влиять выраженность и скорость снижения концентрации глюкозы, предшествующий уровень гликемии, а также перенесенная накануне гипогликемия. Длительные (многочасовые) эпизоды гипогликемии и частые повторные гипогликемии у пациентов с невысокими средними показателями гликемического контроля могут смещать порог распознавания гипогликемии в сторону более низких значений, нарушая координированный адаптивный ответ различных отделов головного мозга на снижение уровня гликемии [42].

В любом случае НРГ затрудняет возможность хорошей компенсации. Она требует от врача персонализированного подхода к пациенту, применения современных эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов, возможно, рассмотрения вопроса о применении помповой терапии, а от пациента – строгого и частого самоконтроля гликемии с помощью глюкометра для профилактики гипогликемий.

На точность измерения гликемии могут влиять факторы, которые зависят как от прибора, так и от погрешности измерения по вине пациента. Одной из проблем эффективного контроля гликемии может быть неправильное кодирование глюкометра. Пациенты могут ошибаться в установке или неверно считывать код тест-полосок. Неправильно закодированный глюкометр дает неверные результаты измерений уровня глюкозы в крови. Это может стать одной из причин ошибок в коррекции дозы сахароснижающих препаратов. Несомненно, что среди современных глюкометров предпочтительнее приборы, не нуждающиеся в кодировании, в которых любая тест-полоска из любой производственной партии может использоваться без вмешательства пользователя в процесс кодирования. Конечно, большинство современных глюкометров имеют память с регистрацией даты/времени и автоматический подсчет среднего результата, но в первую очередь глюкометр должен обладать высокой точностью результатов и простотой использования. Глюкометры, используемые в настоящее время в России, должны соответствовать ГОСТу ISO: 15197-2013. При этом стоит особо отметить глюкометр последнего поколения Контур Плюс Уан (Contour Plus One). В этом глюкометре применена мультиимпульсная технология, благодаря которой высокая точность прибора достигается за счет многократного сканирования капли крови. Глюкометр обеспечивает

высокую точность измерения при широком диапазоне гематокрита за счет автоматической коррекции результатов измерений при гематокrite от 0 до 70%. Помимо этого, благодаря специальному ферменту ФАД-ГДГ обеспечивается стабильность тест-полосок при разнообразных температурных условиях хранения, минимизируются ошибки измерений, обусловленные интерферирующими субстанциями (парацетамол, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, билирубин, холестерин, триглицериды, мальтоза, галактоза), есть возможность легко и точно считывать показания глюкозы в крови даже при низком уровне гликемии. Данный глюкометр может работать в широком диапазоне температур, давления и влажности без ущерба для точности измерений.

Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) имеет функцию передачи данных на смартфон, что обеспечивает новые возможности анализа показателей гликемии в динамике. Кроме того, беспроводная передача данных через Bluetooth в мобильное приложение «Контур Диабетис» (Contour Diabetes), установленное на смартфоне, позволяет пациенту быть более уверенным в принятии самостоятельных решений по контролю диабета. Приложение автоматически представляет результаты измерений уровня глюкозы в простом и удобном для просмотра виде, в результате отпадает необходимость вести бумажный дневник. Результаты измерений отражаются в его электронной версии в приложении, в которой можно отмечать периоды диеты, наличие физической нагрузки, применяемые лекарственные препараты, вводить хлебные единицы и т.д. В приложении можно сформировать отчет и отправлять его по электронной почте врачу, что позволит увидеть реальную картину вариабель-

ности уровня глюкозы крови и скорректировать терапию. Комфорт применения глюкометра Контур Плюс Уан также обеспечивают его небольшие размеры; наличие функции «Умная подсветка» (smartLIGHT), которая упрощает интерпретацию результатов с первого раза и помогает избежать ошибок; легочитаемый дисплей с ночной подсветкой; возможность в течение 60 секунд дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения, а также ряд других полезных опций, позволяющих существенно облегчить жизнь человека, страдающего СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов из группы риска по гипогликемии требуется обучение по выявлению низкого тренда, под которым подразумевается два значения гликемии ниже индивидуального порогового уровня, измеренные в одно и то же время (3-часовой интервал) на протяжении 5 дней подряд. Пациент должен знать, что при выявлении низкого тренда увеличивается риск тяжелой гипогликемии в течение последующих 24 часов в два раза. Это особенно актуально у пациентов с СД, осложненным гастроинтестинальной формой ДАН и НРГ.

Современные глюкометры отличаются удобством и точностью измерений – это повышает приверженность пациента к самоконтролю, помогает ему достичь оптимальной компенсации без риска гипогликемий и избежать развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

Поступила / Received 15.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2020
Принята в печать / Accepted 10.04.2020



Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9 (доп.). Сахарный диабет. 2019;22(1):1–144. doi: 10.14341/DM22151.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
3. Аметов А.С., Лысенко М.А. Невропатия и предиабет: эти часы начинают тикать рано. Фарматека. 2012;(16):11–15. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8597>.
4. Котов С.В., Рудакова, И.Г. Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическаянейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;(11):822–830. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/neurologiya/Diabeticheskaya_neyropatiya_raznoobrazie_klinicheskikh_form_lektsiya/.
5. Стациенко М.Е., Туркина С.В. Диабетическая автономная кардиальнаянейропатия у больных с сахарным диабетом типа 2: фокус на нерешенные проблемы. Архив внутренней медицины. 2013;(3):57–62. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-57-62.
6. Chyun D.A., Melkus G.D., Katten D.M., Price W.J., Davey J.A., Grey N., Heller G., Wackers F.J. The Association of Psychological Factors, Physical Activity, Neuropathy, and Quality of Life in Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs.* 2006;7(4):279–288. doi: 10.1177/1099800405285748.
7. Voulgari C., Psallas M., Kokkinos A., Argiana V., Katsilambros N., Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes and Its Complications.* 2011;25(3):159–167. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001.
8. Cankurtaran V., Ozates S., Ozler S. Association of pupil responses with severity of erectile dysfunction in diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(8):1314–1319. doi: 10.4103/ijo.IJO_220_19.
9. Chew S.K., Taouk Y., Xie J., Nicolaou T.E., Wong J.Y., Lamoureux E.L. Relationship between diabetic retinopathy, diabetic macular edema and erectile dysfunction in type 2 diabetics. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(7):683–689. doi: 10.1111/ceo.12099.
10. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическаянейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 439 с.
11. Галстян Г.Р. Диабетическаянейропатия. В: Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. С. 353–365. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911411>.
12. Белова А.Н., Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е. Диабетическая периферическаянейропатия: Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2016;24(4):139–151. doi: 10.23888/PAVLOV20164139-151.
13. Котов А.С. Диабетическая полиневропатия: обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011;(5):44–48. Режим доступа: https://umedpr.ru/articles/diabeticheskaya_polinevropatiya_obzor_literatury.html.
14. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., Martin C.L., Albers J.W., Feldman E.L. et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009;119(22):2886–2893. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369.
15. Pop-Busui R., Braffett B.H., Zinman B., Martin C., White N.H., William H.N., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care.* 2017;40(1):94–100. doi: 10.2337/dc16-1397.
16. Braffett B.H., Gubitosi-Klug R.A., Albers J.W., Feldman E.L., Martin C.L., White N.H. et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes.* 2020;69(5):1000–1010. doi: 10.2337/db19-1046.

17. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–134. doi: 10.14341/7674.
18. KEMPLER P., TESFAYE S., CHATURVEDI N., STEVENS L.K., WEBB D.J. et al. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* 2002;19(11):900–909. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x.
19. Семикова Д.А., Белова Н.В., Гришина Д.А., Антонова К.В., Супонева Н.А. Диабетическая тонковолоконная полинейропатия. Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология*. 2018;(5–6):32–38. Режим доступа: https://umedpr.ru/articles/diabeticheskaya_tonkovolokonnaya_polinevropatiya.html.
20. KÖREI A.E., ISTENES I., PAPANAS N., KEMPLER P. Smallfiber neuropathy: a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic, and prognostic importance. *Angiology*. 2016;67(1):49–57. doi: 10.1177/0003319715583595.
21. Бирюкова Е.В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию. *Медицинский совет*. 2018;(4):48–52. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-48-52.
22. DIMOVA R., TANKOVA T., GUERGUELTCHEVA V., TOURNEV C., CHAKAROVA N., GROZева G., DAKOVSKA L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):537–543. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.002.
23. VINIK A.I., MASER R.E., MITCHELL B.D., FREEMAN R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553–1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
24. POP-BUSI R., BOUTLON A.J., FELDMAN E.L., BRIL V., FREEMAN R., MALIK R.A., SOSENKO J.M., ZIEGLER D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
25. HORVÁTH V.J., VITTAI H., LÖRINCZ A., CHEN H., ALMEIDA-PORADA G., REDELMAN D., ÖRDÖG T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2006;130(3):759–770. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.027.
26. ÖRDÖG T., HAYASHI Y., GIBBONS S.J. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009;55(3):315–343. Available at: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/cellular-pathogenesis-of-diabetic-gastroenteropathy>.
27. KURNIAWAN A.H., SUWANDI B.H., KHOLILI U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3169951/>.
28. MELDGAARD T., KELLER J., OLESEN A.E., OLESEN S.S., KROGH K., BORRE M. et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–17. doi: 10.1177/1756284819852047.
29. BHARUCHA A.E., CAILLERI M., FORSTROM L., ZINSMEISTER A.R. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;70(3):415–420. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03351.x.
30. HYETT B., MARTINEZ F.J., GILL B.M., MEHRA S., LEMBO A., KELLY C.P., LEFFLER D.A. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):445–452. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.055.
31. ILTZ J.L., BAKER D.E., SETTER S.M., KEITH CAMPBELL R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006;28(5):652–665. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.05.006.
32. КОСТИЦКАЯ И.А. Перспективы применения эксенатида в лечении диабетического гастропареза. *Мир Медицины и Биологии*. 2016;(3):113–118. Режим доступа: <https://womab.com.ua/smb-2016-03/6215>.
33. ФИЛИППОВ Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии. *Врач*. 2011;(4):96–101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15635038>.
34. АВДЕЕВ В.Г. Диабетическая энтеропатия. *Фарматека*. 2010;(3):46–49. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7736>.
35. CODARIO R.A. *Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management*. 2nd ed. Humana Press Inc.; 2010. 384 p. doi: 10.1007/978-1-60327-441-8.
36. ОСИПЕНКО М.Ф., ВОРОНЦОВА Е.С., ЖУК Е.А. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):84–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23342335>.
37. ШУЛЬПЕКОВА Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2011;(17):1111–1118. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6794>.
38. ЖУКОВА Е.В., КУНИЦЫНА М.А., КАШКИНА Е.И., СЕМИКИНА Т.М. Динамика формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах*. 2018;(1):67–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32827414>.
39. ЖУКОВА Е.В., КУНИЦЫНА М.А., КАШКИНА Е.И., СЕМИКИНА Т.М. Формирование атипичной клинической картины хронического холецистита у больных сахарным диабетом 2-го типа при наличии автономной диабетической нейропатии. *Трудный пациент*. 2018;16(3):37–40. Режим доступа: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2018/04/7.pdf>.
40. ГАЛСТАН Г.Р., СТАРСТИНА Е.Г., ЯХНО Н.Н., ГУРЬЕВА И.В., ЧУРЮКАНОВ М.В., СТРОКОВ И.А., ТОКМАКОВА А.Ю., КУКУШКИН М.Л., МАРТЫНОВ А.И., ШЕСТАКОВА М.В. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет*. 2019;22(4):305–327. doi: 10.14341/DM9625.
41. FRIER B.M. Impaired Awareness of Hypoglycemia. In: FRIER B.M., HELLER S.R., McCORMON R.J. (eds). *Hypoglycemia*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014. P. 114–144.
42. КЛИМОНТОВ В.Б. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы. *Сахарный диабет*. 2018;21(6):513–523. doi: 10.14341/DM9597.

References

1. DEDOV I.I., SHESTAKOVA M.V., MAJOROV A.YU. (ed.). *Standarts of specialized diabetes care*. 9th ed. (revised). *Sakharnii Diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
2. DEDOV I.I., SHESTAKOVA M.V., GALSTYAN G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2004116-17.
3. AMETOV A.S., LYSENKO M.A. Neuropathy And Prediabetes: This Clock Starts Ticking Early. *Farmateka*. 2012;(16):11–15. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8597>.
4. KOTOV S.V., RUDAKOVA I.G., ISAKOVA E.V., VOLCHENKOVA T.V. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture). *RMZh. Meditsinskoe obozrenie. = RMI. Russian Medical Review*. 2017;(11):822–830. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/neurologiya/Diabeticheskaya_neuropatiya_raznoobrazie_klinicheskikh_form_lekciya/.
5. STATSENKO M.E., TURKINA S.V. Diabetic autonomous cardiac neuropathy in patients with type 2 Diabetes mellitus: focus on unresolved problems. *Arhiv "vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(3):57–62. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-57-62.
6. CHYUN D.A., MELKUS G.D., KATTEN D.M., PRICE W.J., DAVEY J.A., GREY N., HELLER G., WACKERS F.J. The Association of Psychological Factors, Physical Activity, Neuropathy, and Quality of Life in Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs*. 2006;7(4):279–288. doi: 10.1177/1099800405285748.
7. VOULGARI C., PSALLAS M., KOKKINOS A., ARGIANA V., KATSILAMBROS N., TENTOLOURIS N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes and Its Complications*. 2011;25(3):159–167. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001.
8. CANKURTARAN V., OZATES S., OZLER S. Association of pupil responses with severity of erectile dysfunction in diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(8):1314–1319. doi: 10.4103/ijo.IJO_220_19.
9. CHEW S.K., TAOUK Y., XIE J., NICOLAOU T.E., WANG J.J., WONG T.Y., LAMOUREUX E.L. Relationship between diabetic retinopathy, diabetic macular edema and erectile dysfunction in type 2 diabetics. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(7):683–689. doi: 10.1111/ceo.12099.
10. KOTOV S.V., KALININ A.P., RUDAKOVA I.G. *Diabetic neuropathy*. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2011. 439 p. (In Russ.)
11. GALSTYAN G.R. Diabetic neuropathy. In: DEDOV I.I., SHESTAKOVA M.V. (ed.). *Diabetes mellitus: acute and chronic complications*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2011, pp. 353–365. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911411>.
12. BELOVA A.N., KUDYKIN M.N., SHEIKO G.E. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(4):139–51. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ20164139-151.
13. KOTOV A.S. Diabetic polyneuropathy: a literature review. *Effektivnaya farmakoterapiya. Ehndokrinologiya = Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2011;(5):44–8. (In Russ.) Available at: https://umedpr.ru/articles/diabeticheskaya_polinevropatiya_obzor_literatury.html.
14. POP-BUSI R., LOW P.A., WABERSKI B.H., MARTIN C.L., ALBERS J.W., FELDMAN E.L. et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119(22):2886–2893. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369.

15. Pop-Busui R., Braffett B.H., Zinman B., Martin C., White N.H., William H.H., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):94–100. doi: 10.2337/dc16-1397.
16. Braffett B.H., Gubitosi-Klug R.A., Albers J.W., Feldman E.L., Martin C.L., White N.H. et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–1010. doi: 10.2337/db19-1046.
17. Chernikov A.A., Severina A.S., Shamhalova M.S., Shestakova M.V. The role of «metabolic memory» mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126–134. (In Russ.) doi: 10.14341/7674.
18. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L.K., Webb D.J. et al. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900–909. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x.
19. Semikova D.A., Belova N.V., Grishina D.A., Antonova K.V., Suponeva N.A. Diabetic smallfiber neuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. = Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2018;(5–6):32–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/diabeticheskaya_tonk-ovolokonnaya_polinevropatiya.html.
20. Korei A.E., Istenes I., Papapanas N., Kempler P. Smallfiber neuropathy: a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic, and prognostic importance. *Angiology*. 2016;67(1):49–57. doi: 10.1177/0003319715583595.
21. Biryukova E.V. Complications in diabetes mellitus: diabetic neuropathy focus. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(4):48–52. (In Russ.) Available at: doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-48-52.
22. Dimova R., Tankova T., Guergueltcheva V., Tournevi I., Chakarova N., Grozeva G., Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):537–543. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.002.
23. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553–1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
24. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
25. Horváth V.J., Vittal H., Lörincz A., Chen H., Almeida-Porada G., Redelman D., Ördög T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2006;130(3):759–770. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.027.
26. Ördög T., Hayashi Y., Gibbons S.J. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009;55(3):315–343. Available at: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/cellular-pathogenesis-of-diabetic-gastroenteropathy>.
27. Kurniawan A.H., Suwandi B.H., Kholiti U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31699951>.
28. Meldgaard T., Keller J., Olesen A.E., Olesen S.S., Krogh K., Borre M. et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–17. doi: 10.1177/1756284819852047.
29. Bharucha A.E., Camilleri M., Forstrom L., Zinsmeister A.R. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;70(3):415–420. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03351.x.
30. Hyett B., Martinez F.J., Gill B.M., Mehra S., Lembo A., Kelly C.P., Leffler D.A. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):445–452. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.055.
31. Iltz J.L., Baker D.E., Setter S.M., Keith Campbell R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006;28(5):652–665. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.05.006.
32. Kostitska I.O. Prospects of exenatide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Mir Mediciny i Biologii = World of Medicine and Biology*. 2016;(3):113–118. (In Russ.) Available at: <https://womab.com.ua/smb-2016-03/6215>.
33. Filippov Yu. Gastroenterological disorders in diabetic neuropathy. *Vrach = Doctor*. 2011;(4):96–101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16535038>.
34. Avdeev V.G. Diabetic enteropathy. *Farmateka*. 2010;(3):46–49. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7736>.
35. Codario R.A. *Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management*. 2nd ed. Humana Press Inc.; 2010. 384 p. doi: 10.1007/978-1-60327-441-8.
36. Osipenko M.F., Vorontsova Ye.S., Zhuk Ye.A. Gastroenterological symptoms in type 2 diabetes. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(3):84–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=233423355>.
37. Shul'pekova Yu.O. Gastroenterological manifestations of autonomic diabetic neuropathy. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya = RMI. Digestive Apparatus Diseases*. 2011;(17):1111–1118. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6794>.
38. Kunitsyna M.A., Kashkina Ye.I., Semikina T.M. The dynamics of the formation of diabetic autonomic neuropathy and gallbladder disease in patients with type 2 diabetes. *Medicinskij al'manah. = Medical Almanac*. 2018;(1):67–71. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32827414>.
39. Zhukova Ye.V., Kunitsyna M.A., Kashkina Ye.I., Semikina T.M. Formation an Atypical Clinical Pictureof Chronic Cholecystitis in Patients Suffering From Type 2 Diabetes Mellitus Burdened with Diabetic Autonomic Neuropathy. *Trudnyj pacient = Difficult Patient*. 2018;16(3):37–40. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2018/04/7.pdf>.
40. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N., Gurieva I.V., Churyukanov M.V., Strokov I.A., Tokmakova A.Y., Kukushkin M.L., Martynov A.I., Shestakova M.V. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(4):305–327. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9625.
41. Frier B.M. Impaired Awareness of Hypoglycemia. In: Frier B.M., Heller S.R., McCrimmon R.J. (ed.). *Hypoglycemia*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014, pp. 114–144.
42. Klimontov V.V. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):513–523. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9597.

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: andreyverbovoy@rambler.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент, доцент 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: lyuda163@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 Healthcare of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: andreyverbovoy@rambler.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of endocrinology, of the Department of Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: lyuda163@mail.ru

Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран

И.В. Самородская¹✉, ORCID: 0000-0001-9320-1503, e-mail: samor2000@yandex.ru

В.И. Степченков², ORCID: 0000-0003-0821-7506, e-mail: vstepchenkov@icloud.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101900, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В настоящее время при остеоартрите используются многочисленные безрецептурные и рецептурные препараты, а также биологически активные добавки. Значительную долю рынка, по данным DSM, в России составляют хондроитина сульфат, гликозаминогликан-пептидный комплекс и Алфлутоп.

Цель статьи – сравнить клинические рекомендации профессиональных сообществ врачей РФ, стран Европы, Великобритании, США, Канады, Австралии по подходам к терапии хондропротекторами при остеоартрите на примере хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидного комплекса и Алфлутопа.

Материалы и методы: В анализ включены 11 клинических рекомендаций профессиональных сообществ с 2008 по 2019 г. по тактике ведения пациентов с ОА.

Результаты: гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) и Алфлутоп рекомендованы Российским научным медицинским обществом терапевтов, но в рекомендациях нескольких российских профессиональных сообществ Алфлутоп не упоминается. В европейских рекомендациях гликозаминогликан-пептидный комплекс и препарат Алфлутоп не рассматриваются. Хондроитина сульфат для уменьшения симптомов ОА рекомендован пятью профессиональными сообществами врачей (два в России, Italian Society for Rheumatology, European League Against Rheumatism, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases). За исключением российских рекомендаций, перечисленные профессиональные сообщества рекомендуют применять хондроитин сульфат только как «препарат фармацевтического качества».

Вывод: целесообразно согласование российских рекомендаций по вопросу применения рассматриваемых препаратов. На уровне зарубежных и российских профессиональных сообществ особого внимания требует анализ данных по применению хондроитин сульфата с учетом качества производства, состава активных веществ и биодоступности, количественного содержания активных веществ и качества субстанций. Необходима систематизация выпускаемых продуктов с раздельной оценкой эффективности зарегистрированных лекарственных средств, биологически активных добавок фармацевтического качества и низкокачественных продуктов с минимальной биодоступностью.

Ключевые слова: остеоартрит, клинические рекомендации, хондроитина сульфат, гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон), Алфлутоп

Для цитирования: Самородская И.В., Степченков В.И. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран. *Медицинский совет*. 2020;(4):153–161. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-153-161.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries

Irina V. Samorodskaya¹✉, ORCID: 0000-0001-9320-1503, e-mail: samor2000@yandex.ru

Vladimir I. Stepchenkov², ORCID: 0000-0003-0821-7506, e-mail: vstepchenkov@icloud.com

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Pereulok, Moscow, 1019900, Russia

² RUDN University; 8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Currently, with osteoarthritis (OA), numerous over-the-counter and prescription drugs are used, as well as biologically active additives (BAA). Significant market share in Russia are: chondroitin sulfate, glycosaminoglycan-peptide complex and Alflutop.

The purpose of the article is to compare the clinical recommendations of the professional communities of doctors of the Russian Federation, countries of Europe, Great Britain, the USA, Canada, Australia on approaches to chondroprotective therapy/SYSADOA for osteoarthritis using the example of chondroitin sulfate, glycosamine glycan-peptide complex and Alflutop.

Materials and methods: The analysis included 11 clinical recommendations (guideline) from 2008 to 2019 on the management of patients with OA.

Results: The glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) and Alflutop were recommended by the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RN MOT), but are not mentioned in the recommendations of several Russian professional communities. In the European recommendations, the glycosaminoglycan-peptide complex and the drug Alflutop are not considered. Chondroitin sulfate to reduce the symptoms of OA is recommended by 5 professional guideline. With the exception of Russian recommendations, the listed professional communities recommend the use of chondroitin sulfate only as a "pharmaceutical quality drug".

Conclusion: It is advisable to agree on Russian recommendations on the use of the drugs in question. At the level of foreign and Russian professional communities, particular attention is required to analysis of data on the use of chondroitin sulfate, taking into account the quality of production, the composition of active substances and bioavailability, the quantitative content of active substances and the quality of substances. It is necessary to systematize the products with a separate assessment of the effectiveness of registered medicines, biologically active additives of pharmaceutical quality and low-quality products with minimal bioavailability.

Keywords: osteoarthritis, clinical recommendations, chondroitin sulfate, glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon), Alflutop

For citation: Samorodskaya I.V., Stepchenkov V.I. Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):153–161. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-153-161.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при остеоартрите, кроме неспецифических противовоспалительных препаратов (НПВП), используются многочисленные безрецептурные и рецептурные лекарственные средства, биологически активные добавки (БАД). В разных странах существуют разные классификации и термины для характеристики таких препаратов. В РФ часто применяется термин «хондропротекторы». В рекомендациях Ассоциации ревматологов России, так же как и в рекомендациях EULAR, ESCEO, в настоящее время используется термин «симптоматические лекарственные средства замедленного действия» (СЛСЗД, или Symptomatic Slow Acting Drugs for OA – SYSADOA) [1–3]. Их доступность и разнообразие широко варьируют от страны к стране. Значительную долю рынка в России составляют Алфлутоп, гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) и хондроитина сульфат¹ [4].

Согласно Государственному реестру лекарственных средств (2019), в РФ зарегистрированы как лекарственные препараты²:

- 10 торговых наименований хондроитина сульфата (МНН), часть из них в сочетании с глюкозамином.
- 1 торговое наименование «Алфлутоп», без МНН.
- 1 торговое наименование гликозаминогликан-пептидного комплекса (МНН) (Румалон).

Согласно информации, представленной в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) [3]:

- Алфлутоп – биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, полученный путем экстракции с последующей дегидратацией и делипидизацией. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитин сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы кальция, натрия, магния, железа, меди и цинка (регистрационное удостоверение П №012210/01);
- Румалон (гликозаминогликан-пептидный комплекс) – комбинированный препарат животного происхождения, содержит гликозаминогликан-пептидный комплекс (регистрационный номер Р №001330/01).

На фармакологическом сайте Drugs.com (США), который предоставляет информацию о лекарственных препаратах, отпускаемых по рецепту, безрецептурных лекарствах и натуральных продуктах (БАД), данных о Румалоне и Алфлутопе нет.

В отношении хондроитина сульфата информация значительно отличается. Так, согласно ГРЛС³, инструкции к 10 зарегистрированным наименованиям лекарственных препаратов, содержащих хондроитина сульфат, включают разную информацию как по активно действующему веществу (субстанции), так и по составу вспомогательных веществ. На сайте Drugs.com указано, что хондроитина сульфат является биодобавкой, средством альтернативной медицины и зарегистрирован во многих странах мира (Европы, Южной Америки, Японии, Мексики, Австралии, России). В рекомендациях RACGP-2018 и ESCEO-2019 указано, что хондроитина сульфат представляет собой высокомолекулярный длинноцепочечный полимер из повторяющихся звеньев хондроитина-4, -6 сульфата (ковалентное связывание), полученный с помощью процессов экстракции из бычьего (коровьего) или акульего хряща [3, 5].

Отмечается, что на рынке доступны многочисленные составы в виде как рецептурных препаратов, так и БАД.

Целью статьи являлось сравнение клинических рекомендаций профессиональных сообществ врачей РФ, стран Европы, Великобритании, США, Канады, Австралии по подходам к терапии хондропротекторами при OA на примере хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидного комплекса и Алфлутопа.

Материалы и методы: в анализ были включены клинические рекомендации, опубликованные за период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2019 г. В том случае, если за указанный период было опубликовано несколько рекомендаций одного и того же профессионального сообщества врачей, рассматривалась последняя версия, чтобы избежать устаревших или частично совпадающих рекомендаций. Поиск публикаций на английском языке осуществлялся в базе данных «Medline» (Medical Literature Analysis and Retrieval System), базе данных Национальной

¹ https://dsm.ru/docs/analytics/may_2019_pharmacy_analysis.pdf. Accessed: 4.01.2020.

² <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 20.12.2019.

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 20.12.2019.

медицинской библиотеки США – US National Library of Medicine National Institutes of Health (<http://www.nlm.nih.gov>), Кокрановской библиотеке (www.cochrane.ru), базе данных Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании – The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>), Agency for Health care Research & Quality Guidelines Clearing house. Поиск клинических рекомендаций на русском языке осуществлялся через информационно-аналитический портал «Научная электронная библиотека» (<https://elibrary.ru/>), на сайтах МЗ РФ (http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html) и Ассоциации ревматологов России (<https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>).

Кроме того, просматривалась библиография рекомендаций для поиска по дополнительным ссылкам.

По ключевым словам «остеоартрит», «клинические рекомендации» (guideline, recommendation management) были выявлены 40 источников данных, которые просма-

тривались на наличие в них информации/рекомендаций по применению хондроитина сульфата (Chondroitin sulfate), гликозаминогликан-пептидного комплекса (Glycosaminoglycan-peptide complex) или Алфлутопа (Alflutop). Не рассматривались рекомендации, относящиеся к комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата.

Из анализа были исключены рекомендации, в которых не рассматривалось ни одно из перечисленных наименований препаратов/биодобавок. Например, в рекомендациях азиатского консенсуса не рассматривались БАД и фармакологические препараты с тремя выше-перечисленными наименованиями [6]. Всего в анализ включено 11 рекомендаций, из них три на русском языке [1–3, 5, 7–13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. представлены общие данные по рассмотренным рекомендациям.

■ **Таблица.** Рекомендации по применению хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидного комплекса и Алфлутопа
■ **Table.** Recommendations for use of chondroitin sulfate, glycosaminoglycan-peptide complex and Alflutop

	Кем разработаны рекомендации, год,	Локализация ОА	Форма выпуска	Рекомендации, хондроитина сульфат	Рекомендации, ГПК	Рекомендации, Алфлутоп
1	Ассоциация ревматологов России, 2016	Любая	Препарат	Рекомендуется	0	0
2	Российское научное медицинское общество терапевтов, 2016	Любая	Препарат	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
3	Междисциплинарные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации ревматологов России, Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, РОО «Амбулаторный врач», 2016	Любая	Препарат	Рекомендуется	Рекомендуется	0
4	American College of Rheumatology (ACR), 2012 (США)	Коленные, тазо-бедренные, суставы кистей	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
5	Italian Society for Rheumatology (SIR), 2013 (Италия)	Кисти рук	Препарат	Рекомендуется	0	0
6	Practice guidelines for pharmacists: The management of osteoarthritis, 2017 (Канада)	Любая	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
7	The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), 2018 (Австралия)	Коленные, тазо-бедренные	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
8	European League Against Rheumatism (EULAR) (страны Европы), 2018	Кисти рук	Рецептурный хондроитин	Рекомендуется	0	0
9	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), 2019 (страны Европы)	Коленные	Рецептурный хондроитин, который следует отличать от низкокачественных безрецептурных продуктов	Рекомендуется	0	0
10	Osteoarthritis Research Society International (OARSI), 2019	Коленные, тазо-бедренные, полиартрит	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
11	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Великобритания, 2019	Любая	Биодобавки (как препарат в Великобритании не зарегистрирован)	Не рекомендуется	0	0

0 – Препарат не рассматривался экспертами и в рекомендациях не упоминается.

Ассоциация ревматологов России рекомендует всем больным сразу после установления диагноза первичного ОА назначать симптоматические лекарственные средства замедленного действия (СЛСЗД) (уровень убедительности рекомендаций А-В, уровень достоверности доказательств 1б) [1]. Рабочая группа отмечает, что симптоматический эффект от их применения развивается через 8–12 недель после начала приема, для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2 лет. Назначать препараты, содержащие хондроитина сульфат, рекомендуется для уменьшения боли и улучшения функции суставов (по 500 мг 2 раза в сутки, длительно, курсы повторяют 2–3 раза в год). Опираясь на результаты исследований, эксперты отмечают, что препараты хондроитина сульфата имеют высокий профиль безопасности, обладают умеренным анальгетическим, возможным структурно-модифицирующим действием (замедление сужения суставной щели) при ОА коленных суставов и мелких суставов кистей (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1а).

Российское научное медицинское общество терапевтов рекомендует применение хондроитина сульфата [7]. Рекомендация основана на опросе специалистов (по данным составителей в создании рекомендаций принимало участие 100 экспертов). Все три препарата рассматривались как дополнение к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Эксперты, участвующие в опросе, оценили эффект хондроитина сульфата в среднем на 1,3 балла при ОА без коморбидности; 1,5 балла – при сочетании ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 0,9 балла – при сочетании ОА с сахарным диабетом 2-го типа. Согласно описанной в рекомендациях методике, величина в баллах обозначает: 0 – не снижает дозу НПВП; 1 – снижает дозу НПВП на треть от стартовой, 2 – на 50% от стартовой. В качестве дополнительных препаратов для фармакотерапии ОА рекомендуется гликозаминогликан-пептидный комплекс. Далее цитата: «один из наиболее изученных препаратов как в многочисленных экспериментальных, так и в многолетних международных и российских плацебо-контролируемых клинических исследованиях». Однако ссылок на исследования не приведено. Аналогичным образом сделано заключение для Алфлутопа: «Эффективность и безопасность препарата подтверждены в ряде клинических исследований» – при отсутствии ссылок на исследования. Оценка мнения экспертов не приведена. В междисциплинарных рекомендациях данных об Алфлутопе нет [8].

ESCEO обновило в 2019 г. рекомендации по тактике ведения пациентов с остеоартритом коленных суставов в свете последних данных (с 2014 по 2018 г.) об эффективности и безопасности [3]. Представленный в рекомендациях алгоритм, по мнению экспертов, является практическим руководством для врачей и может применяться как в странах Европы, так и на международном уровне. Рабочая группа ESCEO настоятельно рекомендует использовать хондроитина сульфат только фармацевтического

качества в качестве первого шага долгосрочной базисной терапии и в качестве альтернативы рецептурного патентованного кристаллического глюкозамина сульфата.

По мнению экспертов ESCEO, только хондроитина сульфат фармацевтического качества оценивался по чистоте, количественным и физико-химическим параметрам, а его эффективность подтверждена в клинических исследованиях.

Рекомендация по применению хондроитина сульфата фармацевтического качества маркирована как «сильная» (>75% экспертов высказались в пользу «сильной» рекомендации и 19% высказали мнение, что такая рекомендация должна быть маркирована как «слабая», никто из экспертов не проголосовал на формулировку «рекомендовано не применять»).

Согласно данным, представленным в рекомендациях, величина эффекта для снижения боли при применении хондроитина-4, -6 сульфата в исследованиях варьирует. Изучив данные исследования CONCEPT, проведенного в полном соответствии с рекомендациями EMA-2015 по клиническим исследованиям при ОА (CPMP/EWP/784/97 Rev. 1), эксперты установили, что хондроитина сульфат (в дозировке 800 мг/сут) и целекоксиб (200 мг/сут) обладают более выраженным, чем у плацебо, анальгезирующим эффектом и влиянием на индекс Лекена. В то же время различий в эффективности (уменьшение симптомов) между фармацевтическим хондроитином-4, -6 сульфатом и целекоксибом не выявлено. В рассмотренном экспертами метаанализе показано, что хондроитина сульфат обеспечивает умеренное снижение боли, улучшение функции коленного сустава, положительное влияние на структуру сустава по данным магнитно-резонансной томографии. Со ссылкой на анализируемые исследования указывается, что хондроитина сульфат в дозе до 1 200 мг в день не имеет повышенного риска возникновения неблагоприятных эффектов по сравнению с плацебо. Эксперты считают, что такое лечение является экономически эффективным по сравнению с плацебо в течение до 24 месяцев.

Таким образом, среди всех доступных на рынке продуктов, ESCEO отдает предпочтение хондроитина сульфату фармацевтического качества, для которого имеется доказательная база. В будущем ESCEO рекомендует, чтобы «биологические аналоги» рассматривались в соответствии с руководствами Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA) на основании соответствующих рекомендаций (EMEA/CHMP/BMWP/42,832/05 Rev. 1; 2014), т. е. должны быть представлены данные, демонстрирующие сопоставимость с эталонным лекарственным средством, соответствующие физико-химические и биологические тесты *in vitro*, результаты наблюдательных и клинических исследований.

Рекомендации Американского общества ревматологов сформулированы следующим образом: «мы условно рекомендуем не использовать хондроитин сульфат у пациентов с ОА» [9]. По фармакологическому лечению ОА коленных и тазобедренных суставов не было сделано никаких сильных рекомендаций. Такое мнение экспертов

основано на результатах исследований и двух метаанализах, проведенных до 2008 г., которые продемонстрировали значительную неоднородность по величине эффекта на фоне того, что в США отсутствуют препараты хондроитина сульфата фармацевтического качества, одобренные FDA, а рынок представлен пищевыми биодобавками различного состава и уровня качества. Хондроитина сульфат не упоминается в разделе, посвященном лечению ОА суставов кистей.

Следует отметить, что в 2017-м Агентство по здравоохранению и качеству исследований (США) провело систематический поиск и анализ результатов исследований по оценке методов лечения ОА коленных суставов. Эксперты пришли к выводу, что хондроитина сульфат уменьшает боль в среднесрочной перспективе, без долгосрочного эффекта на характер боли или функции суставов [14]. Выводы подтверждены в аналитическом обзоре от 2018 г. [15]. Но обновления рекомендаций от 2012 г. на момент подготовки данного обзора не было.

В рекомендациях итальянского общества ревматологов по лечению ОА кистей хондроитина сульфат рассматривается как один из «продуктов» группы «SYSADOA» и указывается, что «продукты», входящие в данную группу, могут оказывать симптоматический эффект в сочетании с низкой токсичностью, но размеры эффекта невелики, не определены точные характеристики пациентов, которые получат от лечения пользу, фармакоэкономические преимущества не установлены [10]. Рекомендации промаркированы как уровень доказательств Ib (со ссылкой на РКИ от 2011 г., в котором использовался рецептурный препарат хондроитина сульфата в дозировке 800 мг/сут). Сила рекомендаций оценивалась по визуально-аналоговой шкале от 0 до 100. Экспертам было предложено учитывать как фактические данные (эффективность, безопасность и экономическая эффективность), так и клинический опыт (доступность, приемлемость и переносимость). В результате эксперты оценили эффект хондроитина сульфата на 75 баллов, 95% ДИ 65–79.

Согласно рекомендациям канадских специалистов добавки с хондроитином не следует назначать при остеоартрите (уровень достоверности: систематические обзоры и метаанализ РКИ; качество доказательств: хорошее) [11]. Однако в рекомендациях указано, что, если пациент настаивает (выражает пожелание дополнить лечение) на применении БАД на основе глюкозамина и хондроитина, не следует этому препятствовать, но рекомендуется зарегистрировать дату начала терапии. Если через 3 месяца применения не наблюдается улучшения симптомов, лечение следует прекратить (уровень доказательности: экспертный консенсус. Качество доказательств: нет доступных данных о длительно продолжающемся применении хондроитина сульфата). Отмечается, что хондроитина сульфат, как правило, безопасен, хотя может усиливать антикоагулянтный эффект варфарина. Поэтому эксперты рекомендуют по возможности избегать сочетанного приема хондроитина сульфата с варфарином; в противном случае пациентам при первичном назначении потребуется

более частое наблюдение за международным нормированным соотношением (МНО).

В рекомендациях EULAR-2018 указано, что хондроитина сульфат может быть использован у пациентов с ОА кистей рук для облегчения симптомов и улучшения функции суставов [2]. Рекомендации основаны на уровне доказательности 1b, уровне убедительности рекомендаций А и уровне согласия (в баллах) между экспертами в формировании данной рекомендации – $7,3 \pm 2,7$ (оценка менее 10 свидетельствует о неполном согласии экспертов с данной рекомендацией). Уровень доказательности определен на основании одного клинического исследования (162 пациента), согласно которому через 6 месяцев выявлено преимущество хондроитина сульфата (в суточной дозе 800 мг *per os*) над плацебо в уменьшении боли при ОА кистей (различие по шкале ВАШ 8,7 мм; $p = 0,016$), улучшении функции (различие в баллах по шкале FIHOA 2,14; $p = 0,008$). В исследовании применяли рецептурный препарат хондросульф (Chondrosulf; IBSA) на основе высокоочищенного хондроитина-4, -6 сульфата в концентрации не менее 95%. В то же время эксперты считают, что в настоящее время на европейском рынке нет лекарственных препаратов, обладающих влиянием на течение заболевания, и поэтому имеющиеся продукты не следует пропагандировать как обладающие свойствами замедлять прогрессирование болезни [2].

Эксперты RACGP (Австралия, 2018) приняли решение об «условной рекомендации против применения» БАД на основе хондроитина для лечения ОА коленных и/или тазобедренных суставов (доказательства эффективности очень низкого качества для ОА коленных и низкого качества для тазобедренных суставов) [5]. Рабочая группа отметила, что большие исследования, финансируемые государством, не продемонстрировали эффекта по сравнению с плацебо, а небольшие исследования, спонсированные производителями и продемонстрировавшие положительные результаты, были низкого качества. В то же время в метаанализе 16 исследований наблюдалось клинически и статистически значимое снижение боли при приеме хондроитина сульфата по сравнению с плацебо и улучшение функции в краткосрочной перспективе (до трех месяцев), которое уменьшалось до клинически незначимого через 6–12 месяцев, и через 24 месяца никакого эффекта не выявлено. Во всех исследованиях риск побочных эффектов был сопоставим с плацебо. Обсуждение происходило в контексте затрат, связанных с использованием БАД, и конкурирующих приоритетов в лечении. Эксперты высказали опасения, что применение БАД может оказаться более привлекательным для пациентов по сравнению с более эффективными вмешательствами на фоне возможного влияния прямого маркетинга производителей БАД. В то же время эксперты указали, что, если пациент принимает хондроитин и чувствует заметное уменьшение симптомов, не стоит препятствовать его использованию, т. к. даже если имеет место эффект плацебо, то он тоже может быть важен. Обычная доза составляет 800–1200 мг в день в виде таблетки, капсулы или порошка. В настоящее время хондроитина

сульфат является одним из широко используемых в Австралии безрецептурных продуктов (nutraceutical products).

В рекомендациях OARSI-2019 хондроитина сульфат рассматривался в качестве «нутрицевтического препарата» (БАД), и эксперты выступили против того, чтобы рекомендовать (уровень рекомендаций 4A, 75% экспертов против применения) его для лечения ОА коленных, тазобедренных суставов или при множественном ОА (из-за низкого качества доказательств) [12].

Эксперты NICE-2017 (с обновлениями 2019 г.) рассмотрели возможность применения хондроитина сульфата для лечения остеоартрита на основании анализа 43 исследований (общее число пациентов 9 110, большинство с остеоартритом коленного сустава), в которых хондроитина сульфат сравнивался с плацебо или другими «продуктами» в контрольных группах пациентов [13]. В исследованиях с наблюдением как менее, так и более 6 месяцев хондроитина сульфат ассоциировался со значительным снижением боли по сравнению с плацебо. Однако эксперты оценили качество доказательств, полученное в исследованиях, как низкое, а при проведении метаанализа наблюдалась высокая гетерогенность. После рассмотрения всех данных (в т. ч. исследования CONCEPT) эксперты сочли целесообразным сформулировать рекомендации врачам следующим образом: несмотря на то что хондроитина сульфат может облегчать боль, не следует предлагать его для лечения ОА, т. к. имеющаяся доказательная база ограничена и неопределенна. Кроме того, в настоящее время препараты хондроитина сульфат рецептурного качества не лицензированы в Великобритании, а препараты, отпускаемые без рецепта, не всегда оцениваются с точки зрения их состава и эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При обобщении данных становится очевидным, что биоактивный концентрат Алфлутоп и гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) присутствуют только в рекомендациях, одобренных Российским обществом терапевтов [7]. Следует обратить внимание на качественную составляющую сбора доказательств. В рекомендациях, в частности, говорится: «...доказано, что препарат (Алфлутоп) обладает симптоматическим, противовоспалительным и структурно-модифицирующим эффектами». Однако никаких ссылок на исследования не указано. Фактически то же самое написано и о Румалоне. Возможно, именно поэтому в рекомендациях общества ревматологов Алфлутоп и Румалон не упоминаются. В базе данных PubMed последняя зарегистрированная публикация о Румалоне относится к 2001 г., публикаций по Алфлутопу не зарегистрировано. В российской базе данных eLibrary (на декабрь 2019 г.) зарегистрировано 7 публикаций, посвященных Румалону и 128 – Алфлутопу. Учитывая, что в данной статье не предполагалось оценивать эффект препаратов на основании публикаций о результатах отдельных исследований, соответственно,

содержание статей, размещенных в базе данных eLibrary, не обсуждается. Таким образом, возможно, потребуется повторный анализ опубликованных исследований и рассмотрение вопроса о целесообразности применения Алфлутопа и Румалона при ОА.

Хондроитина сульфат, согласно базе данных PubMed, представлен в более 18 тыс. публикаций, в т. ч. более 400 за 2019 г. В российской базе данных eLibrary зарегистрировано 467 публикаций, посвященных применению хондроитина сульфата.

Наиболее трудоемкой представляется задача сегментации и группировки данных исследований для раздельной оценки эффективности и безопасности зарегистрированных лекарственных средств, БАД фармацевтического качества и биодобавок, произведенных без соблюдения стандартов GMP или на основе субстанций нефармацевтического (пищевого) качества. Следует отметить, что в производстве используются три сорта сырья: фармацевтическое сырье – соответствует фармацевтическим стандартам, пищевое сырье – стандартам, установленным для потребления человеком, кормовая категория – стандартам, установленным для потребления животными. Отсутствие систематизации, а порой и информации о статусе препаратов объясняет, почему при анализе результатов исследований экспертами разных стран получены столь разнородные данные.

Так, судя по информации, представленной на сайте Drugs.com (США), неясно, как именно зарегистрирован хондроитина сульфат в ряде стран: как лекарственный препарат или как биодобавка. Именно поэтому целесообразно обратить внимание на само понятие «препарат фармацевтического качества». Так, в ESCEO-2019 подчеркивается, что это препарат, соответствующий требованиям руководства Европейского лекарственного агентства (EMA) – EMEA/CHMP/BMWP/42,832/05 Rev. 1; 2014). Для него должны быть представлены данные, демонстрирующие сопоставимость с эталонным лекарственным средством на основании физико-химических и биологических тестов *in vitro*, наблюдательных программ и клинических исследований. EMA определяет Pharmaceutical Quality Systems (Система фармацевтического качества) как «высокое качество каждой произведенной единицы» и «удовлетворение потребностей клиентов» [16]. По данным FDA (США), фармацевтическое качество является основой, которая позволяет пациентам и потребителям быть уверенными в безопасности и эффективности своих лекарств⁴. Продукты фармацевтического качества производятся только на предприятиях, которые следуют протоколу cGMP (Certified Good Manufacturing Practices), гарантирующему качество и чистоту продукта. Стандарт распространяется на все категории ЛС и прописывает общие требования к их изготовлению и контролю качества, а также конкретные требования к производству активных фармацевтических субстанций и отдельных видов лекарственных препаратов. Надо заметить, что GMP – это не

⁴ <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/pharmaceutical-quality-resources>. Accessed: 12.02.2020.

добровольный, а обязательный набор правил, поэтому он подлежит проверке государством.

В Российской Федерации все проанализированные в обзоре препараты: 10 наименований хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидный комплекс и не имеющий МНН препарат Алфлутоп – зарегистрированы как лекарственные препараты. Учитывая сказанное, было бы целесообразно оценить, являются ли все перечисленные лекарственные средства препаратами фармацевтического качества или их полноценными аналогами по качественному и количественному составу, безопасности, а также с позиции нормативной документации и регуляторных органов.

Вероятно, разные подходы стран к регистрации и требованиям к лекарственным препаратам обуславливают в последующем различия в рекомендациях по применению тех или иных препаратов. Эксперты Великобритании считают, что они не могут рекомендовать препараты, которые не оцениваются с точки зрения их эффективности и чистоты. И поскольку хондроитина сульфата как препарат фармацевтического качества в Великобритании не лицензирован, в рекомендациях присутствует «промежуточная позиция»: отмечены доказательства эффективности хондроитина сульфата, полученные в исследовании, но информация о нем размещена в разделе «*Nutritional supplements and herbal remedies*» [13]. В рекомендациях ESECEO-2019 подчеркивается, что на рынке многих стран сегодня доступны многочисленные «продукты», включающие в себя хондроитина сульфат, и эти «продукты» могут быть как препаратами фармацевтического качества, так и низкокачественными пищевыми добавками. Поэтому рекомендации по применению препаратов должны основываться только на подтвержденных доказательных данных, которые относятся только к «фармацевтическому рецептурному препарату».

Эксперты на примере хондроитина сульфата подчеркивают, что «продукты», доступные в качестве пищевых добавок, не всегда проходят строгий контроль качества фармацевтических препаратов. Это подтверждают результаты исследования Restaino O.F. et al., в котором проведен анализ 25 пищевых добавок из 8 европейских стран и 2 фармацевтических препаратов [17]. Анализ выполнен с применением методов высокоеффективной анионообменной хроматографии с импульсным амперометрическим детектированием, эксклюзионной хроматографии с тройным детектированием, капиллярного электрофореза, моно- и двумерной ЯМР. Кроме того, биологическую активность оценивали *in vitro* на моделях первичных клеток синовиоцитов и хондроцитов человека. В исследовании показано, что 19 из 25 образцов показали более низкое содержание хондроитина сульфата, чем заявленное (до -60,3%). Смесь хондроитина сульфата животного происхождения с молекулами разной массы была определена более чем в 32% образцов. Только 1 из 5 биологически отобранных образцов обладает эффективным действием *in vitro*, практически сопоставимым с фармацевтическими препаратами.

Фактически аналогичные результаты представлены в другом исследовании. Stellavato A. et al. сравнили 10 различных пищевых добавок (все содержали, кроме хондроитина сульфата, глюкозамин) из разных европейских стран с двумя фармацевтическими препаратами, используя новые подходы и биохимические клеточные анализы [18]. Оценивались чистота, титр и происхождение хондроитина сульфата, проведены тесты *in vitro* с использованием одинаковой концентрации на первичных хондроцитах и синовиоцитах с точки зрения (i) жизнеспособности клеток, (ii) активации NF-кВ-опосредованного пути воспаления, (iii) олигомерного матриксного белка хряща (COMP-2), продукции IL-6 и IL-8. Содержание хондроитина сульфата было ниже заявленного в 9 из 10 образцов БАД. Цитотоксичность выявлена в 7 из 10 образцов БАД, тогда как фармакологические «продукты» сохранили жизнеспособность и уменьшили NF-кВ, COMP-2 и секреции воспалительные цитокины. Продукты фармацевтического качества продемонстрировали свойства, противодействующие воспалению и улучшающие физиологическое состояние хондроцитов и синовиоцитов человека.

Большинство БАД было цитотоксично при испытанных концентрациях, и только 3/10 из них показали сходство с фармакологическими продуктами *in vitro*. В 2019 г. Germain Honvo et al. повторно обобщили исследования по эффективности и безопасности хондроитина сульфата при ОА коленных суставов [19]. Основываясь на результатах методологически корректных исследований с низким риском предвзятости, авторы пришли к выводу, что только хондроитина сульфат фармацевтического качества может рассматриваться как препарат для лечения ОА, и подчеркивают, что полученные данные нельзя экстраполировать на другие препараты.

Обращает внимание, что в России на настоящий момент опубликованы 3 варианта рекомендаций, которые по некоторым позициям отличаются между собой, что безусловно затрудняет работу практических врачей. Вероятно, следует обсудить правила публикации (размещения в интернете) российских рекомендаций (авторских, консенсусных, от имени профессиональных сообществ врачей или созданных на основании Приказа Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Министерстве России 08.05.2019 № 54588). Так, например, в названии статьи Алексеевой Л.И. и Наумова А.В. указано, что это клинические рекомендации, но не указано названия профессиональных сообществ [8]. Поэтому возникает вопрос: это авторские рекомендации или рекомендации профессиональных сообществ врачей? В тексте отмечено, что в обсуждении консенсуса приняли участие более 100 экспертов из всех федеральных округов РФ. Более внимательно при подготовке рекомендаций следует также относиться и к ссылкам на исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая довольно противоречивые рекомендации различных профессиональных сообществ в отношении гликозаминогликан-пептидного комплекса, хондроитина сульфата и Алфлутопа, целесообразно повторное рассмотрение вопроса формулирования рекомендаций их применения при ОА.

Вероятно, требуют согласования следующие вопросы:

- все ли зарегистрированные в России лекарственные препараты, содержащие хондроитина сульфат, являются «препаратами фармацевтического качества», соответствующими требованиям, указанным в ESEO;
- следует ли рекомендовать все «продукты» с содержанием хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидный комплекс и Алфлутоп для лечения, или стоит

отказаться от применения препаратов/продуктов/БАД, которые не соответствуют критериям «препарата фармацевтического качества»;

- по каким критериям следует разделить «препараты и БАД фармацевтического качества» и «продукты нефармацевтического качества», какие исследования следует провести для этого.

Кроме того, возможно, следует рассмотреть также позицию азиатского консенсуса [6]: «оптимальное лечение боли при ОА в конечном итоге должно быть индивидуальным для каждого пациента». И в этом контексте сформулировать рекомендации по применению (или отказа от применения) препаратов и БАД без доказательной базы эффективности.



Поступила / Received 05.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2020

Принята в печать / Accepted 25.02.2020

Список литературы

1. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. (рабочая группа) *Остеоартроз: клинические рекомендации*. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»; 2016. Режим доступа: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Osteoartroz.pdf>.
2. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E., et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
3. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
4. Сидорова И. Обзор рынка хондропротекторов по итогам I полугодия 2013 года. *Ремедиум*. 2013;(9):39–43. Режим доступа: https://www.remedium.ru/state/na-zashchite-sustavov/?PAGEN_4=3.
5. The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis*. 2nd ed. East Melbourne, Vic: RACGP; 2018. Available at: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Clinical%20Resources/Guidelines/Joint%20replacement/Guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-OA-2nd-edition.pdf>.
6. Yabuki S., Ip A.K.K., Tam C.K., Murakami T., Ushida T., Wang J.H., Shin H.K., Sun W.Z., Williamson O.D. Evidence-Based Recommendations on the Pharmacological Management of Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain: An Asian Consensus. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(2):37–54. doi: 10.6859/aja.201906_57(2).0003.
7. Наумов А.В., Алексеева Л.И. Российское научное медицинское общество терапевтов. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации*. М.; 2016. 40 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%BD%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
8. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартира с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). *Доктор.Ru*. 2017;5(134):51–69. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/archive/kardiologiya/doktor-ru-5-134-2017-kardiologiya-terapiya/> (дата обращения: 4.01.2020).
9. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T., et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic
- and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–474. doi: 10.1002/acr.21596.
10. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M., Prevete I., Sciré C.A., Bagnato G., et al. Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Italian Society for Rheumatology. Reumatismo*. 2013;65(4):167–185. doi: 10.4081/reumatismo.2013.167.
11. Kielly J., Davis E.M., Marra C. Practice guidelines for pharmacists: The management of osteoarthritis. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150(3):156–168. doi: 10.1171/1715163517702168.
12. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
13. NICE. *Osteoarthritis: Care and management in adults*. London: National Clinical Guideline Centre; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177>.
14. Newberry S.J., FitzGerald J., SooHoo N.F., Booth M., et al. *Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Report No.: 17-EHC011-EF. doi: 10.2397/AHQEPCCER190.
15. Lin K.W. Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2018;98(9):603–606. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/1101/p603.html>.
16. Haddad Gh., Baseman H.S., Calvaresi D., Lamb L., et al. *Quality Risk Manager for Manufacturing Systems*. Technical Report No 54-5. Parenteral Drug Association; 2017. Available at: https://store.pda.org/TableOfContents/TR54-5_TOC.pdf.
17. Restaino O.F., Finamore R., Stellavato A., Diana P., et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym*. 2019;15(22):114–984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984.
18. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V., Finamore R., et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.
19. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.

References

1. Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A. (Work Team). *Osteoarthritis: clinical guidelines*. All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia"; 2016. (In Russ.) Available at: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Osteoartroz.pdf>.
2. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E., et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
3. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
4. Сидорова И. Хондропротекторный рынок в первом полугодии 2013 года. *Ремедиум*. 2013;(9):39–43. (In Russ.) Available at: https://www.remedium.ru/state/na-zashchite-sustavov/?PAGEN_4=3.
5. The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis*. 2nd ed. East Melbourne, Vic: RACGP; 2018. Available at: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Clinical%20Resources/Guidelines/Joint%20replacement/Guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-OA-2nd-edition.pdf>.
6. Yabuki S., Ip A.K.K., Tam C.K., Murakami T., Ushida T., Wang J.H., Shin H.K., Sun W.Z., Williamson O.D. Evidence-Based Recommendations on the Pharmacological Management of Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain: An Asian Consensus. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(2):37–54. doi: 10.6859/aja.201906_57(2).0003.

7. Naumov A.V., Alekseeva L.I. Russian Scientific Medical Society of Therapists. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%88%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%88/REK-osteo2016.pdf>.
8. Alekseeva L.I., Naumov A.V. Management of osteoarthritis with comorbidity in general medical practice (clinical guidelines). *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2017;5(134):51–69. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/archive/kardiologiya/doktor-ru-5-134-2017-kardiologiya-terapiya/>.
9. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T., et al American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–474. doi: 10.1002/acr.21596.
10. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M., Prevete I., Sciré C.A., Bagnato G. et al. Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Italian Society for Rheumatology. Reumatismo*. 2013;65(4):167–185. doi: 10.4081/reumatismo.2013.167.
11. Kielly J., Davis E.M., Marra C. Practice guidelines for pharmacists: The management of osteoarthritis. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150(3):156–168. doi: 10.1177/1715163517702168.
12. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
13. NICE. *Osteoarthritis: Care and management in adults*. London: National Clinical Guideline Centre; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177>.
14. Newberry S.J., Fitzgerald J., SooHoo N.F., Booth M., et al. *Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Report No.: 17-EHC011-EF. doi: 10.23970/AHQEPCCER190.
15. Lin K.W. Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2018;98(9):603–606. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/1101/p603.html>.
16. Haddad G.H., Baseman H.S., Calvaresi D., Lamb L. et al. *Quality Risk Manager for Manufacturing Systems*. Technical Report No 54-5. Parenteral Drug Association; 2017. Available at: https://store.pda.org/TableOfContents/TR54-5_TOC.pdf.
17. Restaino O.F., Finamore R., Stellavato A., Diana P. et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym*. 2019;15(222):114–984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984.
18. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V., Finamore R. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.
19. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.

Информация об авторах:

Самородская Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101900, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; e-mail: samor2000@yandex.ru

Степченков Владимир Иванович, магистрант направления «Промышленная фармация», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: vstepchenkov@icloud.com

Information about the authors:

Irina V. Samorodskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy Pereulok, Moscow, 101990, Russia; e-mail: samor2000@yandex.ru

Vladimir I. Stepchenkov, Undergraduate in Industrial Pharmacy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia” (RUDN University); 8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: vstepchenkov@icloud.com

Недооцененная сила. Плацебо и ноцебо в медицине

А.О. Буеверов, ORCID: 0000-0002-5041-3466, e-mail: bcl72@yandex.ru

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

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Под термином плацебо понимают вещество без лечебного действия, которое улучшает состояние здоровья из-за убеждения пациента в том, что это вещество эффективно. Термин происходит от латинского “placere” – «буду радовать» или «сделаю добро». Плацебо является универсальным средством оценки немедикаментозных эффектов в рандомизированных контролированных исследованиях с целью установления истинного фармакологического действия лекарственного средства. Примеры действия плацебо можно найти в любой области медицины, однако отсутствует концептуальная основа, которая интегрировала бы его в повседневную клиническую практику, а также соответствующие программы медицинского образования. Рассматриваются три основных механизма плацебо-эффекта: модель ожидания, рефлекторная обусловленность и нейромедиаторная модель; следует учитывать, что данные гипотезы могут дополнять друг друга.

Ноцебо определяется как вещество, не имеющее лечебного действия, но ухудшающее состояние принимающего его человека из-за негативных убеждений и ожиданий последнего. Ноцебо-эффект, согласно ряду исследований, может модулироваться холецистокинином. Существуют доказательства, что холецистокинин индуцирует гипералгезию, превращая тревогу в боль. Согласно модели отрицательного ожидания, ноцебо индуцирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которая повышает плазменные концентрации адренокортикопротного гормона и кортизола. Интерес к ноцебо усилился в последние годы в связи с внедрением в клиническую практику биосимилляров иммунобиологических препаратов. Накапливаются сообщения о более высокой частоте прекращения приема лекарств пациентами, переключившимися с оригинальных препаратов на биосимилляры, в открытых исследованиях по сравнению со слепыми, что позволяет предположить ноцебо-эффект. Концептуальная основа персонализированной психофармакотерапии предусматривает максимизацию плацебо-эффекта и минимизацию ноцебо-эффекта с целью улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: плацебо, ноцебо, история, лечение, исследования

Для цитирования: Буеверов А.О. Недооцененная сила. Плацебо и ноцебо в медицине. *Медицинский совет*. 2020;(4):162–167. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-162-167.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Underappreciated power. Placebo and nocebo in medicine

Alexey O. Bueverov, ORCID: 0000-0002-5041-3466, e-mail: bcl72@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimiirskiy; 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The term placebo is defined as a substance with no therapeutic effect that improves health by convincing the patient that the substance is effective. The term comes from the Latin “placere”, meaning “I will delight” or “do good”. Placebo is a universal tool for evaluating non-medical effects in randomized controlled trials to determine the true pharmacological effect of a drug. Examples of placebo action can be found in any field of medicine, but there is no conceptual basis that integrates it into everyday clinical practice, nor is there a corresponding medical education programme. Three main mechanisms of placebo effect are considered: the expectation model, reflective causality and the neurotransmitter model; it is necessary to take into account that these hypotheses may complement each other.

Nocebo is defined as a substance that has no therapeutic effect, but worsens the condition of the person receiving it because of the negative beliefs and expectations of the person. Nocebo effect, according to several studies, can be modulated by cholecystokinin. There is evidence that cholecystokinin induces hyperalgesia, “turning” anxiety into pain. According to the negative expectation model, nocebo induces hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which increases plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone and cortisol. Interest in nocebo has increased in recent years due to the introduction of immunobiological biosimilars in clinical practice. There are reports of a higher frequency of drug withdrawal by patients switching from original drugs to biosimilars in open trials compared to blind ones, suggesting a nocebo effect. The conceptual basis of personalized psychopharmacotherapy is to maximize placebo effect and minimize nocebo effect in order to improve treatment outcomes.

Keywords: placebo, nocebo, history, treatment, research

For citation: Bueverov A.O. Underappreciated power. Placebo and nocebo in medicine. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):162–167. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-162-167.

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

ПЛАЦЕБО КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ МЕДИЦИНЫ

Rp. Aquae fontis 100,0

Illae repetite 40,0

Eaedem destillatae 12,0

Hydrogenii protoxydati 0,32

Nil alina 1,25

M.D.S. По 1–2 капли 2–3 раза в день

Перевод приведенной выше старинной прописи несложен: остроумный автор предлагает смешать воду с водой, добавить «nil alina» («ничего более») и принимать в предписанной дозировке. Непонятные большинству пациентов загадочные названия компонентов, помноженные на авторитет врача, могут проявить эффект в лечении не только психогенных расстройств, но и многих соматических болезней. Данный текст цитируется по статье А. Гребенева и А. Охлобыстина [1], которые, в свою очередь, ссылаются на В. Василенко. Далее следы рецепта теряются в глубине веков. Однако эта «лекарственная комбинация» остается актуальной и поныне.

Под плацебо обычно понимают вещество без лечебного действия, которое улучшает состояние здоровья из-за убеждения пациента в том, что это вещество эффективно [2]. Термин происходит от латинского «placere» – «буду радовать» или «сделаю добро». Плацебо является универсальным средством оценки немедикаментозных эффектов в рандомизированных контролированных исследованиях (РКИ) с целью установления истинного фармакологического действия лекарственного средства [3]. История плацебо насчитывает многие столетия и в значительной степени связана с общей историей медицины. В 18-м веке врач из Новой Англии Э. Перкинс утверждал, что многие болезни можно излечить с помощью «магнитных эффектов» металлических палочек, названных его именем. Позже Д. Хейгарт провел эксперимент с палочками Перкинса, окрашивая деревянные палочки металлической краской для применения у пациентов с ревматическими заболеваниями. В эксперименте Хейгарта у одних и тех же пациентов был получен одинаковый эффект при использовании как металлических, так и деревянных палочек [4].

Примеры действия плацебо можно найти в любой области медицины. К середине XX века стали накапливаться данные по плацебо-эффектам в хирургии. В 1939 г. итальянский хирург Д. Фиески предложил вмешательство, заключающееся в двусторонней перевязке внутренних грудных артерий у больных стенокардией, что приводило к усилению коронарного кровотока. Автором получены феерические результаты: у 75% пациентов отмечено улучшение, а четверть была признана вылеченной. Однако через 20 лет Л. Кобб проверил гипотезу Фиески в контролированном исследовании: одной группе пациентов проведена операция Фиески, другой – выполнены разрезы, имитирующие вмешательство. Различий в результатах лечения в группах выявлено не было [5].

В 2002 г. сходное по дизайну РКИ проведено Б. Мозли в группе больных гонартрозом, разделенной им на три подгруппы. В первой подгруппе было выполнено артро-

скопическое удаление пораженного хряща, во второй – промывание суставной полости, в третьей – имитация оперативного вмешательства; послеоперационное лечение в подгруппах было одинаковым. Результаты не продемонстрировали каких-либо различий в эффективности лечения [6]. Хотя рассмотренные исследования разделяют почти полвека, они оба инициировали дискуссию по этическим аспектам.

В 1987 г. К. Томас продемонстрировал важность «правильного диагноза» в успехе лечения. 200 участников, у которых выявлены неопределенные проблемы со здоровьем, были разделены на две группы. Пациентам первой группы врач выразил неуверенность в диагнозе, второй же было сообщено, что диагноз установлен и следствием лечения ожидается полное выздоровление. Обе группы получали одинаковую неспецифическую терапию. Через 2 недели выздоровело 39% участников в первой группе, во второй же доля выздоровевших составила 64% [7].

В метаанализе, включившем 117 исследований по лечению язвенной болезни, продемонстрирована роль доверия к лекарству. Когда в 1975 г. на фармацевтическом рынке появился первый Н2-блокатор циметидин, он обусловливал положительные результаты у 80% пациентов, но со временем этот показатель упал до 50%. Аналогичная ситуация повторилась позже с Н2-блокатором 2-го поколения ранитидином. Кроме того, в этом метаанализе было показано, что эффект плацебо оказывается выше, если пациенты принимают три таблетки вместо двух [8].

Очевидно, что действие плацебо наиболее ярко проявляется при функциональной патологии. Так, метаанализ 6 РКИ, включавших 555 больных синдромом раздраженного кишечника, показал, что частота эффективности плацебо в отношении качества жизни варьировалась от 25% до 59% с медианой 41,4% [9]. Вместе с тем течение и органических заболеваний значительно улучшается на фоне применения плацебо. Например, при язвенном колите легкой и средней тяжести и легкого течения в стадии обострения через 15–42 дня плацебо-терапии у 52% больных улучшились клинические показатели, у 59% – эндоскопические данные; 51% больных, находившихся в стадии ремиссии и принимавших плацебо в течение 6–12 мес., избежали обострения [1].

В недавно опубликованном обзоре суммированы данные по роли плацебо в процессе реабилитации пациентов с черепно-мозговой травмой, что ранее считалось не имеющим доказательной базы. Авторы рассматривают как психологические, так и нейробиологические процессы, лежащие в основе плацебо-эффекта у этих больных, подчеркивая их взаимодополняющую роль [10].

КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

Рассматриваются три основных механизма плацебо-эффекта: модель ожидания, рефлекторная обусловленность и нейромедиаторная модель. Необходимо подчеркнуть, что данные гипотезы не являются взаимоисключающими.

Модель ожидания объясняет, как мысли и убеждения могут оказывать влияние на нейрохимические реакции в организме, приводя к значимому гормональному и иммунологическому ответу, что хотя и относится к эффекту плацебо, но на самом деле является истинным терапевтическим эффектом. Основную роль в этом феномене играет индивидуальная «система убеждений» – важная часть психической модели процесса исцеления, включающей собственно болезнь, поиск помощи, встречу с врачом и получение лечения [3, 11].

Рефлекторная обусловленность объясняет плацебо-эффект принципами условного рефлекса Павлова. Опыт имевшего место ранее улучшения действует как условный стимул, порожденный предыдущим положительным опытом. Хотя эти две модели поначалу воспринимались как параллельные, сегодня преобладает мнение, что они не противоречат друг другу и работают в качестве взаимодополняющих. Так, в случае анальгезии, обусловленной плацебо, предполагают, что этот ответ модулируется в основном моделью ожидания, но может включать и модель обусловленности, которая представляет собой интеграцию предшествующего опыта [12]. Следует заметить, что механизмы, ответственные за эффекты плацебо, могут работать без осознания пусковых сигналов [13].

Согласно *нейромедиаторной модели* (называемой также опиоидной), эндорфины высвобождаются в ответ на плацебо-стимул, играя важную роль в ответе на него. Доказательствами этой модели являются изменения в активности опиоидергических участков головного мозга при применении плацебо, аналогичные реакции мозга на активное вещество, а также подтверждение прямого высвобождения опиоидов методами молекулярной визуализации. Нейробиологические исследования показали, что анальгезию плацебо, достигаемую посредством моделей ожидания и обусловленности, можно копировать применением опиоидного антагониста налоксона, что подтверждает участие опиоидной системы в вышеуказанных механизмах. Позже появились доказательства роли и других нейромедиаторов [14]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии установлено сходное усиление метаболической активности при применении как флуоксетина, так и плацебо в префронтальной коре [15]. Как известно, префронтальная кора определяет такие функции, как когнитивная оценка, восстановление памяти и эмоциональная модуляция; более того, было продемонстрировано, что потеря префронтального контроля связана с прекращением ответа на плацебо [11]. Дальнейшие исследования показали, что в отношении лечения боли лучшие результаты достигаются, когда пациент осведомлен о введении лекарства по сравнению с применением обезболивающего «вслепую». Это доказывает, что общая эффективность лечения определяется суммированием его фармакологического действия с психосоциальными факторами [2].

Идентификация «центров вознаграждения», в которых в качестве основного медиатора присутствует дофамин, позволяет рассматривать его в качестве весьма важного компонента физиологии ответа на плацебо.

Однонуклеотидные полиморфизмы гена катехол-О-метилтрансферазы, метаболизирующей дофамин, влияют на концентрацию дофамина в префронтальной коре и, соответственно, на интенсивность плацебо-ответа. Также активно изучаются гены, кодирующие опиоидные, эндо-каннабиноидные и серотониновые рецепторы [14, 16]. Совокупность генов, кодирующих ответственные за плацебо-эффект медиаторы и рецепторы, в последние годы обозначается термином «плацебом» [16]. Изучение плацебома повышает возможность использования генетического скрининга для выявления лиц, реагирующих на плацебо, и, таким образом, улучшения результатов лечения. Кроме того, вероятное взаимодействие между молекулярными путями реализации плацебо-эффекта и лекарственного средства заслуживает внимания при разработке дизайна РКИ.

Помимо рассмотренных, существуют и иные объяснения механизмов действия плацебо, такие как спонтанное выздоровление, флюктуация симптомов, улучшение при параллельных методах лечения, ошибки в оценке субъективных эффектов и, наконец, нежелание пациента огорчать своего врача. С другой стороны, развитию плацебо-эффекта способствует активно выражаемое врачом желание помочь больному, его убежденность в верности своих действий и умение убедить в этом пациента [17]. Это емко описано латинским выражением «*homo homini medicamentum est*». Генетическая предрасположенность к плацебо-эффекту продемонстрирована только в отношении депрессии и социальной тревоги [2].

Наиболее ярко проявляется влияние плацебо в области психиатрии, особенно при лечении депрессии. По данным некоторых авторов, до 80% успеха лечения депрессии следует отнести к плацебо-эффекту [18], при этом существует определенная его зависимость от новизны и рекламной «узнаваемости» антидепрессантов. Тем не менее плацебо-эффект проявляется раньше развития фармакологического действия антидепрессантов, имеет тенденцию к быстрому прерыванию и плохо сохраняется в течение длительного времени [19]. С другой стороны, отсутствие ответа на психотропные препараты может быть связано с предрассудками в отношении психических расстройств, рассматриваемых как нечто абстрактное и, соответственно, не подлежащее лечению. Если ранее плацебо-эффект в лечении алкогольной зависимости и шизофрении ставился под сомнение, то теперь появляется все больше доказательств его присутствия [20].

TERRA INCOGNITA НЕМАСКИРОВАННОГО ПЛАЦЕБО

Выше были изложены современные представления о действии «классического» плацебо. Несмотря на то что оно регулярно открывает перед нами новые грани, накопленные знания позволяют выстроить систему, на основании которой можно прогнозировать определенные эффекты. Значительно более туманна ситуация с немаскированным, или открытым, плацебо, когда от больного никто не скрывает, что ему дают инертное вещество, – проще говоря, пустышку. Которая, тем не менее работает [21, 22].

Так, у больных синдромом раздраженного кишечника назначение немаскированного плацебо привело к значимому уменьшению симптоматики уже на 11-й день с сохранением эффекта на 21-й день (конечная точка). Анализ по группам симптомов показал достоверное, по сравнению с отсутствием терапии, улучшение общего самочувствия, качества жизни и уменьшение выраженности симптомов болезни [23].

Накапливаются данные и открытого плацебо-эффекта и при органической патологии. В 21-дневном РКИ изучалось действие открытого плацебо на симптомы астении у онкологических больных. Участниками было констатировано уменьшение утомляемости в среднем на 23% и повышение качества жизни на 35%. Обсуждая психологические механизмы действия открытого плацебо, авторы подчеркивают, что они нуждаются в дальнейшем изучении. У большинства участников исследования исходная симптоматика характеризовалась рефрактерностью: у них применялись ранее многочисленные методы лечения, не приводящие к значимому эффекту. Видимо, немаскированное плацебо явилось для них своего рода терапией отчаяния (авторами употребляется словосочетание «трагический оптимизм») [24]. Не исключено, что эту гипотезу действия немаскированного плацебо можно экстраполировать и на другие заболевания. Расшифровка же биохимических механизмов пока ждет своего исследователя.

НОЦЕБО КАК АНТИПОД ПЛАЦЕБО

Ноцебо определяется как вещество, не имеющее лечебного действия, но ухудшающее состояние принимающего его человека из-за негативных убеждений и ожиданий последнего [2, 13]. Слово происходит от латинского «посеге», что означает «причиню вред». Во второй половине XX века стало понятно, что отрицательные убеждения и ожидания могут привести к ухудшению состояния здоровья или уменьшению терапевтического эффекта [12]. Механизмы, ответственные за действие ноцебо, как и в случае с плацебо, иногда реализуются без осознания пусковых сигналов [13]. Хотя ноцебо-эффект может проявиться у любого пациента, отдельные группы, такие как женщины и лица с тревожными расстройствами, к нему наиболее восприимчивы [25].

В то время как эффект плацебо, по крайней мере частично, обусловлен опиоидными сигналами, ноцебо-эффект, согласно ряду исследований, может модулироваться холецистокинином. Существуют доказательства, что холецистокинин индуцирует гипералгезию, превращая тревогу в боль. Согласно модели отрицательного ожидания, ноцебо индуцирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которая повышает плазменные концентрации адренокортикопротного гормона (АКТГ) и кортизола. Гипералгезия, обусловленная ноцебо, наряду с гиперпродукцией АКТГ и кортизола, могут быть ингибированы диазепамом, что также указывает на патофизиологическую роль тревоги [26]. Доказательств влияния генетических факторов в развитии ноцебо-эффекта до сих пор не получено [2, 26].

Следует иметь в виду, что в клинической практике ноцебо может оказывать не менее сильное действие, чем плацебо. В этом аспекте трудно переоценить отношения «врач – пациент», которые могут способствовать лечению, препятствовать ему либо быть нейтральными. Вербально или невербально врач порой посыпает больному сообщение, которое уменьшает его надежду на улучшение. В качестве классического примера можно привести стандартный вопрос пациента после установления серьезного диагноза: «сколько я проживу?». Потенциальная сила утверждения «вам осталось шесть месяцев» хорошо известна. В книге «Биология веры» Б. Липтон приводит пример больного раком пищевода после радикального лечения, которого тем не менее предупредили о неизбежности рецидива. Спустя некоторое время пациент «ожидало» скончался, но на аутопсии признаков рецидива опухоли обнаружено не было [17]. Возникает вопрос, что же послужило причиной его смерти, если это был не рак, и других смертельных заболеваний при вскрытии также не нашли? Он умер, потому что верил, что умрет?

С 2010-х гг. интерес к ноцебо существенно усилился в связи с широким внедрением в клиническую практику биосимиляров (биоаналогов) иммунобиологических препаратов. Повсеместно отмечается более высокая частота прекращения приема лекарств пациентами, переключившимися с оригинальных препаратов на биосимиляры, в открытых исследованиях по сравнению со слепыми, что позволяет предположить ноцебо-эффект [27–29]. Относительно низкая стоимость, являющаяся серьезным конкурентным преимуществом биосимиляров, в глазах пациента становится значимым недостатком. Более дешевое средство, пусть и доказавшее аналогичную эффективность в сравнении с оригиналом в многочисленных исследованиях, вызывает подсознательное отторжение. «Лекарство дорогое, значит, должно помочь», говорит И. Муравьева в советском фильме «Карнавал». Видимо, недорогое поможет вряд ли...

В проспективном наблюдательном исследовании 15% пациентов с ревматической патологией в течение 1 года после перехода с оригинального инфликсимаба на биосимиляр прекратили терапию, несмотря на объективную положительную динамику [30]. Далее, в большом проспективном РКИ эти результаты были подтверждены: почти четверть пациентов прервали терапию биосимиляром вследствие субъективного (без объективного подтверждения) ухудшения состояния [31].

Феномен ноцебо проявляется и в отношении дженериков других препаратов. Например, в исследовании анальгетической эффективности сильнодействующего опиоида ремифентанила было установлено, что «отрицательное ожидание» у здоровых добровольцев, испытывающих термическую боль, нивелировало его анальгетическое действие [32]. В ряде работ продемонстрировано, что этот феномен сопровождался изменениями метаболической активности гиппокампа [29].

После изучения инструкции к препарату побочные эффекты, обозначенные в ней как «очень частые» и «частые», 51,9% и 45,0% участников прогнозировали их

возникновение у себя как «очень вероятное» или «вероятное» соответственно. Этот показатель снизился до 8,1% для «нечастых», 5,8% – для «редких» и до 4,1% – для «очень редких» нежелательных явлений [33]. «И, боже вас сохрани, не читайте до обеда советских газет», говорит профессор Преображенский доктору Борменталю в «Собачьем сердце» М. Булгакова. То же самое можно посоветовать нашим пациентам в отношении инструкций к препаратам. Инструкции пишутся для врачей.

ПЛАЦЕБО, НОЦЕБО И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Концептуальная основа креативной психофармакотерапии включает в себя персонализацию схемы лечения с целью улучшения его результатов. Среди прочего, она предусматривает максимизацию плацебо-эффекта и минимизацию ноцебо-эффекта (табл.) [11, 34]. Следует учитывать, что такие черты, как повышенная возбудимость и склонность к пессимизму, могут предрасполагать к феномену эффекта ноцебо [35]. Хорошо известно, что депрессивный и тревожный человек хуже, чем позитивный, реагирует на лечение, а психически лабильные люди чаще ощущают побочные эффекты лекарств [2, 3, 9, 12, 20]. Информация о трудностях, которые могут возникнуть во время лечения, нередко повышают склонность внушаемого человека к их развитию. В качестве примера можно привести исследование побочного действия аспирина, проведенного в трех американских клиниках. В первых двух участников преду-

преждали о возможном нежелательном действии аспирина на пищеварительный тракт, в третьей же такого предупреждения сделано не было. Среди предупрежденных участников гастроинтестинальных побочных эффектов было в три раза (!) больше по сравнению с группой, которая не получила фоновой информации [2].

В современной медицине отсутствует концептуальная основа, которая интегрировала бы плацебо в повседневную клиническую практику, а также соответствующие программы медицинского образования [36]. Естественно, плацебо-эффект не должен становиться оправданием для терапии с отсутствием доказательной базы, шарлатанства и злоупотребления служебным положением. Вместе с тем его необходимо учитывать в комплексе факторов, определяющих успех любого лечения.

Критики плацебо контролированных исследований считают, что неэтично давать плацебо даже при наличии информированного согласия, когда существует одобренное лекарство: получается, что пациента просят пожертвовать собой ради благополучия других. Они полагают, что в скором времени плацебо будет разрешено в небольшом количестве РКИ, большая же часть станет проводиться с активными препаратами. Надо заметить, эта позиция не является общепринятой, хотя уже сейчас плацебо обычно не применяется при тяжелых заболеваниях, для которых существует эффективное лечение. С этической точки зрения проблемы могут возникать не только при планировании РКИ, но и при рутинном клиническом назначении плацебо-терапии. В любой ситуации основная задача клинициста по-прежнему заключается в том, чтобы действовать в соответствии с интересами пациента, и не забывать, что роль врача важнее, чем роль исследователя [11, 37, 38]. Следует помнить о важности феноменов плацебо и ноцебо, осознавать их потенциальную пользу и вред и включать соответствующие разделы в образовательные циклы для медицинских работников.

Очевидно, что время для создания клинических рекомендаций еще не пришло, проблема требует глубокого всестороннего изучения. Поэтому вместо заключения – информация для размышления. В систематическом обзоре, включившем сообщения о лекарственной гепатотоксичности за 1964–2008 гг., констатировано более чем трехкратное повышение АЛТ в 0,1–1% случаев при применении плацебо [39]. Что это – гепатотоксичность якобы инертного плацебо? Или ноцебо-эффект?



Поступила / Received 12.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2020

Принята в печать / Accepted 20.03.2020

Таблица. Эффекты плацебо и ноцебо
Table. The effects of placebo and nocebo

Информация о лечении	
Плацебо	Ноцебо
Когнитивно-эмоциональные процессы	
Надежда, доверие, ощущение безопасности	Тревога, недоверие, опасение
Нейрофизиологические механизмы	
Дофамин, серотонин, опиоиды, эндорканабиноиды	Холецистокинин, АКТГ, кортизол
Эффект лечения	
Улучшение самочувствия, уменьшение объективной симптоматики	Ухудшение самочувствия, снижение комплаенса, ухудшение результатов лечения
Влияние на результат лечения	

Список литературы / References

- Гребенев А.Л., Охлобыстин А.В. Могущественное плацебо. *Врач*. 1994;(2):2–5.
Grebenev A.L., Okhlobystin A.V. Powerful placebo. *Vrach = The Doctor*. 1994;(2):2–5.
- Požgain I., Požgain Z., Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub*. 2014;26(2):100–107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909245>.
- Jopling D.A. *Talking cures and placebo effects*. OUP Oxford; 2008. 336 p.
- Jacobs B. Biblical origins of placebo. *J R Soc Med*. 2000;93(4):213–214. doi: 10.1177/014107680009300419.
- Cobb L.A., Thomas G.I., Dillard D.H., Merendino K.A., Bruce R.A. An evolution of internal mammary artery ligation by double-blind technique. *N Engl J Med*. 1959;260(22):1115–1118. doi: 10.1056/NEJM195905282602204.
- Moseley J.B., O’Malley K., Petersen N.J., Menke T.J., Brody B.A., Kuykendall D.H. et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002;347(2):81–88. doi: 10.1056/NEJMoa013259.
- Thomas K.B. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J*. 1987;294(6581):1200–1202. doi: 10.1136/bmj.294.6581.1200.
- Moerman D.E. Edible symbols: the effectiveness of placebos. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;364(1):256–268. doi: 10.1111/j.1749-6632.1981.tb34478.x.

9. Flik C.E., Bakker L., Laan W., van Rood Y.R., Smout A.J., de Wit N.J. Systematic review: the placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2223–2233. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2223.
10. Polich G., Iaccarino M.A., Kapchuk T.J., Morales-Quezada L., Zafonte R. Placebo effects in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2018;35(11):1205–1212. doi: 10.1089/neu.2017.5506.
11. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1207–1246. doi: 10.1152/physrev.00043.2012.
12. Manchikanti L., Giordano J., Fellows B., Hirsch J.A. Placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe – or simply foes? *Pain Physician.* 2011;14(2):157–175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412379>.
13. Jensen K.B., Kapchuk T.J., Kirsch I., Raicek J., Lindstrom K.M., Berna Ch. et al. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(39):15959–15964. doi: 10.1073/pnas.1202056109.
14. Hall K.T., Loscalzo J., Kapchuk T. Pharmacogenomics and the placebo response. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(4):633–635. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00078.
15. Kato S. Review of placebo effect and re-evaluation of psychotherapy focusing on depressive disorders. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2013;115(8):887–900. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24167970>.
16. Hall K.T., Loscalzo J., Kapchuk T. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends Mol Med.* 2015;21(5):285–294. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.009.
17. Lipton B.H. *The biology of belief: unleashing the power of consciousness, matter, & miracles.* Carlsbad, Calif.: Hay House; 2007.
18. Kirsch I., Moore T.J., Scoboria A., Nicholls S.S. The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention and Treatment.* 2002;5(1):23. doi: 10.1037/1522-3736.5.1.523a.
19. Quitkin F.M., Rabkin J.G., Stewart J.W., McGrath P.J., Harrison W., Ross D.C. et al. Heterogeneity of clinical response during placebo treatment. *Am J Psychiatry.* 1991;148(2):193–196. doi: 10.1176/ajp.148.2.193.
20. Agid O., Siu C.O., Potkin S.G., Kapur S., Watsky E., Vanderburg D. et al. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970–2010. *Am J Psychiatry.* 2013;170:1335–1344. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12030315.
21. Colloca L., Howick J. Placebos without deception: outcomes, mechanisms, and ethics. *Int Rev Neurobiol.* 2018;138:219–240. doi: 10.1016/bs.irn.2018.01.005.
22. Kube T., Rief W., Vivell M.B., Schäfer N.L., Vermillion T., Körfer K., Glombiewski J.A. Deceptive and nondeceptive placebos to reduce pain: an experimental study in healthy individuals. *Clin J Pain.* 2020;36(2):68–79. doi: 10.1097/AJP.0000000000000781.
23. Kapchuk T.J., Friedlander E., Kelley J.M., Sanchez M.N., Kokkotou E., Singer J.P. et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2010;5(12):15591. doi: 10.1371/journal.pone.0015591.
24. Hoenemeyer T.W., Kapchuk T.J., Mehta T.S., Fontaine K.R. Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):2784. doi: 10.1038/s41598-018-20993-y.
25. Corsi N., Emadi Andani M., Tinazzi M., Fiorio M. Changes in perception of treatment efficacy are associated to the magnitude of the nocebo effect and to personality traits. *Sci Rep.* 2016;6:30671. doi: 10.1038/srep30671.
26. Hauser W., Hansen E., Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(26):459–465. doi: 10.3238/arztebl.2012.0459.
27. Glintborg B., Sorensen I.J., Loft A.G., Esbesen J., Lindegaard H., Jensen D.V. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. Results from DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):553.2–554. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1703.
28. Odinet J.S., Day C.E., Cruz J.L., Heindel G.A. The biosimilar nocebo effect? A systematic review of double-blinded versus open-label studies. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(10):952–959. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.10.952.
29. Colloca L., Panaccione R., Murphy T.K. The clinical implications of nocebo effects for biosimilar therapy. *Front Pharmacol.* 2019;10:1372. doi: 10.3389/fphar.2019.01372.
30. Nikiphorou E., Kautiainen H., Hannonen P., Asikainen J., Kokko A., Rannio T. Clinical effectiveness of CT-P13 (infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(12):1677–1683. doi: 10.1517/14712598.2015.1103733.
31. Tweehuysen L., van den Bemt B.J.F., van Ingen I.L., de Jong A.J.L., van der Laan W.H., van den Hoogen F.H.J. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):60–68. doi: 10.1002/art.40324.
32. Bingel U., Wanigasekera V., Wiech K., Ni Mhuircheartaigh R., Lee M.C., Ploner M., Tracey I. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil. *Sci Transl Med.* 2011;3(70):70ra14. doi: 10.1126/scitranslmed.3001244.
33. Webster R.K., Weinman J., Rubin G.J. How does the side-effect information in patient information leaflets influence peoples' side-effect expectations? A cross-sectional national survey of 18- to 65-year-olds in England. *Health Expect.* 2017;20(6):1411–1420. doi: 10.1111/hex.12584.
34. Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(3):333–341. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.014.
35. Liccardi G., Senna G., Russo M., Bonadonna P., Crivellaro M., Dama A. et al. Evaluation of the placebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):104–107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15301298>.
36. Verhulst J., Kramer D., Swan A.C., Hale-Richlen B., Beahrs J. The medical alliance: from placebo response to alliance effect. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201:546–552. doi: 10.1097/NMD.0b013e31829829e1.
37. Macklin R. The Declaration of Helsinki: another revision. *Indian J Med Ethics.* 2009;6(1):2–4. doi: 10.20529/IJME.2009.001.
38. Bleasdale C., Colloca L., Kapchuk T.J. Are open-label placebos ethical? Informed consent and ethical equivocations. *Bioethics.* 2016;30(6):407–414. doi: 10.1111/bioe.12245.
39. Llanos L., Moreu R., Ortín T., Peiró A.M., Pascual S., Bellot P. et al. The existence of a relationship between increased serum alanine aminotransferase levels detected in premarketing clinical trials and postmarketing published hepatotoxicity case reports. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(12):1337–1345. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04298.x.

Информация об авторе:

Буеверов Алексей Олегович, д.м.н., профессор, 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; ведущий научный сотрудник, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимировского»; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: bcl72@yandex.ru

Information about the author:

Alexey O. Bueverov, Dr. of Sci. (Med.), professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; leading researcher, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky”; 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: bcl72@yandex.ru